



VNIVERSITAT
E VALÈNCIA

Facultad de Medicina y Odontología
Programa de doctorado en Medicina 3139
Departamento de Medicina

BIOMARCADORES PREDICTIVOS DE FRAGILIDAD TRAS INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Adela Pozo Giráldez

Especialista en Bioquímica Clínica y Patología Molecular

Dirigida por:

Dr. Juan Sanchis Forés

Dr. Enrique Rodríguez Borja

Valencia, julio 2025

Doctorado en Medicina

D. Juan Sanchis Forés, Doctor en Medicina y Cirugía, Catedrático de Universidad en la Universitat de València y Jefe Clínico del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

D. Enrique Rodríguez Borja, Doctor en Farmacia y Jefe de Sección del Laboratorio de Bioquímica y Patología Molecular del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

CERTIFICAN:

Que la presente tesis doctoral titulada “Biomarcadores predictivos de fragilidad tras infarto agudo de miocardio” que presenta Dña. Adela Pozo Giráldez para optar al grado de Doctor por la Universitat de València ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne todos los requisitos necesarios para su presentación y lectura.

Para que así conste, firmamos este informe en Valencia, 30 de junio del 2025.

JUAN| Firmado
SANC| digitalmente
HIS| por JUAN|
FORES| SANCHIS|
Fecha:
2025.06.29
17:13:02
+02'00'

Dr. Juan Sanchis Forés

ENRIQU| Firmado
E JOSE| digitalmente
RODRI| por ENRIQUE
GUEZ| JOSE|
BORJA| RODRIGUEZ|
Fecha:
2025.06.29
19:51:30
+02'00'

Dr. Enrique Rodríguez Borja

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han hecho posible la realización de esta tesis doctoral.

En primer lugar, al Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia, por confiar en mí desde el inicio y brindarme una formación sólida, rigurosa y generosa, que ha sido fundamental tanto en el desarrollo de este trabajo como en mi crecimiento personal.

Al Dr. Juan Sanchis, mi director de tesis, por aceptar dirigir este trabajo, por su visión científica y por su supervisión, cuyo nivel de experiencia ha contribuido al rigor de este estudio.

Al Dr. Enrique Rodríguez, mi director de tesis, por ser maestro y mentor. Gracias por tu acompañamiento, tu amistad, tu orientación clara y tu capacidad para motivarme incluso en los momentos más exigentes.

Al Dr. Arturo Carratalá, por ser ejemplo, y por ejercer un liderazgo basado en el cuidado constante y el capital humano. Gracias por haber sido como un padre en este camino y por velar siempre por todos, incluso en lo invisible.

A Pablo, mi pareja, por su amor, su alegría y convicción durante todo este camino.

Y a mi familia, por absolutamente todo.

**«La investigación es ver lo que todo el mundo ha visto
y pensar lo que nadie más ha pensado».**

Albert Szent-Györgyi

RESUMEN

La fragilidad es un síndrome geriátrico prevalente en la población de edad avanzada, caracterizado por una disminución progresiva de la reserva fisiológica y la resistencia al estrés. Su presencia se asocia con un incremento significativo del riesgo de eventos adversos, como discapacidad, hospitalización, deterioro funcional y mortalidad. Esta condición cobra especial relevancia en el contexto del infarto agudo de miocardio (IAM), patología cuyo manejo clínico se ve profundamente influido por las características basales del paciente, incluyendo su grado de vulnerabilidad biológica.

En las últimas décadas, el envejecimiento demográfico y la creciente prevalencia de enfermedades cardiovasculares (ECV) han planteado nuevos retos a los sistemas sanitarios. A pesar de la creciente concienciación sobre la importancia de evaluar la fragilidad en pacientes con IAM, las herramientas diagnósticas actuales, como la escala fenotípica de Fried o el Índice de Fragilidad (IF), presentan limitaciones considerables. Su aplicación puede resultar poco práctica, subjetiva o inadecuada en entornos de alta presión asistencial como las unidades de cardiología.

Ante este contexto, la presente tesis se propuso desarrollar y validar un modelo predictivo de fragilidad basado en biomarcadores bioquímicos rutinarios, fácilmente accesibles mediante una simple analítica. Se plantea que, dado que en la fragilidad subyace un deterioro humoral y orgánico, los biomarcadores pueden ofrecer una alternativa objetiva, reproducible y clínicamente viable para su evaluación y estratificación del riesgo. Además, se exploró la utilidad de estos biomarcadores no solo en la predicción de fragilidad, sino también en eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y mortalidad a los 2 años tras el alta hospitalaria.

Diseño del estudio y población

Se diseñó un estudio prospectivo unicéntrico que incluyó a 492 pacientes consecutivos mayores de 65 años, hospitalizados por IAM en el Hospital

Clínico Universitario de Valencia. Se excluyeron aquellos con indicación de cirugía de revascularización coronaria. La evaluación de la fragilidad se realizó al alta mediante la escala de Fried. Se registraron además variables clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y un panel de 21 biomarcadores bioquímicos medidos en sangre, incluyendo hemoglobina, NT-proBNP, PCR, fibrinógeno, prealbúmina, zinc, entre otros.

Metodología analítica

Las variables dependientes (fragilidad, MACE y mortalidad) se analizaron en formato dicotómico, por lo que se optó por la regresión logística como modelo estadístico más apropiado para su estudio. Se aplicaron tanto enfoques frecuentistas como bayesianos para la selección de las variables predictoras. El rendimiento de los modelos se evaluó mediante curvas ROC y el área bajo la curva (AUC), explorando su capacidad discriminativa.

Resultados principales

El 42,3% de los pacientes presentaban fragilidad al alta. La mortalidad a los 2 años fue del 19,9% y el 26,2% presentó un nuevo evento coronario. En los análisis bivariantes, se identificaron diferencias estadísticamente significativas en varios biomarcadores según la presencia o no de fragilidad, MACE o mortalidad. Los biomarcadores con mayor peso predictivo para fragilidad fueron la hemoglobina y el NT-proBNP.

En la construcción del modelo bioquímico de predicción de fragilidad, se logró una capacidad discriminativa moderada ($AUC \sim 0.7$), aunque insuficiente para reemplazar la escala clínica de Fried. Por el contrario, los modelos combinados que integraban variables clínicas y bioquímicas para predecir MACE y mortalidad alcanzaron un mejor rendimiento ($AUC > 0.8$ en algunos casos), con una clara utilidad potencial en la estratificación del riesgo post-IAM.

Discusión

Los resultados confirman la hipótesis de que ciertos biomarcadores reflejan procesos subyacentes de la fragilidad, como inflamación crónica, desnutrición

o disfunción orgánica. No obstante, la expresión clínica del fenotipo frágil es multifactorial y su traducción a un único modelo bioquímico es compleja. Mientras que la fragilidad se manifiesta a través de variables funcionales y fenotípicas altamente individualizadas, los biomarcadores ofrecen una visión sistémica que, si bien complementaria, no es equivalente.

Por ello, si bien el modelo bioquímico por sí solo no puede sustituir las herramientas clínicas actuales para la evaluación de la fragilidad, sí representa un recurso de valor añadido para detectar perfiles de riesgo en fases tempranas o contextos en los que no sea posible una evaluación funcional completa.

Conclusiones

1. La fragilidad es altamente prevalente en pacientes mayores tras un IAM y se asocia de forma significativa con eventos adversos y mortalidad a medio plazo.
2. Se ha desarrollado un modelo bioquímico predictivo de fragilidad basado en parámetros analíticos simples, que muestra una capacidad discriminativa ciertamente limitada para esta condición, pero útil en combinación con variables clínicas.
3. Los modelos predictivos para MACE y mortalidad que integran biomarcadores presentan una buena capacidad pronóstica y pueden ser útiles en la práctica clínica para mejorar la estratificación del riesgo y la toma de decisiones.
4. Se propone la implementación automatizada del modelo bioquímico en los sistemas de soporte clínico, integrándolo en el perfil analítico post-SCA, para facilitar su uso en el entorno hospitalario.

Futuras líneas de investigación

Se plantea la validación externa del modelo en otras cohortes, así como el desarrollo de nuevas aproximaciones que integren diferentes escalas de

fragilidad y marcadores moleculares emergentes. Así mismo, sería deseable incorporar herramientas de inteligencia artificial para optimizar la predicción y personalizar el manejo de los pacientes mayores tras un evento cardiovascular.

Resum

La fragilitat és un síndrome geriàtric prevalent en la població d'edat avançada, caracteritzat per una disminució progressiva de la reserva fisiològica i de la resistència a l'estrès. La seua presència s'associa amb un augment significatiu del risc d'esdeveniments adversos, com discapacitat, hospitalització, deteriorament funcional i mortalitat. Aquesta condició adquireix una rellevància especial en el context de l'infart agut de miocardi (IAM), una patologia on el maneig clínic es veu profundament influït per les característiques basals del pacient, incloent-hi el seu grau de vulnerabilitat biològica.

En les darreres dècades, l'envelliment demogràfic i la creixent prevalença de les malalties cardiovasculars (MCV) han plantejat nous reptes als sistemes sanitaris. Tot i la conscienciació creixent sobre la importància d'avaluar la fragilitat en pacients amb IAM, les eines diagnòstiques actuals, com l'escala fenotípica de Fried o l'Índex de Fragilitat (IF), presenten limitacions importants. La seua aplicació pot resultar poc pràctica, subjectiva o inadequada en entorns assistencials amb elevada pressió, com ara les unitats de cardiologia.

Davant aquest context, aquesta tesi proposa desenvolupar i validar un model predictiu de fragilitat basat en biomarcadors bioquímics rutinaris, fàcilment accessibles mitjançant una simple analítica de sang. Partint del supòsit que la fragilitat té un substrat de deteriorament humoral i orgànic, els biomarcadors poden oferir una alternativa objectiva, reproducible i viable clínicament per a la seua avaluació i estratificació del risc. A més, s'explora la utilitat d'aquests biomarcadors no sols en la predicció de la fragilitat, sinó també en la d'esdeveniments cardiovasculars adversos majors (MACE) i en la mortalitat als 2 anys després de l'alta hospitalària.

Disseny de l'estudi i població

Es va dissenyar un estudi prospectiu unicèntric que va incloure 492 pacients consecutius majors de 65 anys, hospitalitzats per IAM a l'Hospital Clínic Universitari de València. Es van excloure aquells amb indicació de cirurgia de

revascularització coronària. L'avaluació de la fragilitat es va fer en el moment de l'alta mitjançant l'escala de Fried. A més, es van registrar variables clíniques, electrocardiogràfiques, ecocardiogràfiques i un panell de 21 biomarcadors bioquímics mesurats en sang, entre ells l'hemoglobina, el NT-proBNP, la proteïna C reactiva, el fibrinogen, la prealbúmina i el zinc.

Metodologia analítica

Les variables dependents (fragilitat, MACE i mortalitat) es van analitzar en format dicotòmic, i per això es va optar per la regressió logística com el model estadístic més adequat. Es van aplicar enfocaments tant freqüentistes com bayesians per a la selecció de variables predictives. El rendiment dels models es va avaluar mitjançant corbes ROC i àrees sota la corba (AUC), explorant-ne la capacitat discriminativa.

Principals resultats

El 42,3% dels pacients presentaven fragilitat en el moment de l'alta. La mortalitat als 2 anys va ser del 19,9% i el 26,2% va patir un nou esdeveniment coronari. En els anàlisis bivariats es van identificar diferències estadísticament significatives en diversos biomarcadors segons la presència o no de fragilitat, MACE o mortalitat. Els biomarcadors amb més pes predictiu per a la fragilitat van ser l'hemoglobina i el NT-proBNP.

En la construcció del model bioquímic de predicció de fragilitat, es va aconseguir una capacitat discriminativa moderada (AUC $\sim 0,7$), encara que insuficient per a substituir l'escala clínica de Fried. En canvi, els models combinats que integraven variables clíniques i bioquímiques per a predir MACE i mortalitat van mostrar un millor rendiment (AUC $> 0,8$ en alguns casos), amb una clara utilitat en l'estratificació del risc post-IAM.

Discussió

Els resultats confirmen la hipòtesi que certs biomarcadors reflecteixen processos subjacents a la fragilitat, com la inflamació crònica, la desnutrició o la disfunció orgànica. No obstant això, l'expressió clínica del fenotip fràgil és multifactorial, i la seua traducció a un únic model bioquímic és complexa. Mentre que la fragilitat es manifesta mitjançant variables funcionals i fenotípiques altament individualitzades, els biomarcadors ofereixen una visió sistèmica que, si bé complementària, no és equivalent.

Per això, tot i que el model bioquímic per si sol no pot substituir les eines clíniques actuals per a l'avaluació de la fragilitat, representa un recurs de valor afegit per a detectar perfils de risc en fases primerenques o en contextos on no siga possible una avaluació funcional completa.

Conclusions

1. La fragilitat és altament prevalent en pacients majors després d'un IAM i s'associa de manera significativa amb esdeveniments adversos i mortalitat a mitjà termini.
2. S'ha desenvolupat un model bioquímic predictiu de fragilitat basat en paràmetres analítics simples, que mostra una capacitat discriminativa limitada, però útil en combinació amb variables clíniques.
3. Els models predictius per a MACE i mortalitat que integren biomarcadors presenten una bona capacitat pronòstica i poden ser útils en la pràctica clínica per a millorar l'estratificació del risc i la presa de decisions.
4. Es proposa la implementació automatitzada del model bioquímic en als sistemes de suport clínic, integrant-lo en el perfil analític post-SCA per a facilitar el seu ús en l'entorn hospitalari.

Futures línies d'investigació

Es proposa la validació externa del model en altres cohorts, així com el desenvolupament de noves aproximacions que integren diferents escales de fragilitat i nous marcadors moleculars. També seria desitjable incorporar eines d'intel·ligència artificial per a optimitzar la predicció i personalitzar el maneig dels pacients majors després d'un esdeveniment cardiovascular.

Abstract

Frailty is a prevalent geriatric syndrome in older adults, characterized by a progressive decline in physiological reserve and resistance to stress. Its presence is significantly associated with adverse outcomes such as disability, hospitalization, functional deterioration, and mortality. This condition is particularly relevant in the context of acute myocardial infarction (AMI), where clinical management is profoundly influenced by the patient's baseline characteristics, including biological vulnerability.

In recent decades, demographic aging and the increasing prevalence of cardiovascular diseases (CVD) have posed new challenges for healthcare systems. Although awareness of the importance of assessing frailty in AMI patients has increased, current diagnostic tools, such as the Fried phenotype scale or the Frailty Index (FI), present important limitations. Their application can be impractical, subjective, or inadequate in high-pressure clinical environments such as cardiology units.

In this context, the present thesis aimed to develop and validate a predictive model of frailty based on routine biochemical biomarkers, easily accessible through a simple blood test. It is hypothesized that, since frailty involves underlying humoral and organic deterioration, biomarkers may offer an objective, reproducible, and clinically viable alternative for its assessment and risk stratification. Furthermore, the potential of these biomarkers was also explored for predicting major adverse cardiovascular events (MACE) and mortality at 2 years post-discharge.

Study Design and Population

A prospective single-center study was conducted, including 492 consecutive patients over 65 years of age who were hospitalized for AMI at the Hospital Clínico Universitario of Valencia. Patients with an indication for coronary revascularization surgery were excluded. Frailty was assessed at discharge using the Fried scale. Additional clinical, electrocardiographic,

echocardiographic variables and a panel of 21 blood-based biochemical biomarkers were collected, including hemoglobin, NT-proBNP, CRP, fibrinogen, prealbumin, zinc, among others.

Analytical Methodology

The dependent variables (frailty, MACE, and mortality) were analyzed as binary outcomes; therefore, logistic regression was chosen as the most appropriate statistical model. Both frequentist and Bayesian approaches were applied for the selection of predictive variables. Model performance was assessed using ROC curves and the area under the curve (AUC) to evaluate discriminatory power.

Main Results

At discharge, 42.3% of patients were classified as frail. The 2 years mortality rate was 19.9%, and 26.2% experienced a new coronary event. Bivariate analyses identified statistically significant differences in several biomarkers according to the presence of frailty, MACE, or mortality. Hemoglobin and NT-proBNP emerged as the strongest predictive biomarkers of frailty.

The biochemical model for predicting frailty demonstrated moderate discriminatory capacity (AUC $\sim$ 0.7), although insufficient to replace the Fried clinical scale. Conversely, combined models integrating both clinical and biochemical variables for predicting MACE and mortality achieved better performance (AUC > 0.8 in some cases), indicating clear potential for risk stratification after AMI.

Discussion

The findings support the hypothesis that specific biomarkers reflect underlying pathophysiological processes associated with frailty, such as chronic inflammation, malnutrition, or organ dysfunction. However, the clinical expression of the frailty phenotype is multifactorial, and its translation into a single biochemical model remains complex. While frailty is typically assessed through highly individualized functional and phenotypic variables, biomarkers

offer a systemic perspective which, although complementary, is not equivalent.

Therefore, although the biochemical model alone cannot replace current clinical tools for assessing frailty, it represents a valuable resource for early risk detection in settings where comprehensive functional assessment may not be feasible.

Conclusions

1. Frailty is highly prevalent in older patients following AMI and is significantly associated with mid-term adverse outcomes and mortality.
2. A biochemical predictive model of frailty based on simple laboratory parameters has been developed, which shows limited discriminatory power alone, but becomes useful when combined with clinical variables.
3. Predictive models for MACE and mortality integrating biomarkers demonstrated good prognostic performance and may be helpful in clinical practice to improve risk stratification and therapeutic decision-making.
4. The implementation of this biochemical model in clinical decision support systems, integrated into post-AMI laboratory panels, is proposed to facilitate its application in hospital settings.

Future Research Directions

External validation of the model in other cohorts is needed, as well as the development of new approaches that combine frailty scales with emerging molecular markers. Additionally, incorporating artificial intelligence tools could optimize predictive accuracy and support personalized care for older patients after a cardiovascular event.

ABREVIATURAS

AUC	Área bajo la curva (<i>Area under curve</i>)
CA-125	Antígeno carbohidrato 125
CDS	<i>Clinical Decision Support</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
DHEA-S	Sulfato de dehidroepiandrosterona
ECG	Electrocardiograma
ECLIA	Ensayo de inmunoanálisis por electroquimioluminiscencia
ECV	Enfermedad cardiovascular
EFS	<i>Edmonton Frail Scale</i>
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
FA	Fibrilación auricular
FC	Frecuencia cardíaca
GDF15	Factor de diferenciación del crecimiento 15
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HOMA	Homeostasis model assessment, índice de insulinoresistencia
HPLC	Cromatografía líquida de alta precisión
HTA	Hipertensión arterial
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Intervalo de confianza
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IMC	Índice de masa corporal
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
MACE	<i>Major adverse cardiovascular events</i>
MDRD	<i>Modiffcation of Diet in Renal Disease</i>
NT-proBNP	N-terminal del Propéptido Natriurético Cerebral
OMS	Organización Mundial de la Salud

PCR	Proteína C reactiva
SCA	Síndrome coronario agudo
SLS	Laurilsulfato sódico
TAS (gráficas)	Tensión arterial sistólica al ingreso
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	25
1.1. Síndrome coronario agudo y envejecimiento	25
1.2. Fundamentos y evolución del concepto de fragilidad.....	27
1.2.1. Características de la fragilidad	28
1.3. Epidemiología de población anciana y frágil	32
1.4. Herramientas para valorar la fragilidad	35
1.4.1. Fenotipo de Fried o <i>Fried Score</i>	37
1.4.2. Índice de fragilidad	39
1.4.3. Selección de herramientas para valorar la fragilidad.....	40
1.5. Objetivos de la evaluación de la fragilidad en pacientes con ECV	43
1.5.1. Objetivos clínicos y pronósticos	44
1.6. Fragilidad como factor de riesgo cardiovascular	45
1.7. Modelos bioquímicos Predictores	49
1.7.1. Antecedentes de los Modelos Bioquímicos Predictores.....	49
1.7.2. Modelos Bioquímicos Predictores en la Práctica Clínica	50
1.7.3. Ventajas en la aplicación de modelos bioquímicos en la práctica clínica.....	52
1.7.4. Limitaciones en la implementación de modelos bioquímicos.....	53
1.7.5. Estudios y evidencias que respaldan la eficacia de los modelos predictivos	54
1.7.6. Proyección de los modelos bioquímicos en la Medicina Contemporánea	55

1.8. Biomarcadores predictores de fragilidad	55
1.8.1. Parámetros de senescencia celular	56
1.8.2. Parámetros inflamatorios.....	57
1.8.3. Parámetros de disfunción renal.....	58
1.8.4. Parámetros nutricionales	59
1.8.5. Parámetros hematológicos y hemostáticos	60
1.8.6. Parámetros endocrinos	61
1.8.7. Parámetros cardíacos.....	62
1.9. Perspectivas futuras en la evaluación de la fragilidad	64
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	71
2.1. Hipótesis	71
2.2. Objetivos.....	71
2.2.1. Objetivo principal	71
2.2.2. Objetivos secundarios.....	72
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	75
3.1. Diseño del estudio.....	75
3.2. Población de estudio	76
3.2.1. Criterios de inclusión	77
3.2.2. Criterios de exclusión	77
3.3. Protocolo de estudio.....	77
3.4. Material y variables analizadas.....	78
3.4.1. Variables clínicas y funcionales.....	78
3.4.2. Evaluación de la fragilidad	81
3.4.3. Análisis de biomarcadores	85
3.4.4. Espécimen biológico	85
3.4.5. Biomarcadores inflamatorios	86

3.4.6. Biomarcadores de disfunción renal	86
3.4.7. Biomarcadores nutricionales	89
3.4.8. Biomarcadores hematológicos y homeostáticos	90
3.4.9. Biomarcadores endocrinos.....	93
3.4.10. Biomarcadores de disfunción cardiaca	97
3.4.11. Biomarcadores de senescencia celular	98
3.5. Seguimiento.....	99
3.6. Análisis estadístico	100
3.6.1. Cálculo del Tamaño Muestral.....	100
3.6.2. Selección de variables	100
3.6.3. Modelos bioquímicos predictores de fragilidad	102
3.6.4. Modelos bioquímicos predictores MACE y Mortalidad.....	102
3.7. Consideraciones éticas y consentimiento informado	104
4. RESULTADOS.....	107
4.1. Características basales de la población.....	107
4.2. Variables bioquímicas	108
4.3. Variables Clínicas	114
4.4. Modelos bioquímicos predictores de fragilidad.....	120
4.5. Modelos bioquímicos predictores de MACE	123
4.6. Modelos bioquímicos predictores de Mortalidad.....	124
4.7. Estimación de los modelos finales mediante validación cruzada.	126
4.8. Estimación de los modelos finales.	127
4.8.1. Modelo predictor de fragilidad.....	127
4.8.2. Modelo predictor de MACE a 2 años	128
4.8.3. Modelo predictor de Mortalidad a 2 años.	129

5. DISCUSIÓN	133
5.1. Objetivo Principal	135
5.1.1. Selección de Biomarcadores	136
5.1.2. Importancia de los biomarcadores en la creación del modelo	136
5.1.3. Construcción de Modelos bioquímicos	143
5.1.4. Validación del Modelo	144
5.1.5. Modelo bioquímico como predictor de fragilidad	145
5.1.6. Crítica al Fried Score como referente	146
5.2. Objetivos Secundarios	148
5.2.1. Construcción de Modelos Predictivos de Eventos Clínicos	148
5.2.2. Modelo Como Predictor de MACE y Mortalidad	148
5.2.3. Papel predictivo de hemoglobina y NT-proBNP	149
5.2.4. Modelo bioquímico y variables clínicas	153
5.3. Aplicabilidad de los resultados	153
5.3.1. Aplicabilidad de la presente tesis doctoral	155
5.3.2. Integración del modelo en Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica	156
5.4. Limitaciones del estudio	156
5.5. Líneas futuras de investigación	158
6. CONCLUSIONES	163
7. BIBLIOGRAFÍA	167
8. PUBLICACIONES RELACIONADAS	187
9. ANEXOS	191

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figuras

Figura 1.	Mecanismos subyacentes de la fragilidad.....	29
Figura 2.	Representación jerárquica y multiescala de la desregulación fisiológica y de los probables impulsores biológicos de la fragilidad.....	31
Figura 3.	Comparación de los atributos de medición clínica entre diferentes modelos encontrados en la literatura.	36
Figura 4.	Modelo teórico de los impulsores del síndrome de fragilidad y la ECV	47
Figura 5.	Relación entre la inflamación, fragilidad y enfermedad cardiovascular	57
Figura 6.	Intervenciones destinadas a prevenir la fragilidad en pacientes con ECV.....	66
Figura 7.	Protocolo de estudio	78
Figura 8.	Descripción del funcionamiento Sysmex XN-1000	92
Figura 9.	Ejemplo de cromatograma en analizador ADAMS™ A1c HA 8180 T en paciente diabético	96
Figura 10.	Principio del inmunoensayo tipo sándwich basado en el acoplamiento de biotina y estreptavidina.....	97
Figura 11.	Algoritmo <i>cross validation</i>	104
Figura 12.	Mapa de calor para la correlación entre las variables analíticas presentando un dendograma de agrupación por patrones de correlación	110

Figura 13.	Mapa de correlaciones y dendograma eliminando GDF15	111
Figura 14.	Diagramas de cajas para las variables analíticas según el Fried Dicotómico	112
Figura 15.	Diagramas de cajas para las variables analíticas según el MACE a los 2 años.....	112
Figura 16.	Diagramas de cajas para las variables analíticas según la Mortalidad a los 2 años	113
Figura 17.	Variación del GDF15 según las variables de interés.....	113
Figura 18.	Distribución de las variables clínicas continuas según la condición estudiada	116
Figura 19.	Selección de variables para el <i>Fried Score</i> dicotómico.....	121
Figura 20.	Selección de variables para MACE a los 2 años.....	124
Figura 21.	Selección de variables para Mortalidad a los 2 años.....	126
Figura 22.	Comparación de curvas ROC para el Fried dicotómico	128
Figura 23.	Comparación de curvas ROC para el MACE a los 2 años	129
Figura 24.	Comparación de curvas ROC para la Mortalidad a los 2 años.....	130

Tablas

Tabla 1.	Selección de herramientas para estimar fragilidad	41
Tabla 2.	Resumen de variables clínicas, electrocardiográficas, hemodinámicas, analíticas y ecocardiográficas registradas en los pacientes incluidos en el estudio.....	80
Tabla 3.	Criterio de debilidad con el dinamómetro de mano	82
Tabla 4.	Resumen numérico de las variables bioquímicas del estudio	108
Tabla 5.	Resumen numérico de las variables clínicas continuas	115
Tabla 6.	Prevalencia de cada condición clínica dicotómica.....	117
Tabla 7.	Porcentaje de incidencia de las condiciones clínicas consideradas según la variable dicotómica independiente.....	118
Tabla 8.	Biomarcadores incorporados en el modelo bioquímico predictor de fragilidad mediante los diferentes enfoques.....	122

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Síndrome coronario agudo y envejecimiento

En las últimas décadas, se ha evidenciado una tendencia ascendente en el envejecimiento demográfico a nivel global. Este incremento en la proporción de individuos de edad avanzada plantea retos sustanciales para la viabilidad y adaptabilidad de los sistemas sanitarios contemporáneos. Las particularidades clínicas, las condiciones debilitantes y las implicaciones socioeconómicas inherentes a este grupo etario divergen significativamente de los paradigmas convencionales bajo los cuales fueron conceptualizados los actuales sistemas de salud.

El envejecimiento poblacional y los cambios demográficos están contribuyendo de manera decisiva al incremento de la enfermedad coronaria, con proyecciones que anticipan un aumento significativo en su incidencia, prevalencia y los costes sanitarios asociados en las próximas décadas. Se prevé un crecimiento notable en el número de personas mayores de 75 años, grupo que desempeñará un papel clave en esta tendencia ascendente. En este contexto, las enfermedades cardiovasculares (ECV) se mantienen como la principal causa de mortalidad a nivel mundial desde hace más de veinte años, registrando actualmente la mayor carga de fallecimientos atribuibles en comparación con periodos anteriores.

La *American Heart Association* ha señalado que las ECV son la principal causa de muerte en todo el mundo, representando aproximadamente 19,41 millones de muertes a nivel mundial en 2021 (1), lo que supone el 31% de todas las muertes a nivel mundial. De estas muertes, 7,4 millones se deben a cardiopatía coronaria. El número de muertes debidas a las cardiopatías ha aumentado desde 2.000 en más de 2 millones de personas, hasta llegar a casi 9 millones en 2019, representando en estos momentos el 16% del total de muertes debidas a todas las causas (2).

En España, la cardiopatía isquémica, una enfermedad cardíaca caracterizada por la obstrucción de las arterias coronarias, afectó a 29.000 individuos en 2021 (3). Se proyecta que esta patología se convierta en una causa de hospitalización y mortalidad significativa en el futuro, particularmente entre la población geriátrica. La cardiopatía isquémica puede dar lugar a síndromes coronarios agudos (SCA), que comprenden una serie de condiciones clínicas agudas y graves derivadas de la obstrucción súbita de las arterias coronarias. Para el año 2049, se estima que los pacientes de edad avanzada representarán hasta el 60% de los casos de SCA (4). Este hecho tendrá drásticas repercusiones en los costes sanitarios, especialmente en lo que respecta a la estancia hospitalaria y los procedimientos invasivos, ya que las guías de práctica clínica recomiendan una estrategia invasiva precoz para pacientes con SCA, independientemente de su edad, incluyendo las dos condiciones principales: infarto agudo de miocardio (IAM) y angina inestable (5).

Por lo tanto, podemos afirmar que la evaluación y estratificación pronóstica de pacientes mayores con SCA se presenta como un desafío en la práctica clínica debido a la alta incidencia y prevalencia, su elevada morbilidad, el uso significativo de recursos sanitarios y el impacto social de una enfermedad crónica en una población que envejece (4,6).

Para abordar las necesidades de esta población, las guías clínicas han propuesto diversos enfoques, poniendo especial énfasis en el concepto de fragilidad. Aunque existe un consenso generalizado sobre la definición de fragilidad como una condición médica caracterizada por la disminución de las reservas homeostáticas, lo que aumenta la vulnerabilidad del individuo a factores estresantes y al riesgo de resultados negativos para la salud, persiste controversia en cuanto a los conceptos específicos que componen esta condición (7).

1.2. Fundamentos y evolución del concepto de fragilidad

A pesar de los debates metodológicos y conceptuales, la fragilidad ha permanecido como un concepto abstracto en la mente de la mayoría de los profesionales clínicos, que a menudo dependen de la evaluación visual para estimarla en la práctica. El diccionario de Oxford definía la palabra fragilidad como «debilidad y mala salud» (8). No fue hasta 2001, que se estableció una definición más precisa y científica del síndrome de fragilidad física por Fried et al. Lo describieron como un síndrome clínico caracterizado por una mayor vulnerabilidad, resultante del declive relacionado con la edad en la reserva y función de múltiples sistemas fisiológicos. Esta situación compromete la capacidad del individuo para manejar el estrés agudo diario, de manera que la capacidad para enfrentarse a este se ve comprometida (9).

En un consenso publicado en 2013 por seis sociedades científicas internacionales (*International Association of Gerontology and Geriatrics; Society on Sarcopenia, Cachexia, and Wasting Diseases; International Academy of Nutrition and Aging; European Geriatric Medicine Society; American Medical Directors Association; American Federation for Aging Research*), se volvió a definir fragilidad como un síndrome multicausal, caracterizado por una disminución de la fuerza, la resistencia y la función fisiológica, lo que aumenta la vulnerabilidad de un individuo a la dependencia y/o la muerte (7).

La fragilidad es, por lo tanto, una condición prevalente en personas mayores, caracterizada por una disminución de la reserva fisiológica. Esta reducción en la capacidad funcional puede ser el resultado de la acumulación progresiva de deficiencias en múltiples sistemas fisiológicos a lo largo del tiempo.

1.2.1. Características de la fragilidad

Las razones por las que la fragilidad se define incluyen las siguientes características (10,11):

- **Multifactorialidad:** La fragilidad es el resultado de la interacción de factores genéticos, biológicos, psicológicos y sociales que afectan a múltiples sistemas del cuerpo.
- **Vulnerabilidad al estrés:** Las personas frágiles tienen una capacidad reducida para adaptarse o recuperarse de enfermedades agudas, procedimientos médicos o eventos estresantes.
- **Disminución de la reserva fisiológica:** A medida que las personas envejecen, la reserva en varios sistemas fisiológicos (como el cardiovascular, neuromuscular, inmunológico) disminuye, lo que contribuye a la fragilidad.
- **Manifestaciones clínicas variadas:** La fragilidad puede manifestarse de diversas formas, incluyendo pérdida de peso involuntaria, debilidad, fatiga, baja actividad física y lentitud.
- **Riesgo aumentado de resultados adversos:** Las personas frágiles tienen un mayor riesgo de caídas, discapacidad, hospitalización, y mortalidad.
- **Reversibilidad potencial:** Mediante el empleo de intervenciones adecuadas, es posible mejorar o revertir algunos aspectos de la fragilidad, especialmente en etapas tempranas.

Es importante distinguir la fragilidad de otros conceptos íntimamente relacionados como son la discapacidad, la sarcopenia y/o la multimorbilidad. Aunque un sujeto frágil puede presentar estas condiciones, la multimorbilidad se define como la coexistencia de dos o más enfermedades crónicas, no relacionadas entre sí, en el mismo individuo. La fragilidad y la multimorbilidad están estrechamente relacionadas, pero tienen diferencias. Mientras que la multimorbilidad se basa en el constructo monodimensional de la enfermedad,

la fragilidad implica una evaluación más exhaustiva y completa del individuo (signos, síntomas, condiciones clínicas, discapacidades) (12).

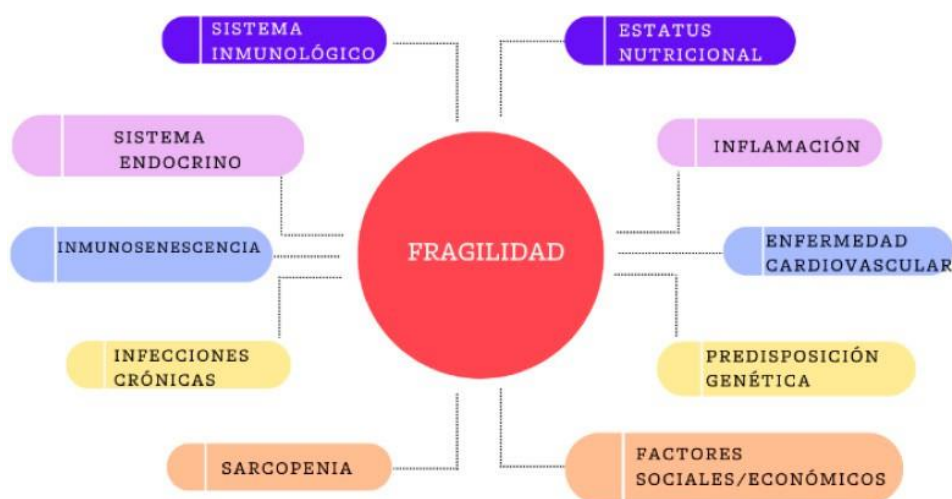


Figura 1. Mecanismos subyacentes de la fragilidad.

Por otro lado, en 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó el «Informe Mundial sobre el Envejecimiento y la Salud», donde se presentó el concepto novedoso de «Capacidad Intrínseca», definida como el conjunto de todas las capacidades físicas y mentales de un individuo que determinan su habilidad funcional. La capacidad intrínseca tiende a divergir con la edad, por lo que es importante reducir las barreras ambientales y aumentar la capacidad intrínseca para promover la máxima capacidad funcional (13). Es notable que este nuevo marco se base en gran medida en la literatura de fragilidad. Aunque las diferencias entre fragilidad y capacidad intrínseca son evidentes, ambos conceptos están diseñados para promover un enfoque novedoso y completo del individuo que envejece y están basados en la integración necesaria de servicios de atención.

Por último, el concepto de fragilidad está muy relacionado con el de resiliencia. La resiliencia se describe como la capacidad humana para adaptarse cuando ocurre un estrés traumático (7). Sobre una base teórica, una persona

resiliente será capaz de restaurar parcialmente su estado de salud después de un estrés negativo en un tiempo relativamente corto, mientras que un individuo poco resiliente tendrá dificultades para restaurar su condición y tardará más tiempo en recuperarse.

La investigación científica sugiere que la causa de la fragilidad, así como el envejecimiento, proviene de una desregulación asociada a múltiples sistemas homeostáticos como son el sistema neuro-inmuno-endocrino, el estado nutricional y la actividad física. Estos mecanismos reguladores se vuelven menos efectivos en las personas de edad avanzada, debido en parte a la presencia de inflamación de bajo grado, al exceso de estrés oxidativo y a las patologías asociadas (14). Véase Figura 1.

A largo plazo, la acumulación de daño no reparado tanto en las células somáticas como en las células madre puede conducir a una pérdida de actividad metabólica y funcional, incluyendo el declive asociado a la edad en la función inmune, es decir, la inmunosenescencia. Ciertamente, la inflamación y la inmunosenescencia han sido propuestas como factores que contribuyen tanto a la fragilidad como a la sarcopenia, que es la pérdida gradual de masa muscular esquelética y fuerza vinculada con la disminución del rendimiento físico. Estas condiciones suelen considerarse componentes característicos de la fragilidad física (15).

En la Figura 2 se representa el síndrome clínico de fragilidad física como una propiedad emergente, en el nivel más alto de la jerarquía, subyacente a módulos fisiológicos (sistemas) a una escala menor, y a módulos celulares/moleculares a una escala aún menor. Los círculos amarillos representan los tres principales sistemas fisiológicos con la mayor evidencia de interacciones y de relación con la fragilidad. Los óvalos naranjas representan submódulos (subsistemas) dentro de estos tres módulos más grandes. Los factores estresantes derivados de los cambios biológicos relacionados con la edad a escala celular/molecular, representados en óvalos morados, probablemente subyacen a la desregulación de los módulos fisiológicos representados arriba, que también interactúan entre

sí. El fenotipo agregado de desregulación (óvalo naranja oscuro) está asociado tanto con el fenotipo de fragilidad física, en el óvalo verde superior, como con la vulnerabilidad asociada con su estado (16).

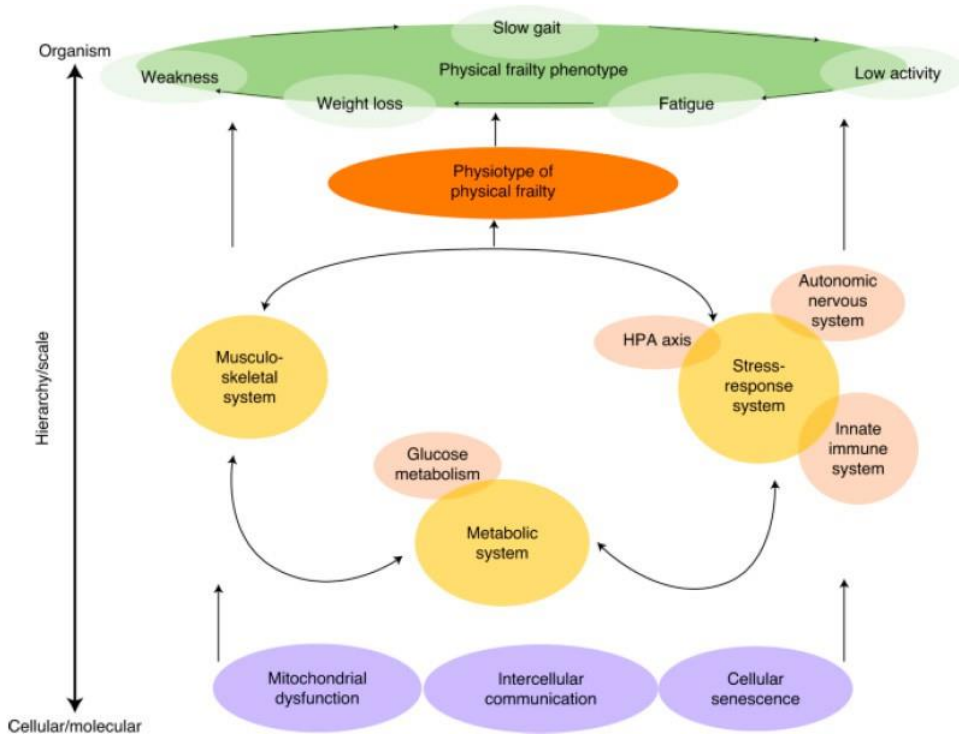


Figura 2. Representación jerárquica y multiescala de la desregulación fisiológica y de los probables impulsores biológicos de la fragilidad. Imagen de Fried LP et al. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging*. 2021.(16).

A pesar de tener una definición más o menos establecida y consensuada, un síndrome clínico caracterizado por una disminución en la reserva fisiológica y un aumento de la vulnerabilidad al estrés debido a una afectación multisistémica, caracterizado por una disminución en la fuerza, la resistencia física y la función fisiológica del individuo, la precisión en este concepto queda desdibujada dada la abstracción de algunos de sus términos difícilmente cuantificables y/o mesurables (7). A un nivel molecular, la fisiopatología de este

síndrome engloba una desregulación de citocinas y hormonas inflamatorias, estrés oxidativo, desnutrición, disfunción mitocondrial y desequilibrios energéticos poco caracterizados en su conjunto. Todo ello supone un gran desafío para la salud pública, subrayando la importancia para los sistemas de salud de desarrollar estrategias efectivas a través de modelos y escalas para prevenirla y tratarla (17).

1.3. Epidemiología de población anciana y frágil

Hemos establecido con anterioridad que la fragilidad sería un síndrome clínico caracterizado por la incapacidad de un sujeto para responder adecuadamente al estrés. Un metaanálisis de 2021 estimó que el 18% de las personas mayores de 50 años eran frágiles y el 45% estaban en estado prefrágil (18). La prevalencia asciende hasta el 74% en individuos mayores de 80 años o en mayores de 70 años en presencia de comorbilidad y enfermedades crónicas (19). Sin embargo, la prevalencia de la fragilidad varía ampliamente dependiendo de la herramienta y la definición utilizada.

La prevalencia de la fragilidad en la población anciana exhibe una notable heterogeneidad. Dicha variabilidad se atribuye a una serie de factores, entre ellos, la definición adoptada y las herramientas empleadas para su diagnóstico, las características clínicas del grupo bajo estudio, el país de residencia y las condiciones socioeconómicas prevalecientes. En el contexto de la población geriátrica general ambulatoria en países desarrollados se establece una prevalencia del 10% (20). Sin embargo, en entornos hospitalarios, la prevalencia de fragilidad puede variar entre el 18% y el 40% de los pacientes (21). A pesar de esto, las estimaciones más altas se observan entre pacientes mayores con enfermedad grave de la válvula aórtica sintomática ascendiendo al 49% (22).

Dada la forma heterogénea de medir la fragilidad, es evidente que cada estimación en la población puede ser fácilmente discutible o, en el mejor de los casos, proporcionar una visión muy parcial del fenómeno. Sin embargo, varios estudios han intentado estimar cuan frágiles son algunas poblaciones en diferentes entornos, países y regiones. En una revisión sistemática y metaanálisis

basado en 21 estudios con 61.500 personas de 65 años o más la prevalencia de fragilidad varió entre 4% y 59,1%, con una prevalencia ponderada del 10,7% (IC del 95%: 10,5-10,9) (23). De los 21 estudios incluidos, 14 utilizaron el Fenotipo de Fragilidad de Fried (que explicaremos más adelante) variando la tasa entre 4% y 17%, y entre 4,2% y 59,1% en estudios que utilizaron definiciones amplias o instrumentos de medición que abarcaban aspectos físicos, sociales y psicológicos de la fragilidad (9).

Es relevante destacar que esta variabilidad tiende a disminuir en los estudios que optan por definiciones de fragilidad de naturaleza física, las cuales se fundamentan en parámetros concretos relacionados con la propia condición física. Un ejemplo de este enfoque es el fenotipo propuesto por Fried (9). Cuando se examinaron diferentes subgrupos, las mujeres mostraron una prevalencia sustancialmente más alta de fragilidad en comparación con los hombres. Como era de esperar, la prevalencia aumentó con la edad, siendo la más alta en sujetos de 85 años o más (23).

Estos datos son consistentes a los obtenidos por el *Proyecto Encuesta de Salud, Envejecimiento y Jubilación en Europa* (24) donde se estimó la tasa de fragilidad de manera uniforme en un buen número de países del continente, mostrando una gran heterogeneidad entre ellos. En general, se observó una prevalencia del 17%, con mínimos del 5,8% en Suiza y 8,6% en Suecia, y una alta prevalencia del 23% en Italia y 27,3% en España. Las tasas de prevalencia de prefragilidad fueron más homogéneas entre los países evaluados, con un 46,5% en Suiza, 45,3% en Suecia, 43,6% en Italia y 50,9% en España. De manera similar al caso europeo, en Estados Unidos, la prevalencia informada también fue muy dispar, variando desde el 6,9% en el estudio de Fried et al. (9) hasta el 19,5% en el estudio realizado entre mexicanos y estadounidenses (25).

Por otro lado, los factores socioeconómicos también están estrechamente relacionados con la prevalencia de fragilidad. Varios estudios han demostrado que las personas social y/o económicamente desfavorecidas presentan una prevalencia especialmente alta de fragilidad (26). También se informaron

rangos amplios en los países de ingresos bajos y medios. Una revisión sistemática informó que la tasa de fragilidad en personas mayores osciló entre el 17% y el 31% en Brasil, entre el 5% y el 31% en China y entre el 21% y el 44% en Rusia, con estudios que utilizaron el score de Fragilidad de Fried (27).

Collard et al. mostraron en su metaanálisis que las diferencias en las tasas de prevalencia de fragilidad eran menos acusadas cuando se utilizaban evaluaciones basadas en la definición de fragilidad física en comparación con una definición más amplia que también abarcaba aspectos sociales y psicosociales. Esta menor magnitud en las tasas de fragilidad obtenida podría residir en el mayor consenso inherente en la definición establecida por escalas físicas, más precisas y reproducibles, lo que por otra parte permitiría una mejor intercomparabilidad entre diferentes estudios (23).

Finalmente, es esencial considerar el impacto de las condiciones clínicas en la prevalencia de la fragilidad. Evidentemente, un individuo con más afecciones de salud tiene una mayor probabilidad de ser catalogado como frágil, sin importar el instrumento utilizado para su evaluación. Esto implica que la prevalencia de la fragilidad puede variar significativamente según el contexto clínico.

En resumen, la fragilidad es una condición de alta prevalencia en la población anciana a nivel mundial, y su tasa se ve fuertemente influenciada por el instrumento utilizado para su medición. Los estudios sugieren que las tasas de prevalencia son más comparables cuando se emplea el índice de fragilidad física propuesto por Fried (9). La variación geográfica en la prevalencia de fragilidad persiste, independientemente del instrumento de evaluación utilizado, y las tasas tienden a ser más elevadas en poblaciones ancianas que residen en comunidades de países con ingresos económicos bajos, así como por factores como el estado nutricional y consideraciones étnicas. Sin embargo, existe una notoria falta de investigación sobre la progresión de la fragilidad, y aunque se ha registrado que el estado de fragilidad puede mejorar en algunos individuos, aún no se comprende completamente qué subgrupos son más propensos a

experimentar mejoras ni cuáles son los factores subyacentes que explican este fenómeno.

1.4. Herramientas para valorar la fragilidad

En las últimas dos décadas, se han propuesto numerosos métodos para evaluar la condición de fragilidad que subyace en diferentes modelos conceptuales. Un desafío al implementar la evaluación de la fragilidad en la práctica clínica es la amplia gama de escalas disponibles. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan evaluar la fragilidad en pacientes con SCA para estratificar el riesgo y tomar decisiones terapéuticas, y enumeran 21 instrumentos para medir la fragilidad (28). Sin embargo, un reciente metaanálisis identificó hasta 36 herramientas diferentes para evaluar esta condición (29). Véase Figura 3:

Aunque diversos instrumentos presentan similitudes en cuanto a la población a la que se dirigen, muchos de ellos difieren significativamente en sus criterios de evaluación y en la categorización de la fragilidad. Esta variabilidad ha llevado a resultados divergentes entre los diferentes estudios. Si bien la mayoría de los instrumentos se han evaluado en la población general, solo unos pocos han sido probados en grupos específicos, como pacientes sometidos a cirugía o con un perfil cardiológico de alto riesgo. Es esencial señalar que estos instrumentos se diseñaron primordialmente para identificar la fragilidad como un factor de riesgo en adultos mayores y no específicamente para pacientes seleccionados.

	Reliability			Validity			Predictive accuracy					Outcome predictive ability	Feasibility
	Test-retest reliability	Inter-rater reliability	Internal consistency	Internal validity	Construct validity	Criterion validity	Discriminant capacity	Se & Sp	Diagnostic accuracy	PPV & NPV	Likelihood ratio		
(fr)AGILE		✓	✓				✓	✓		✓		✓	✓
ABCDEF	✓	✓	✓				✓	✓	✓			✓	✓
AMPI-AB							✓	✓	✓			✓	
B-FIT					✓		✓	✓	✓			✓	
B-FIT2					✓		✓	✓	✓			✓	
CFS		✓			✓							✓	
CFS TV		✓			✓	✓						✓	
CFSS-10	✓		✓		✓		✓	✓	✓	✓		✓	
EASY-CareTOS		✓			✓							✓	✓
EFIP	✓	✓	✓		✓							✓	
EFS		✓	✓		✓							✓	✓
FAST	✓		✓		✓		✓	✓				✓	
FI-CGA		✓			✓							✓	
FI-CLSA													
FIFE			✓									✓	
FI-RAI			✓									✓	
FPQ					✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	
FRAGIRE	✓		✓	✓	✓		✓		✓	✓		✓	
FRAL scale					✓							✓	
FRAL-NH					✓							✓	
Frailty predictor							✓						
FRESH screening							✓						
GFI			✓	✓	✓					✓			
GFST		✓						✓		✓	✓		
KFI					✓	✓	✓		✓				
mKFI					✓	✓	✓		✓				
KFS					✓		✓		✓			✓	
LASA-FI										✓		✓	
LoProS												✓	
PRISMA-7												✓	
SC					✓	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓
SEGA _m	✓		✓	✓								✓	
SHARE-FI												✓	
VMS					✓							✓	
ZFS			✓		✓		✓	✓	✓	✓		✓	✓
szFS					✓		✓	✓	✓	✓		✓	✓

Se sensitivity, Sp specificity, PPV positive predictive value, NPV negative predictive value

Figura 3. Comparación de los atributos de medición clínica entre diferentes modelos encontrados en la literatura. Imagen de Bamps J et al. Frailty detection by healthcare professionals: a systematic review of the available English and French tools and their validation. *Eur Geriatr Med*, 2023. (29).

AMPI-AB multidimensional assessment of older people in primary care, B-FIT brief frailty instrument for Tanzania, CFSS-10 Chinese Frailty Screening Scale, CFS clinical frail scale, TV telephone version, TOS two step older person screening, EFIP evaluative frailty index for physical activity, EFS Edmonton frail scale, FAST frailty assessment and screening tool, FI-CGA frailty index derived for comprehensive geriatric assessment, FI-CLSA Frailty Index using the Canadian Longitudinal Study on aging, FIFE Frailty Index for elders, FI-RAI Frailty Index from the resident assessment instrument, FPQ Frailty Phenotype Questionnaire, FRAGIRE frailty GIR evaluation, GFI Groningen frailty indicator, GFST Gerontopole frailty screening tool, KFI Korean Frailty Index, KFS Korean Frail Scale, LASA-FI Frailty Index in the Longitudinal Aging Study Amsterdam, LoProS Lorraine frailty-profiling screening scale, PRISMA Program of Research to Integrate Services for the Maintenance of Autonomy, SC Sunfrail checklist, SEGA_m short emergency geriatric assessment modified, SHARE-FI survey of health, ageing and retirement in Europe Frailty Index, VMS Dutch National Safety Management Program, ZFS Zulfiqar Frail Scale (29).

A pesar de la multitud de herramientas y modelos para valorar la fragilidad que podemos encontrar en la literatura científica, en la actualidad, dos enfoques operativos son considerados como el estándar en la detección de la fragilidad: la perspectiva biomédica que es probablemente la más ampliamente establecida denominado Fenotipo de Fried (escala de Fried o *Fried Score*) (2), y la definición holística (bio-psico-social) de Rockwood y colaboradores, que considera también aspectos psicológicos y socioeconómicos de los pacientes (enfoque de acumulación de déficits) (30).

Estas teorías cumplen los criterios más sólidos para la construcción de un modelo (31):

- Capacidad para predecir de manera confiable resultados clínicos adversos.
- Capacidad para predecir de manera confiable la respuesta del paciente a posibles terapias.
- Estar respaldado por una teoría causal biológica.
- Ser de fácil aplicación.

1.4.1. Fenotipo de Fried o *Fried Score*

El primer modelo fue desarrollado por el equipo de Linda Fried y está basado en un fenotipo frágil en el que se evalúan cinco ítems (9):

1. **Pérdida de peso no intencionada:** se considera positivo con un valor igual o superior a 4,5 kg, es decir, pérdida de $\geq 5\%$ de peso corporal en el último año. Se calcula mediante medición directa del peso restando el peso hacía un año menos el peso actual dividido por el peso en el año previo $((\text{peso año previo} - \text{peso actual}) / \text{peso en el año previo})$.
2. **Debilidad/Fuerza de agarre:** Este parámetro es evaluado con el dinamómetro de mano o *grip strenght* y cuantifica la fuerza manual que el paciente es capaz de generar. Se calcula estratificada por género e índice de masa corporal (IMC).

3. **Fatiga crónica (agotamiento):** Información auditada basada en dos preguntas de la escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) (32). La escala oscila entre una puntuación de 1 [sensación de fatiga o agotamiento rara vez o en absoluto] a 4 [sensación de fatiga o agotamiento la mayor parte del tiempo], donde 3 o 4 puntos significa que la prueba es positiva para la disminución de la actividad física.
4. **Velocidad de la marcha (tiempo de desplazamiento):** Se calcula el tiempo necesario para recorrer una distancia de 4,57 metros (equivalente a 15 pies), estratificando los resultados por género y altura. Se considera criterio de fragilidad cuando el tiempo de desplazamiento es ≥ 7 segundos en hombres con altura ≤ 173 cm y en mujeres con altura ≤ 159 cm. En pacientes con imposibilidad para deambular normalmente, se considera positivo si el tiempo supera los 8 segundos.
5. **Baja actividad física:** Tasa semanal de gasto energético. Para la evaluación de la fragilidad se suele emplear la versión corta del Cuestionario de *Minnesota Leisure Time Activity Questionnaire* (33), en el que se pregunta al paciente sobre caminar y otras tareas moderadamente extenuantes como son: cortar el césped, rastrillar, jardinería, excursionismo, *jogging*, bicicleta de ejercicio, baile, ejercicio aeróbico, jugar a los bolos y al golf, tenis individual, dobles tenis, *squash*, gimnasia, natación. El valor que establece el criterio de fragilidad en el Cuestionario de Minnesota son las kilocalorías consumidas según sexo: para hombres < 383 Kilocalorías (Kcal de actividad física/semana y en mujeres < 270 Kcal de actividad física/semana.

Para definir a una persona como «frágil» se requieren tres de estos cinco elementos, mientras que 2 elementos la clasifican como «prefrágil» (2). Este modelo se enfoca principalmente en un análisis puramente físico, es decir, depende únicamente de la capacidad física o fisiológica del sujeto, lo que constituye su principal defecto por el riesgo de tener una estimación más baja de la prevalencia de fragilidad (11).

Como ejemplo del desafío en llevar a cabo esta evaluación, Joanna Bieniek et al. evaluaron cada componente del fenotipo de Fried en más de 500 pacientes geriátricos hospitalizados, con el objetivo de valorar la utilidad y limitación del mismo.

La evaluación de los cinco criterios de fragilidad solo fue posible en el 65% de los pacientes estudiados, lo que sugeriría que la aplicación efectiva de la herramienta sería posible en el 60,8%-69,2% en grupos similares de pacientes ingresados. De acuerdo con lo previsto, el deterioro cognitivo fue una causa importante de fracaso en el diagnóstico en los cinco criterios. La incapacidad para caminar fue otra razón esperada. Sorprendentemente, la falta de control de peso previo, que es una de las medidas de salud más asequibles, también resultó ser un problema importante en al menos el 10% de los pacientes (34). Este estudio refleja la situación en la que alrededor del 35% de los sujetos no pueden ser evaluados en uno o más de los componentes debido a la ausencia de un seguimiento del peso corporal en el pasado y/o a la presencia de deterioro cognitivo o físico.

1.4.2. Índice de fragilidad

El segundo modelo, conocido como Índice de fragilidad (IF) y desarrollado por el equipo de Kenneth Rockwood (30) define la fragilidad como un estado provocado por la acumulación de déficits a lo largo de la vida y basan su método diagnóstico en la teoría de que, aunque cada déficit individual no conlleve a una amenaza obvia o inminente de mortalidad (por ejemplo, la discapacidad auditiva), los déficits contribuyen acumulativamente a un mayor riesgo de muerte y por lo

tanto, cuantos más déficits presenta un paciente, más probabilidades tiene de ser frágil. Este modelo considera no solo características físicas sino también aspectos psicosociales y comorbilidades. El resultado es un número entre 0 (sin déficits) y 1 (todos los déficits) que se calcula como la proporción de déficits presentes con respecto al número total de déficits medidos.

Ambos modelos son complementarios: el fenotipo de Fried, debido a su simplicidad, es más adecuado para el cribado inicial de la fragilidad, mientras que el Índice de Fragilidad (FI), derivado de la Evaluación Geriátrica Integral, se utiliza principalmente en el manejo y seguimiento continuo de los pacientes (35).

Ambas escalas han demostrado ser herramientas válidas para la evaluación del pronóstico a largo plazo en términos de mortalidad en pacientes de edad avanzada que han sobrevivido a un SCA (36-39). En nuestro ámbito asistencial, la puntuación de Fried es la herramienta más empleada para evaluar la fragilidad por presentar valor pronóstico a largo plazo para mortalidad en ancianos sobrevivientes de SCA (40). Es esencial tener en cuenta que cada herramienta presenta ventajas y desventajas específicas, por lo tanto, su empleo dependerá de la población a evaluar y del contexto clínico.

Estos dos modelos de medición relativa abordan distintas trayectorias de fragilidad. Debido a estas diferencias fundamentales, es coherente que los estudios que se fundamentan en estas definiciones distintas ofrezcan resultados notablemente diversos en términos de categorización (23). Además, estos modelos no logran capturar de manera integral las reservas de atributos, ya sean fisiológicos o psicosociales, que influyen en la disminución de la capacidad funcional. Por esta razón, se ha sugerido que a pesar de la información que estas herramientas transmiten sobre la respuesta a los tratamientos y el riesgo de comorbilidad y muerte, tienen una aplicabilidad limitada en la práctica clínica.

1.4.3. Selección de herramientas para valorar la fragilidad

La selección de la herramienta óptima es intrínsecamente dependiente del objetivo de su aplicación. Aunque ciertos instrumentos pueden ser

juzgados como insuficientes al no cumplir con características fundamentales, es imprudente presuponer que una herramienta eficiente es universalmente aplicable. Dado que los objetivos y contextos presentan amplias variaciones, es esencial considerar cuál es el propósito específico y el contexto de uso antes de determinar la herramienta más apropiada. La idoneidad de un instrumento puede variar según el contexto y objetivo, por lo que es esencial definir ambos antes de hacer una selección.

En la siguiente figura se describen las etapas a tener en cuenta para la selección de una herramienta predictora.

Tabla 1. Selección de herramientas para estimar fragilidad (11).

Etapas	Descripción
Concepto	Definir el propósito de la herramienta y su contexto de uso.
Desarrollo	Identificar qué parámetros deben ser considerados para su inclusión, basados en datos clínicos y epidemiológicos.
	Seleccionar variables factibles de medir y adecuadas para la práctica habitual.
	Probar las relaciones entre variables individuales y combinaciones de estas, así como el resultado en conjuntos de datos longitudinales existentes o nuevos.
	Diseñar un sistema de puntuación y determinar puntos de corte adecuados mediante análisis de la curva de operación del receptor (ROC).
Validación	¿La herramienta es mejor que el juicio clínico habitual? ¿Agrega valor?
Impacto	¿El uso de la herramienta conduce a mejores resultados clínicos o a un uso más eficiente de los recursos?
Implementación y Difusión	Evaluar la viabilidad y la facilidad de uso de la herramienta.

1.4.3.1. Uso en cribado poblacional

Una herramienta de detección tiene como objetivo principal categorizar a las personas según su probabilidad de ser frágiles. Por ello, debe ser lo suficientemente sensible para identificar a quienes requieren atención específica y evitar intervenciones no necesarias en aquellos que no son frágiles. Aunque los instrumentos actuales suelen ser sensibles, a menudo carecen de especificidad adecuada. Dada la falta de un *gold standard*, la elección del instrumento para detectar la fragilidad debería basarse en las características de la población, los objetivos de la evaluación y el entorno clínico (41).

1.4.3.2. Toma de Decisiones Clínicas

En contextos clínicos como en pacientes post-infarto de miocardio, el objetivo no es simplemente diagnosticar la fragilidad, sino estratificar el riesgo y/o identificar factores potencialmente modificables. Estos factores pueden incluir condiciones médicas, como enfermedades respiratorias o enfermedad cardíaca isquémica previa, pero también condiciones fisiológicas relacionadas con la fragilidad, como son la anemia o la inflamación, que sugieren una resistencia deficiente y, por lo tanto, un riesgo de peor recuperación funcional. Como ejemplo de ello encontramos el *Multidimensional Prognostic Index* (42), el cual es capaz de predecir trayectorias clínicas de mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) e identificar niveles de riesgo para diversas poblaciones clínicas. En este grupo también se encuentra el Índice de Fragilidad (30), en el que, a partir de grandes conjuntos de datos, se puede identificar la recuperación funcional en aquellos pacientes que han sufrido una fractura de cadera (43).

1.4.3.3. Planificación de Servicios Clínicos

Los modelos de fragilidad son fundamentales para estructurar servicios clínicos y determinar dónde y a quiénes dirigir intervenciones preventivas en salud, actuando como predictor de deterioro funcional o incluso de mortalidad tras eventos sustanciales, como un procedimiento quirúrgico (11).

Un estudio llevado a cabo por Aguayo et al. En 2017 evaluó 35 herramientas de fragilidad, encontrando que dichos instrumentos mostraban clasificaciones ampliamente diferentes entre sí para la identificación de fragilidad, mostrando un gran rango de variabilidad (Cohen's $\kappa = 0.10-0.83$). El estudio respalda la hipótesis de que diferentes puntuaciones de fragilidad clasifican a diferentes subconjuntos de la población como frágiles, subrayando la necesidad de integrar indicadores más objetivos y asequibles a los tradicionales para diseñar estrategias y modificar así los riesgos en la atención médica (44).

1.5. Objetivos de la evaluación de la fragilidad en pacientes con ECV

El envejecimiento de la población mundial está acelerando, proyectándose que pasará de 461 millones de personas mayores de 65 años en 2004 a unos 2.000 millones en 2050 (45). Este aumento tiene implicaciones profundas para la planificación y prestación de servicios sanitarios (10). La manifestación más crítica del envejecimiento es el estado clínico de fragilidad, que surge por el declive relacionado con la edad en múltiples sistemas fisiológicos, resultando en una vulnerabilidad a cambios leves.

Existen evidencias robustas de una asociación bidireccional entre la enfermedad cardiovascular y la fragilidad (17,21,22). Veronese y colaboradores (21) combinaron datos de 10 estudios, encontrando que tanto la prefragilidad como la fragilidad estaban vinculadas a una mayor probabilidad de ECV. De manera similar, el estudio *UK Biobank* (46), con un tamaño muestral de más de 421.000, mostró una relación creciente entre la puntuación de riesgo cardiovascular y el aumento en el riesgo de fragilidad, evaluado tanto con la escala de Rockwood como con el fenotipo de Fried.

El análisis de Veronese et al. sugiere un trasfondo patológico compartido entre la fragilidad y las ECV (21). De los cinco componentes de la fragilidad según los criterios de Fried, solo el agotamiento se ha relacionado de manera notable con la aparición de ECV, posiblemente porque también es un síntoma

clave de las ECV en las personas mayores (10). De igual forma encontraríamos la inflamación de bajo grado, factor crucial en el desarrollo de ECV y fragilidad, con evidencias que vinculan la elevación de factores como la proteína C-reactiva (PCR). Esta inflamación puede manifestarse en signos y síntomas como fatiga y debilidad, lo que sugiere vías fisiopatológicas compartidas entre la fragilidad y la ECV (47,48).

1.5.1. Objetivos clínicos y pronósticos

Medir la fragilidad en pacientes con ECV tiene varios propósitos clínicos y pronósticos que desarrollamos a continuación:

- **Evaluación de riesgo:** La fragilidad puede aumentar el riesgo de eventos adversos en pacientes con ECV, incluyendo hospitalizaciones, caídas, deterioro funcional y muerte. Al identificar la fragilidad, se pueden ajustar las estrategias de tratamiento y manejo para minimizar estos riesgos. Añadir la fragilidad a las evaluaciones de la salud cardiovascular puede identificar a más individuos en riesgo de mortalidad y fundamentar mejor las decisiones para implementar enfoques preventivos o de tratamiento (49).
- **Personalización del tratamiento:** La existencia de fragilidad en un paciente puede tener una influencia determinante en las decisiones terapéuticas. Es posible que no resulte pertinente someter a un individuo con características de fragilidad a intervenciones invasivas o a protocolos de tratamiento de alta intensidad (49,50).
- **Planificación de la Atención:** Posibilidad de diseñar estrategias de atención personalizadas, que pueden abarcar áreas como preoperatorios, rehabilitación, la fisioterapia y las adaptaciones domiciliarias pertinentes (51).

- **Evaluación de resultados:** La fragilidad puede desempeñar un papel determinante en el desenlace de determinados tratamientos o intervenciones médicas. El análisis de la correlación entre la fragilidad y dichos desenlaces puede proporcionar información esencial para la formulación de decisiones clínicas (49,50).
- **Pronóstico a largo plazo:** La fragilidad puede actuar como un indicativo de un pronóstico desfavorable a largo plazo en individuos con ECV. La determinación precisa del grado de fragilidad en un paciente proporciona a los profesionales la capacidad de formular expectativas fundamentadas y de planear adecuadamente para una mejora de la calidad de vida (49,50).
- **Investigación:** La fragilidad es un área de interés en la investigación cardiovascular. Entender cómo interactúa la fragilidad con la ECV puede llevar a mejores estrategias de tratamiento y prevención.

1.6. Fragilidad como factor de riesgo cardiovascular

Las ECV afectan ya a más del 60% de las personas mayores de 60 años y son una de las principales causas de muerte en el mundo. La prevalencia de fragilidad en personas afectadas por ECV se triplica frente a las personas sin ECV (21,52). La literatura revela la estrecha relación entre la fragilidad y las ECV, proponiendo que estas condiciones pueden antecederse mutuamente y evidenciando su relevancia en la aparición de consecuencias clínicas adversas. Estos estudios sugieren establecer estrategias adecuadas para la identificación y gestión de la fragilidad en el contexto de la cardiología y cirugía cardíaca. Es notable que, en los últimos tres años, ya se han registrado más de 2.000 publicaciones sobre este tema en particular (52).

A la luz de la evidencia epidemiológica actual, la fragilidad es un factor de riesgo para varias condiciones importantes en personas mayores. Según Linda Fried en su influyente artículo, la fragilidad es un determinante relevante de caídas

incidentales, empeoramiento de la movilidad/incapacidad, hospitalización y, finalmente, muerte (9). Trabajos más recientes han confirmado sustancialmente el impacto negativo de la fragilidad en los resultados de salud de las personas mayores. Sin embargo, la adquisición de la fragilidad como un posible factor de riesgo de enfermedad cardiovascular es relativamente reciente. En una revisión sistemática sobre este tema, se llegó a la conclusión de que no solo la fragilidad, sino también las etapas iniciales de esta condición, comúnmente conocidas como prefragilidad, están relacionadas con una mayor probabilidad de ECV en comparación con pacientes sin esta condición. Durante un seguimiento promedio de 4,4 años, se encontró que la fragilidad estaba significativamente vinculada a un aumento del 70% en el riesgo de desarrollar ECV, mientras que la prefragilidad se asoció con un aumento del 23% (21). Tras tener en cuenta varios factores de confusión potenciales, como la presencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (diabetes, hipertensión arterial, obesidad), edad y género, la asociación entre fragilidad, prefragilidad y enfermedad cardiovascular incidente fue más evidente para eventos fatales (21).

Por otro lado, las ECV pueden actuar a su vez como un potencial factor de riesgo de fragilidad. Las condiciones cardiovasculares están asociadas con la sarcopenia y con la discapacidad (que a menudo sigue a la fragilidad) (53). En el Estudio Observacional de la Iniciativa de Salud de la Mujer, las personas con enfermedad de las arterias coronarias (EAC) tenían un mayor riesgo de fragilidad durante 6 años de seguimiento (fragilidad incidente con EAC versus sin EAC: 12% frente a 5%; , odds ratio (OR): 1,40 (IC del 95%: 1,11-1,76)) (54). En este sentido, en 786 mujeres que participaron en los Estudios de Salud y Envejecimiento de la Mujer I y II, el riesgo de discapacidad a los 3 años fue 16 veces mayor en las personas con ECV que en aquellas sin ellas (28).

En la Figura 4 podemos observar cómo una combinación de factores genéticos y ambientales provoca disfunción a escala celular/molecular (amarillo), impulsando respuestas fisiológicas en diferentes sistemas orgánicos (naranja) que resultan en manifestaciones clínicas de ECV y/o el síndrome de fragilidad

física (rojo). Ambas entidades están entrelazadas en una relación bidireccional, ya que la presencia de una impulsa la progresión de la otra.

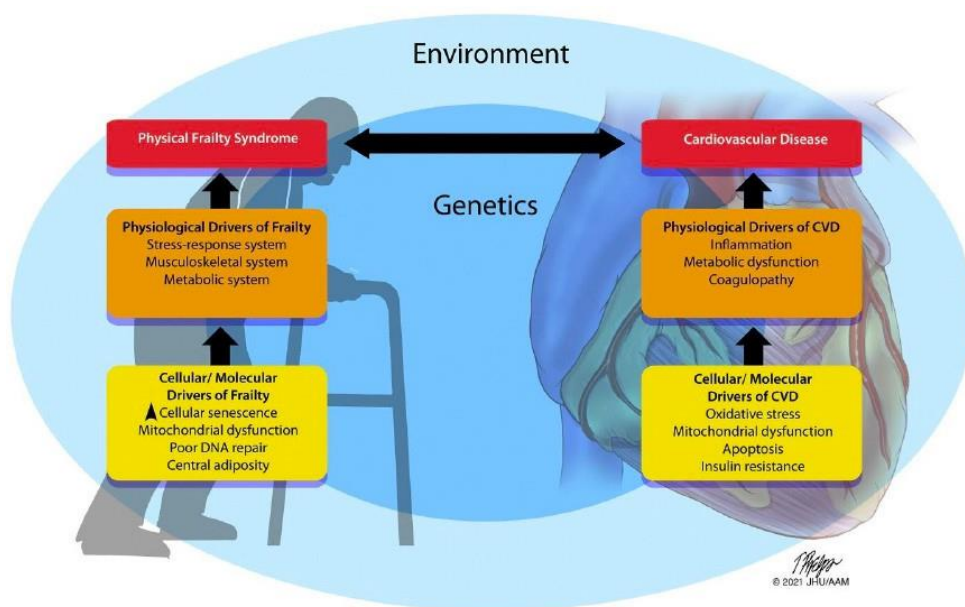


Figura 4. Modelo teórico de los impulsores del síndrome de fragilidad y la ECV. Imagen de Ijaz N et al. Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022 (55).

En resumen, el propósito de medir la fragilidad como un factor de riesgo de ECV radica en la evidencia que sugiere que las personas mayores con ECV tienen un mayor riesgo de fragilidad y, como consecuencia, de discapacidad. Esto implica la necesidad de realizar evaluaciones rutinarias para detectar la presencia de fragilidad y discapacidad en individuos que experimentan eventos de ECV. Además, la fragilidad se ha asociado de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares adversos mayores, y la fragilidad puede predecir resultados geriátricos adversos, como el deterioro físico y cognitivo, la movilidad limitada y la incapacidad para llevar a cabo actividades de la vida diaria (29).

Dado que los síndromes geriátricos, como la fragilidad física, influyen de manera perjudicial en la presentación y progresión de la ECV, los cardiólogos intervencionistas aplican evaluaciones sistemáticas para estimar el riesgo en la práctica clínica cardiovascular. Esto se debe a que la presencia de condiciones relacionadas con la fragilidad puede empeorar el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular en adultos mayores. Por lo tanto, la medición de la fragilidad se convierte en un elemento crucial para una atención integral y eficaz de la salud en esta población.

Dada la influencia adversa de síndromes geriátricos, como la fragilidad física, en la manifestación y evolución de la enfermedad cardiovascular, los cardiólogos intervencionistas implementan evaluaciones sistemáticas en su práctica clínica cardiovascular para una estimación precisa del riesgo (36). La presencia de condiciones asociadas a la fragilidad puede complicar el diagnóstico, el pronóstico y el abordaje terapéutico de la enfermedad en la población geriátrica. En consecuencia, la evaluación de la fragilidad se establece como un componente esencial para un cuidado médico holístico y efectivo en dicho grupo demográfico.

En la práctica clínica, se ha observado que las herramientas actuales empleadas para evaluar la fragilidad pueden presentar limitaciones en su aplicabilidad, y este fenómeno no es exclusivo de ECV. Por lo tanto, numerosos autores han abogado por la inclusión de elementos mucho más precisos y reproducibles. Estos modelos deben capturar de manera más completa la reserva funcional fisiológica de los pacientes, lo que es esencial para una evaluación precisa de la fragilidad.

En este sentido, la incorporación de modelos bioquímicos en la evaluación de la fragilidad ha demostrado ser una estrategia prometedora. Los modelos bioquímicos se definen como representaciones matemáticas y conceptuales de procesos bioquímicos en sistemas biológicos, utilizando ecuaciones para describir la dinámica de moléculas y reacciones en el organismo. Esta abstracción de la realidad biológica facilita la realización de predicciones, simulaciones y una comprensión más profunda de los sistemas biológicos.

Se han empleado diversos modelos bioquímicos para evaluar la salud de los pacientes y predecir riesgos o enfermedades. Entre estos modelos se encuentran ejemplos como el *FIB-4 Score* para el cribado de fibrosis hepática (56), el *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) para la supervivencia en enfermedad hepática (57), los *Modelos de Framingham* para la estimación de riesgo en enfermedades cardiovasculares (58), el modelo de filtración glomerular estimado para la función renal (59) y modelos basados en la genética para evaluar el riesgo de enfermedades hereditarias (60). Cada uno de estos modelos utiliza parámetros bioquímicos específicos y factores de riesgo en la toma de decisiones clínicas para abordar diferentes enfermedades.

En nuestro caso, un aspecto destacado de los modelos bioquímicos radica en su capacidad para realizar una evaluación completa de la fragilidad, ofreciendo ventajas significativas en comparación con las herramientas tradicionales. Son altamente precisos, simples y reproducibles, lo que garantiza mediciones coherentes en diferentes entornos clínicos y facilita su implementación en la práctica. Además, estos modelos pueden capturar una amplia gama de indicadores de la reserva funcional fisiológica de los pacientes, incluyendo parámetros relacionados con la inflamación, la función hormonal, la nutrición y la función renal, lo que enriquece la comprensión integral de la fragilidad.

1.7. Modelos bioquímicos Predictores

En los últimos años, la capacidad de predecir y anticipar resultados clínicos mediante modelos bioquímicos ha ganado una importancia significativa. Estos modelos, basados en datos bioquímicos, tienen el potencial de revolucionar la forma en que se diagnostican, tratan y previenen enfermedades.

1.7.1. Antecedentes de los Modelos Bioquímicos Predictores

La bioquímica, como estudio de las reacciones químicas y procesos que ocurren dentro de los organismos vivos, es fundamental para comprender la fisiología y patología humanas. Cada enfermedad tiene una base molecular y

bioquímica, ya sea un desequilibrio enzimático, una mutación genética o una alteración en la señalización celular.

Los avances en técnicas analíticas, como la cromatografía y la espectrometría de masas, permitieron a los científicos identificar y cuantificar biomoléculas específicas en muestras biológicas. Estos avances llevaron al desarrollo de los primeros modelos bioquímicos, que buscaban correlacionar niveles específicos de biomoléculas con estados de salud o enfermedad.

Con el tiempo, estos modelos se volvieron más sofisticados, incorporando múltiples biomarcadores y utilizando técnicas estadísticas y computacionales para predecir resultados clínicos. El advenimiento de la bioinformática y la biología de sistemas en las últimas décadas han permitido la creación de modelos bioquímicos complejos que pueden simular y predecir la dinámica de redes biológicas enteras.

Los modelos bioquímicos permiten visualizar y comprender estos procesos a nivel molecular, proporcionando herramientas para desentrañar los misterios de la biología humana a nivel molecular, siendo así esenciales para traducir este conocimiento en avances clínicos tangibles.

1.7.2. Modelos Bioquímicos Predictores en la Práctica Clínica

La práctica clínica moderna se ha beneficiado enormemente de la integración de modelos bioquímicos predictores, revolucionado el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de diversas patologías. Dichos modelos varían desde simples determinaciones de un solo biomarcador hasta complejas redes de interacción molecular. Algunos de los modelos más comunes incluyen:

- **Modelos de Riesgo Cardiovascular:** Estos modelos utilizan biomarcadores como el colesterol LDL, HDL, triglicéridos y proteína C reactiva para predecir el riesgo de enfermedad cardiovascular en un individuo.
- **Modelos Oncológicos:** Estos modelos se basan en biomarcadores tumorales, como el antígeno prostático (PSA) para el cáncer de próstata o el Antígeno carbohidrato 125 (CA-125) para el cáncer de ovario, para detectar la presencia de tumores y monitorizar la respuesta al tratamiento.
- **Modelos Metabólicos:** Utilizados para diagnosticar y monitorizar enfermedades metabólicas como la diabetes, estos modelos se basan en biomarcadores como la glucosa en sangre y la hemoglobina glicada (HbA1c).
- **Modelos de Enfermedades Infecciosas:** Estos modelos utilizan biomarcadores específicos para identificar patógenos, como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C.

A continuación, se presentan algunos de los modelos bioquímicos más destacados utilizados en la práctica clínica:

- **FIB-4:** Este índice se emplea para estimar la fibrosis hepática. Se calcula a partir de la edad, las plaquetas y las transaminasas. Es especialmente útil en el contexto de enfermedades hepáticas crónicas para evaluar la extensión del daño hepático (56).
- **Índice ROMA:** En el ámbito de la ginecología, el índice ROMA combina los niveles de marcadores tumorales como el CA-125 y HE4 para predecir el riesgo de cáncer de ovario epitelial en mujeres con masas pélvicas. Ayuda a diferenciar entre masas benignas y malignas (61).

- **Índice de MELD:** Este modelo se utiliza para predecir la mortalidad en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se basa en los niveles de bilirrubina, creatinina y el tiempo de protrombina, y es esencial para determinar la urgencia de un trasplante hepático (57).
- **Índice APRI:** Al igual que el FIB-4, el *APRI Score* se utiliza para evaluar la fibrosis hepática. Está basado en la relación AST (Aspartato aminotransferasa) /plaquetas (62).
- **Child-Pugh Score:** Este modelo clasifica la gravedad de la cirrosis hepática y predice la mortalidad, considerando factores como la bilirrubina, la albumina y el tiempo de protrombina (63).

Estos modelos, entre otros, reflejan la integración de la bioquímica en la medicina clínica, permitiendo una atención más precisa y personalizada para los pacientes.

1.7.3. Ventajas en la aplicación de modelos bioquímicos en la práctica clínica

Los modelos predictivos bioquímicos han transformado la manera en que el personal médico aborda el diagnóstico, tratamiento y pronóstico de diversas enfermedades. Estas son algunas de sus principales ventajas:

Mayor precisión en la asignación de intervenciones: Al predecir con mayor exactitud qué pacientes requieren intervenciones específicas, los modelos bioquímicos permiten optimizar el uso de los recursos médicos. Esto es especialmente útil en entornos con recursos limitados, ya que facilita la implementación de intervenciones sin necesidad de observación directa del paciente, basándose únicamente en una simple extracción sanguínea.

- **Reducción de sesgos y variabilidad interobservador:** Al estar fundamentados en parámetros biológicos medibles, estos modelos eliminan los errores derivados de la observación subjetiva de los médicos y mejoran la reproducibilidad y fiabilidad del diagnóstico.
- **Caracterización más precisa del estado de salud:** Los modelos bioquímicos integran múltiples variables de manera simultánea, lo que permite una evaluación más detallada y precisa del estado de salud del paciente, superando las limitaciones de las herramientas diagnósticas convencionales.
- **Identificación temprana de procesos patológicos:** Al integrar variables biológicas e inflamatorias asociadas al desarrollo de fragilidad, estos modelos tienen la capacidad de identificar cambios en el estado de salud del paciente antes de que se manifiesten clínicamente, lo que abre la posibilidad de establecer intervenciones preventivas o iniciar tratamientos en etapas subclínicas del proceso.

1.7.4. Limitaciones en la implementación de modelos bioquímicos

A pesar de sus ventajas, los modelos predictivos pueden presentar una serie de desafíos:

1. **Complejidad:** Algunos modelos pueden ser complejos y difíciles de interpretar, lo que requiere una formación especializada para su correcta aplicación.
2. **Variabilidad:** Los biomarcadores pueden variar según factores como la dieta, el ejercicio, el estrés y otros factores, lo que puede afectar la precisión del modelo.
3. **Ausencia de aplicabilidad universal:** Un modelo que demuestra eficacia en una determinada población o grupo étnico podría no ser pertinente o relevante en distintos contextos.

1.7.5 Estudios y evidencias que respaldan la eficacia de los modelos predictivos

La utilidad de los modelos predictivos en la práctica clínica ha sido ampliamente respaldada por la evidencia científica, procedente de diferentes tipos de estudios:

- **Estudios longitudinales:** permiten observar a los pacientes durante largos periodos de tiempo para evaluar la capacidad del modelo para predecir desenlaces clínicos reales. Un ejemplo clásico es el *Estudio del Corazón de Framingham*, que ha sido clave para entender el riesgo cardiovascular y desarrollar modelos predictivos ampliamente utilizados (58).
- **Metaanálisis:** al reunir y analizar conjuntamente los resultados de múltiples estudios, proporcionan una visión más robusta y generalizable sobre la eficacia de los modelos predictivos (64,65).
- **Estudios de validación externa:** aplican un modelo previamente desarrollado a nuevas poblaciones o conjuntos de datos distintos al original, con el objetivo de evaluar su capacidad de predicción en contextos diferentes. Esto permite determinar si el modelo es fiable fuera del grupo donde fue creado.

En conjunto, estos estudios han demostrado que los modelos predictivos (incluidos los basados en parámetros bioquímicos) pueden ser herramientas eficaces para apoyar la toma de decisiones clínicas. No obstante, es fundamental aplicarlos como complemento al juicio clínico y en el contexto de una valoración integral del paciente, reconociendo sus limitaciones y evitando una dependencia exclusiva del resultado numérico.

1.7.6 Proyección de los modelos bioquímicos en la Medicina Contemporánea

A medida que la medicina avanza hacia un enfoque más personalizado y basado en la evidencia, los modelos bioquímicos predictores se posicionan como herramientas esenciales en este paradigma emergente. La capacidad de estos modelos para analizar y predecir patologías basadas en biomarcadores específicos promete transformar la forma en que se diagnostican, tratan y previenen las enfermedades. En el futuro, es probable que veamos una integración aún mayor de estos modelos en la práctica diaria, permitiendo intervenciones más tempranas, tratamientos más específicos y, en última instancia, mejores resultados para los pacientes.

Simultáneamente, con el surgimiento de nuevas tecnologías, como la inteligencia artificial y la biología de sistemas, los modelos bioquímicos predictores deben adaptarse y evolucionar para mantener su relevancia y precisión. Es imperativo que la comunidad médica y científica invierta en investigación continua para refinar y mejorar estos modelos, incorporando nuevos hallazgos y adaptándose a las tecnologías emergentes.

En conclusión, el futuro de los modelos bioquímicos predictores en la medicina es prometedor, pero requiere un compromiso continuo con la investigación, la innovación y la educación para alcanzar su máximo potencial.

1.8. Biomarcadores predictores de fragilidad

Los biomarcadores celulares y moleculares relacionados con el envejecimiento podrían contribuir a identificar a individuos en riesgo de fragilidad antes de que aparezcan manifestaciones clínicas evidentes. Aunque existen estudios sobre las asociaciones entre biomarcadores del envejecimiento y la fragilidad, la evidencia sobre la fragilidad y los biomarcadores es dispersa e incompleta.

Entre los principales biomarcadores del envejecimiento asociados a la fragilidad y con aplicación en la práctica clínica encontramos los siguientes:

1.8.1. Parámetros de senescencia celular

Investigaciones han confirmado la presencia de moléculas solubles inducidas por el estrés mitocondrial, entre las cuales destaca el Factor de Diferenciación del Crecimiento 15 (**GDF15**), un marcador de senescencia celular. Este biomarcador está vinculado con el proceso de envejecimiento, disfunción mitocondrial, senescencia celular y alteración en la comunicación entre células (66,67). Se ha observado que niveles elevados de GDF15 de manera crónica están asociados con diversas enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo síndrome geriátrico, enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos (68).

Aunque aún no se comprende completamente la función exacta de esta molécula, existen evidencias que sugieren funciones opuestas en diferentes contextos. Sin embargo, existe un consenso general de que el GDF15 desempeña un papel importante en la respuesta adaptativa de las mitocondrias al estrés celular, promoviendo la supervivencia y la salud celular al mejorar la función mitocondrial en lugar de causar un daño irreversible (68). De acuerdo con esta teoría, el GDF15 es producido por diversos tipos celulares, entre los que destacan los macrófagos activados, las células endoteliales, los cardiomiocitos y las células del músculo liso vascular. Su producción se incrementa notablemente en contextos patológicos, como ocurre en las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias o en el miocardio tras un infarto agudo. Su concentración aumentaría a lo largo del desarrollo de enfermedades cardiovasculares debido a su respuesta al estrés oxidativo, la inflamación, el daño tisular y el proceso de remodelado (69).

Este aumento en los niveles de GDF15 parece contrarrestar los efectos negativos de la inflamación sistémica, que es provocada por factores de estrés tanto internos como externos. Además, se ha demostrado que esta molécula desempeña un papel en la homeostasis cardiovascular (70). Dado que GDF15

está relacionado con el metabolismo de lípidos y energía, así como con la caquexia, pérdida de masa muscular, disminución de fuerza física (71) y con la gravedad y la progresión en enfermedades cardiovasculares, convertiría a este biomarcador en un indicador de gran relevancia clínica (72-74).

1.8.2. Parámetros inflamatorios

Numerosos estudios han demostrado que la inflamación es una de las causas de enfermedades cardiovasculares como la IC, el IAM, la fibrilación auricular (FA), enfermedades de las válvulas cardíacas, accidentes cerebrovasculares y aumento de la mortalidad. Tanto las comorbilidades cardiovasculares como la fragilidad están influenciadas por factores de riesgo comunes. De hecho, biomarcadores que reflejan disfunciones en múltiples sistemas son comunes para ambas condiciones (17). Una elevada concentración de marcadores inflamatorios en sangre ha sido asociada con depresión, disminución de la actividad física, multimorbilidad, disminución de la masa muscular y fuerza muscular, todos los cuales representan un riesgo tanto para la fragilidad como para la enfermedad cardíaca (75). La relación entre fragilidad y ECV se muestra en la Figura 5:

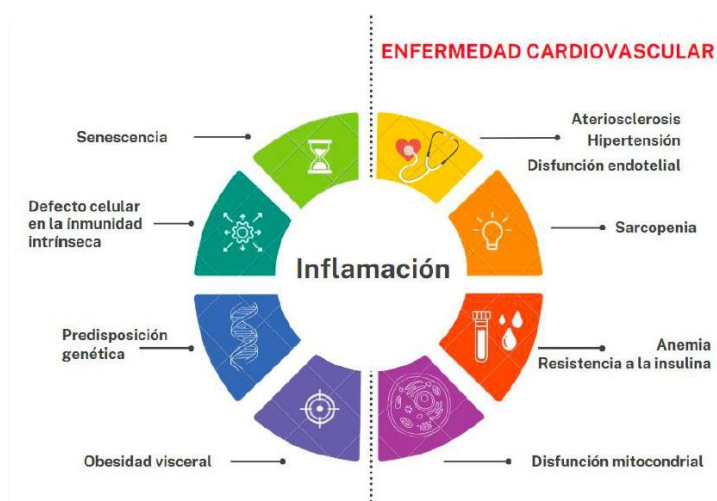


Figura 5. Relación entre la inflamación, fragilidad y enfermedad cardiovascular.

La inflamación afecta negativamente la activación endotelial, interrumpiendo la perfusión muscular, conduciendo a fragilidad y a la diferenciación de las células progenitoras endoteliales, resultando en daño vascular y aumentando la incidencia de enfermedades cardíacas (76,77). Los mediadores inflamatorios son producidos especialmente por células senescentes por lo que existe una relación entre la acumulación de células senescentes y los principales componentes de la fragilidad: la fuerza muscular, la velocidad al caminar y la movilidad (78).

Las citoquinas proinflamatorias pueden afectar directamente a la fragilidad al promover la degradación de proteínas o al afectar importantes vías metabólicas, observándose una relación directa entre la fragilidad y los altos niveles de inflamación, independientemente de los estados crónicos de enfermedad (79-82).

Hay estudios que han demostrado que adultos mayores frágiles presentaban niveles séricos mayores de PCR (marcador clásico de inflamación) e incremento de los niveles de marcadores de coagulación que traducen una tendencia a la hipercoagulabilidad sanguínea, como el fibrinógeno y Dímero-D, en comparación con individuos mayores no frágiles (47,83). Así mismo, estos pacientes muestran mayores tasas de la mortalidad, morbilidad, alta tasa de hospitalización, discapacidad y aparición de comorbilidades, por lo que combinar modelos físicos con modelos bioquímicos podría ayudar a explicar o justificar los hallazgos a un nivel molecular.

1.8.3. Parámetros de disfunción renal

En una amplia cohorte de hombres de 71 a 92 años del *British Regional Heart Study*, se observó que las personas frágiles tenían una mayor probabilidad de presentar una función renal alterada (84). Así mismo, en personas con enfermedad renal crónica (ERC), la fragilidad es altamente prevalente y predictiva de resultados adversos, incluyendo la mortalidad cardiovascular y por todas las causas, así como la necesidad de diálisis (85). La ERC aumenta

de forma independiente el riesgo de desarrollar fragilidad, lo que destaca la estrecha relación entre estas dos condiciones (86).

Marcadores como la **tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)** y la **cistatina-C** son fácilmente accesibles y su medición ha mostrado utilidad en pacientes de edad avanzada después de un SCA (40). De hecho, en algunos estudios se plantea el empleo de la TFGe como método de detección para superar algunos desafíos que supone implementar las herramientas para fragilidad en la práctica clínica (87). La implementación de un índice de fragilidad simple que incluya biomarcadores de función renal podría representar un avance significativo de la disfunción renal en pacientes frágiles.

1.8.4. Parámetros nutricionales

Aunque la fragilidad es un proceso multifactorial, se considera que un estado nutricional deficiente es un factor clave en su fisiopatología. La malnutrición o una ingesta inadecuada de nutrientes pueden agravar la debilidad muscular, la osteopenia (88) y la vulnerabilidad asociada con la fragilidad en pacientes postinfarto de miocardio (89).

Noike y colaboradores (2023) han evidenciado el impacto de la fragilidad y la malnutrición en el pronóstico cardíaco de pacientes sometidos a intervención coronaria. Se observaron eventos clínicos adversos mayores (MACE), IAM, revascularización, hospitalización por IC, ACV y mortalidad durante un seguimiento promedio de 529 días en 608 pacientes. El grupo de alto riesgo, que presentaba tanto fragilidad como malnutrición, tenía un mayor riesgo de MACE en comparación con los otros grupos. Estos hallazgos resaltan la importancia de evaluar tanto la fragilidad como la malnutrición en pacientes sometidos a intervención coronaria para identificar y estratificar a aquellos con un mayor riesgo de eventos adversos (90).

En este contexto, la evaluación y el seguimiento de parámetros nutricionales como la prealbúmina, albúmina, zinc o ferritina es crucial para una valoración

clínica completa. Estos indicadores han demostrado tener un papel significativo en la mejora de la función cardiovascular y en la predicción de fragilidad en este grupo de alto riesgo (40,91).

1.8.5. Parámetros hematológicos y hemostáticos

Biomarcadores hematológicos como la hemoglobina, leucocitos, porcentaje de linfocitos o monocitos (40,92), así como niveles elevados de Dímero-D (93) o fibrinogeno (40,94) han sido ampliamente citados en la bibliografía como posibles predictores de envejecimiento, sarcopenia, hipercoagulabilidad, declive funcional, inflamación, fragilidad y mal pronóstico en enfermedad cardiovascular, tanto en estudios longitudinales como transversales.

A continuación, detallamos algunas de las relaciones clave entre los parámetros hematológicos y la fragilidad.

- **Anemia y Fragilidad:** La anemia, caracterizada por bajos niveles de hemoglobina, se ha mostrado como un importante factor de riesgo en personas mayores y se ha asociado con la fragilidad, debilidad muscular y sarcopenia (95-97).
- **Inflamación y fragilidad:** La inflamación crónica se ha relacionado con la fragilidad en estudios anteriores. Además, se ha encontrado una correlación significativa y positiva entre la fragilidad y el recuento leucocitos como impulsor de la inflamación sistémica de bajo grado (98), así como el recuento de neutrófilos, con una correlación significativamente negativa entre *Fried Score* y el recuento de linfocitos. Estas asociaciones se han mostrado significativas sólo para dos criterios de fragilidad: baja fuerza muscular y baja actividad física (99).

1.8.6. Parámetros endocrinos

El sistema endocrino desempeña un papel crucial en la fragilidad debido a sus complejas interacciones con el sistema nervioso, el sistema inmunológico y el músculo esquelético (77). Investigaciones han sugerido que la desregulación del eje hipotalámico-hipofisario es un factor clave en la patogénesis de la fragilidad, la disminución de la capacidad intrínseca y la sarcopenia. Esta desregulación afecta la secreción de glucocorticoides, la señalización del factor de crecimiento similar a la insulina y la producción de andrógenos (100). Marcadores relacionados con la deficiencia del sistema músculo-esquelético en el adulto de edad avanzada son: los bajos niveles de sulfato de dehidroepiandrosterona (**DHEA-S**), molécula que actúa como primer mensajero en la secreción de la hormona de crecimiento, teniendo un papel importante en el mantenimiento de la masa muscular. Tanto el daño miocárdico subclínico, la hospitalización por IC y la mortalidad se han relacionado con niveles bajos de DHEA-S. Esta hormona es probablemente un marcador tanto de la edad biológica general como de los síntomas patológicos del envejecimiento que la acompañan (101,102) junto al déficit de vitamina D.

De hecho, la insuficiencia de **vitamina D** es frecuente en la población anciana y juega un rol esencial en la conservación de la masa ósea. Esta deficiencia está relacionada con la reducción de la función muscular, incidentes de caídas, fracturas de fémur y sarcopenia (103), elemento clave de la fragilidad fisiológica.

En última instancia, la diabetes y la **resistencia a la insulina**, medidas a través del índice **HOMA** (*Homeostatic Model Assessment*) o de la **HbA1c**, parece contribuir a esta manifestación clínica y afecta tanto a la función muscular esquelética como a la función vascular, además de influir en el entorno hormonal (104,105).

El índice HOMA es un método ampliamente utilizado para estimar la resistencia a la insulina y la función de las células beta pancreáticas. Se calcula a partir de los valores de glucosa plasmática en ayunas e insulina plasmática en ayunas.

Este índice permite evaluar la resistencia a la insulina, un factor clave en la diabetes tipo 2, que a su vez se ha relacionado con el desarrollo de fragilidad. La resistencia a la insulina implica una disminución en la capacidad del organismo para utilizar la insulina de forma eficiente, lo que puede afectar negativamente la función muscular y favorecer la inflamación crónica, dos características comúnmente asociadas con la fragilidad.

Por otro lado, la HbA1c es un parámetro que refleja los niveles promedio de glucosa en sangre durante los últimos dos o tres meses. Se expresa como el porcentaje de hemoglobina que se encuentra unida a la glucosa circulante. Un valor elevado de HbA1c indica un mal control glucémico y se ha asociado con un mayor riesgo de complicaciones, incluidas enfermedades cardiovasculares, daño renal y neuropatía. En relación con la fragilidad, niveles elevados de HbA1c también pueden contribuir a la pérdida de masa muscular, alteraciones metabólicas y deterioro de la función física, lo que empeora el pronóstico en pacientes con diabetes (104, 105).

1.8.7. Parámetros cardíacos

Los péptidos natriuréticos, como el N-terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP), se han consolidado como biomarcadores bien establecidos para el pronóstico de mortalidad tras SCA, especialmente en presencia de necrosis miocárdica, ya que reflejan disfunción tanto sistólica como diastólica. Además, diversos estudios han demostrado que, en población anciana, estos péptidos pueden actuar como marcadores predictivos de mortalidad, incluso en ausencia de enfermedad cardiovascular clínicamente manifiesta. Dado que el corazón de los pacientes de edad avanzada suele presentar signos de aumento de apoptosis y fibrosis miocárdica, se ha planteado la posibilidad de que exista

una relación entre fragilidad y fibrosis miocárdica, lo que podría explicar, al menos en parte, esta asociación (106-108).

Por otra parte, el antígeno carbohidratado 125 (CA-125), un biomarcador tradicionalmente utilizado en oncología, ha sido también empleado para la evaluación de la congestión y la inflamación en pacientes con insuficiencia cardíaca, mostrando implicaciones pronósticas relevantes en el contexto de enfermedades cardiovasculares (109). Se ha caracterizado por su utilidad como marcador pronóstico en pacientes sometidos a procedimientos cardíacos, y se ha observado que sus niveles se correlacionan significativamente con la gravedad de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, evaluada mediante ecocardiografía transtorácica durante un infarto de miocardio (110). Asimismo, existe evidencia que sugiere que el CA-125 podría desempeñar un papel complementario al NT-proBNP como predictor de mortalidad en pacientes que han sufrido un IAM (111).

En resumen, la fragilidad implicaría un estado de desregulación multisistémica en el paciente de edad avanzada que aglutinaría una serie de disfunciones a varios niveles:

- a. Aumento de la actividad inflamatoria con aumento de niveles de marcadores de inflamación.
- b. Una situación de hipercoagulabilidad con aumento de marcadores de coagulación y disminución de marcadores de fibrinólisis.
- c. Desregulación de algunas vías endocrinas como el déficit de vitamina D ligado a sarcopenia, disminución de la DHEA-s y alteraciones en la homeostasis de la glucosa.
- d. Disfunción de los sistemas cardiovasculares o renales.
- e. Déficits nutricionales
- f. Aumento de péptidos natriuréticos y otros marcadores de daño miocárdico.

A pesar de los múltiples estudios enfocados en la evaluación de marcadores biológicos que subyacen en el contexto de la fragilidad, en la actualidad no existe un biomarcador específico o un perfil bioquímico característico del síndrome de fragilidad.

Nuestro estudio busca aclarar el papel de los distintos biomarcadores en este contexto, si su identificación podría tener utilidad clínica en cuanto a estratificación y reclasificación del riesgo, así como su aplicabilidad con fines diagnósticos y terapéuticos.

1.9. Perspectivas futuras en la evaluación de la fragilidad

La fragilidad, particularmente en el ámbito geriátrico, ha cobrado gran importancia en la actividad clínica. Según un documento de la Sociedad Británica de Geriátría, se define como una condición que caracteriza a individuos que requieren un enfoque de atención adaptado e integrado (112). Sin embargo, en el término de fragilidad, se agrupan factores tan dispares como la velocidad de la marcha y las condiciones sociales del sujeto. Esta amplia inclusión puede introducir sesgos y la falta de una herramienta estandarizada para su evaluación ha llevado a heterogeneidad en los resultados (35).

En este escenario, es esencial desplazar el enfoque de enfermedades específicas hacia la fragilidad, reconociendo déficits que contribuyen a la vulnerabilidad del individuo. A pesar de que las evaluaciones de fragilidad están bien establecidas en clínicas geriátricas, muchos cardiólogos no están familiarizados con ellas. Las herramientas estándar para la evaluación de la fragilidad suelen requerir múltiples ítems y evaluaciones funcionales, lo que puede dificultar su aplicación sistemática en la práctica clínica. En este sentido, el desarrollo de instrumentos basados en biomarcadores sanguíneos podría suponer una optimización significativa en términos de objetividad, rapidez y aplicabilidad, tal como se plantea en el estudio de Sanchis J et al. de 2015 (40).

Se ha propuesto que la fragilidad refleja un estado de desequilibrio fisiológico resultante de alteraciones simultáneas en múltiples sistemas, tales como la activación inflamatoria crónica, el aumento de la actividad procoagulante, la desregulación endocrina, la disfunción cardiovascular o renal y los déficits nutricionales (20). Estas alteraciones, entre ellas el incremento de biomarcadores inflamatorios y las deficiencias nutricionales, pueden confluir en una cascada sistémica que contribuye al deterioro progresivo de la homeostasis (70,82,113,114). Aunque la naturaleza causal de estas asociaciones sigue siendo objeto de investigación, biomarcadores como la vitamina D —vinculada a la sarcopenia— y la cistatina C —indicativa de disfunción renal— han emergido como predictores relevantes. Su medición podría aportar valor clínico en la estratificación del riesgo en pacientes de edad avanzada, especialmente tras un SCA (40,75).

En consecuencia, la fragilidad en pacientes con ECV ha emergido como un marcador crítico de mal pronóstico, no solo en términos de resultados cardiovasculares, sino también en aspectos geriátricos. Es imperativo adoptar una definición estandarizada y un instrumento universal para su evaluación, reconociendo sus implicaciones tanto clínicas como económicas (115).

Por otro lado, la prevención e intervención precoz de la fragilidad son áreas prioritarias en los programas de rehabilitación cardíaca, junto con intervenciones combinadas, que están siendo investigados como estrategias prometedoras para pacientes mayores con enfermedad cardiovascular. Es relevante destacar que la fragilidad, evaluada por herramientas como el *Fried Score*, se ha asociado con resultados adversos en eventos cardíacos, incluyendo un menor número de días vivos fuera del hospital después de eventos cardíacos críticos y una mayor tasa de mortalidad y reinfarto (116).

En futuras instancias, debido a que la patología cardiovascular y la fragilidad mantienen una íntima correlación, este concepto adquirirá una creciente relevancia en la evaluación y tratamiento de pacientes de avanzada edad con patologías cardiovasculares. Como se muestra en la Figura 6, la identificación

de métodos más eficientes para prevenir y abordar la fragilidad redundará en beneficios para aquellos individuos con enfermedades cardiovasculares; intervenciones físicas, farmacológicas, cognitivas, nutricionales y psicosociales, o una combinación de ellas, tienen el potencial de prevenir el inicio de la fragilidad (prevención primaria), revertir la fragilidad (prevención secundaria) o mejorar la calidad de vida en pacientes mayores con fragilidad preexistente (prevención terciaria) (22).

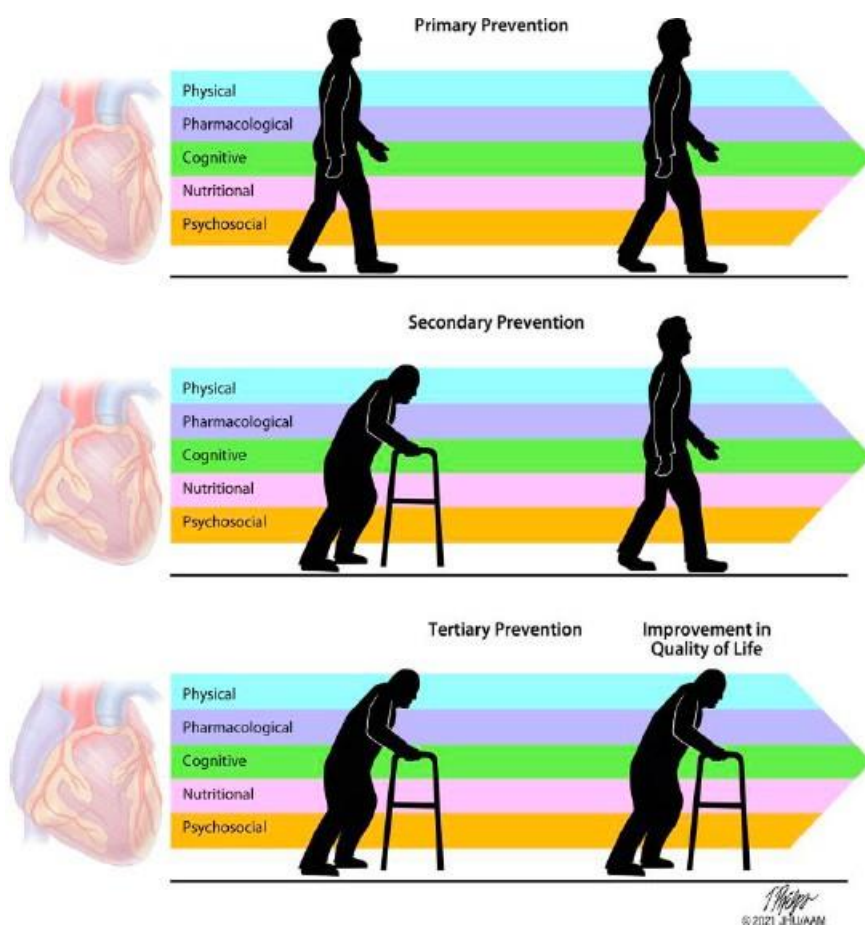


Figura 6. Intervenciones destinadas a prevenir la fragilidad en pacientes con ECV. Imagen de Damluji AA, Cohen MG. The Influence of Frailty on Cardiovascular Disease: The Time for a "Frailty Academic Research Consortium" Is Now! *Circ Cardiovasc Interv.* 2022 (22).

En resumen, hay un acuerdo firme sobre la necesidad de implementar la detección, el diagnóstico y el manejo de la fragilidad en la práctica diaria para lograr el objetivo final de evitar o retrasar el desarrollo de la discapacidad en las personas mayores (7,117). Es posible que, la integración de una herramienta asequible, objetiva y no invasiva basada en el análisis de biomarcadores, suponga una gestión más holística y efectiva de los pacientes. Es esencial profundizar la investigación en este ámbito, empleando diseños de estudio más vanguardistas.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. Hipótesis

La fragilidad se sitúa como un factor pronóstico de vital importancia en la toma de decisiones para pacientes que han superado un IAM por estar asociada a una mayor tasa de morbilidad, reinfarto y mortalidad.

Dado que en la fragilidad subyace un deterioro tanto humoral como orgánico, diversos biomarcadores han sido propuestos recientemente como candidatos a incorporarse en nuevos modelos predictores; no obstante, los resultados obtenidos hasta el momento siguen siendo inconsistentes o poco concluyentes.

La inclusión de estos biomarcadores podría facilitar la estimación del riesgo de fragilidad y, puesto que para su determinación sólo es necesario una extracción sanguínea, consideramos que sería de gran relevancia establecer una herramienta de cálculo de riesgo bioquímica con el fin de mejorar la gestión y abordaje de estos pacientes en la práctica clínica.

2.2. Objetivos

2.2.1. Objetivo principal

- a. Identificación de un grupo de biomarcadores relacionados potencialmente la fragilidad.
- b. Construcción de un modelo bioquímico multivariante predictor de fragilidad.
- c. Comprobar la aportación de variables clínicas al modelo bioquímico.
- d. Evaluación del modelo.

2.2.2. Objetivos secundarios

- a. Identificación de un grupo de biomarcadores relacionados potencialmente con Mortalidad y MACE en pacientes supervivientes a un IAM.
- b. Construcción de un modelo predictivo de MACE en los que se incluyen: infarto de miocardio, readmisión por angina inestable y/o revascularización a los 2 años post-alta a partir de variables bioquímicas.
- c. Construcción de un modelo predictivo de mortalidad a los 2 años post-alta a partir de variables bioquímicas.
- d. Comprobar la aportación de variables clínicas a estos modelos bioquímicos.
- e. Analizar la viabilidad y utilidad diagnóstica de cada uno de los modelos.

Capítulo 3

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Diseño del estudio

El presente estudio es de tipo cohortes, unicéntrico y prospectivo, que tuvo como objetivo evaluar la evolución clínica de pacientes de más de 65 años de edad, supervivientes a un IAM y derivados al Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia con dolor torácico agudo de posible origen coronario. Se incluyeron 492pacientes en total, considerando tanto los IAM con elevación del segmento ST como los IAM sin elevación del segmento ST.

El grupo de estudio consta de 2 cohortes correspondientes a diferentes periodos de tiempo.

COHORTE 1:

La primera cohorte corresponde a un estudio prospectivo unicéntrico que incluyó a 342 pacientes consecutivos del Hospital Clínico Universitario de Valencia, mayores de 65 años, ingresados por IAM entre el 1 de octubre de 2010 y el 1 de febrero de 2012, que sobrevivieron al episodio agudo y en los que se evaluó el estado de fragilidad en el momento del alta hospitalaria. Ver más detalles del estudio publicado en Anexo Cohorte A3: “Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. Am Heart J. 2014 Nov;168(5):784-91. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.022. PMID: 25440808”.

COHORTE 2:

La segunda cohorte incluyó a pacientes del ensayo «Comparación aleatorizada entre una estrategia de intervención en la fragilidad y la atención habitual en pacientes frágiles después de un infarto agudo de miocardio» (ClinicalTrials.gov ID: NCT02715453) (118).

Este ensayo clínico aleatorizado, de carácter unicéntrico, se llevó a cabo en pacientes mayores hospitalizados por IAM, que presentaban un estado de prefragilidad o fragilidad al ingreso. El estudio tuvo lugar entre enero de 2016 y agosto de 2018, periodo durante el cual se reclutaron un total de 150 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron:

- Pacientes supervivientes tras un infarto agudo de miocardio, ya fuera con elevación del segmento ST (IAMCEST) o sin elevación del segmento ST (IAMSEST)
- Edad igual o superior a 70 años
- Presencia de prefragilidad (puntuación de 1-2) o fragilidad establecida (≥ 3 puntos) según la escala fenotípica de Fried.

Para más información ver Anexo *Cohorte A4* "Sanchis J, Sastre C, Ruescas A, Ruiz V, Valero E, Bonanad C, García-Blas S, Fernández-Cisnal A, González J, Miñana G, Núñez J. Randomized Comparison of Exercise Intervention Versus Usual Care in Older Adult Patients with Frailty After Acute Myocardial Infarction. Am J Med. 2021 Mar;134(3):383-390.e2. "

3.2. Población de estudio

Los pacientes que cumplían los siguientes criterios de inclusión fueron incorporados al estudio tras firmar el consentimiento informado.

3.2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para el ensayo fueron aquellos pacientes mayores de 65 años supervivientes tras un IAM (con o sin elevación del segmento ST).

La evaluación de fragilidad se programó al alta, ya que las propias consecuencias del procedimiento quirúrgico podrían confundir la evaluación de fragilidad. De esta manera, se aseguró que los pacientes incluidos en el estudio no presentaran variables de confusión que pudieran afectar los resultados de la evaluación.

3.2.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión del estudio fueron: el diagnóstico previo de cardiopatía distinta a la cardiopatía isquémica y la indicación de cirugía coronaria durante la hospitalización.

3.3. Protocolo de estudio

Tras la obtención del consentimiento informado y la inclusión en el estudio, se realizó a cada paciente una valoración geriátrica integral, en la que se recopilaban todas las variables clínicas y demográficas pertinentes para el estudio. Asimismo, se evaluó la fragilidad mediante el Fried Score y se procedió a la obtención de muestras sanguíneas para el análisis de biomarcadores.

Transcurridos el tiempo de seguimiento tras el evento, se recopilaban los datos de MACE y mortalidad, los cuales fueron empleados para la construcción de los posteriores modelos predictores.

El protocolo de estudio se muestra en la Figura 7.

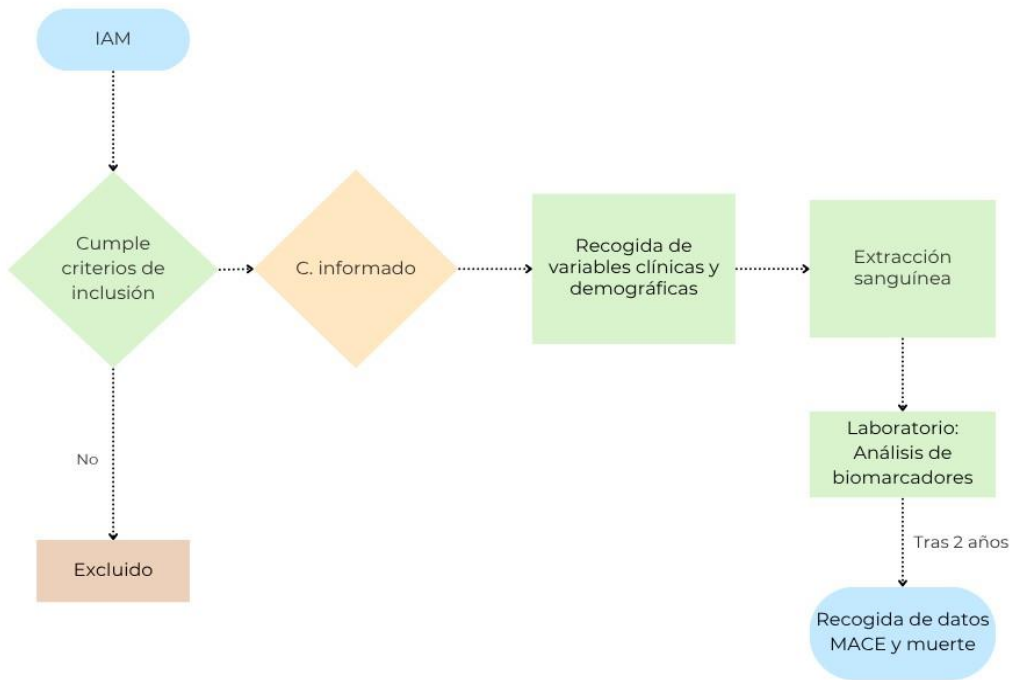


Figura 7. Protocolo de estudio.

3.4. Material y variables analizadas

3.4.1. Variables clínicas y funcionales

Se registraron datos clínicos, electrocardiográficos, analíticos y técnicas de imagen en el momento del reclutamiento y previo al alta de aquellos pacientes que fueron incluidos en el estudio. Se recogieron las siguientes variables clínicas y demográficas de cada paciente:

- **Edad:** años de vida del sujeto a estudio desde su nacimiento hasta la inclusión en el estudio.
- **Sexo:** variable del paciente en dos categorías: hombre o mujer.
- **Fumador:** hábito tabáquico.

- **Hipertension arterial (HTA):** definida como presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg o diastólica ≥ 90 mmHg.
- **Dislipemia:** presencia/ ausencia de alteración en los niveles de lípidos (colesterol y triglicéridos) en sangre.
- **Diabetes mellitus:** presencia/ ausencia de diabetes mellitus.
- **Frecuencia cardíaca al ingreso:** latidos por minuto (lpm)
- **Cardiopatía isquémica** previa documentada e IAM previo.
- Ingreso previo por accidente **cerebrovascular** previo.
- **Enfermedad arterial periférica** previa.
- Presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- **Hemodinámica** en admisión: presión arterial sistólica (PAS), ICC previa y clasificación *Killip* para estratificar el riesgo. Esta clasificación se basa en la evaluación clínica de los signos de fallo cardíaco y está asociada con el pronóstico del paciente.
- **Electrocardiograma (ECG):** elevación del segmento ST, depresión del segmento ST y fibrilación auricular al ingreso.
- **Angioplastia coronaria** durante el ingreso.
- **Ecocardiogramas:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo previo al alta.
- Troponina T ultrasensible elevada.
- **Cirugía coronaria** previa.
- **Análisis sanguíneo:** proteína C reactiva, fibrinógeno, Dímero-D, leucocitos, linfocitos, monocitos y ratio de linfocitos, vitamina D, DHEA-S, insulina, índice HOMA, hemoglobina glicosilada (HbA1c), hemoglobina, albúmina, prealbúmina, ferritina, zinc, cistatina-C, creatinina, NT-proBNP, CA-125 y GDF15.

Ver resumen en Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de variables clínicas, electrocardiográficas, hemodinámicas, analíticas y ecocardiográficas registradas en los pacientes incluidos en el estudio.

Tipo de Variable	Componentes
Variables clínicas	Edad (Años)
	Sexo (Hombre/Mujer)
	Fumador (Sí/No)
	Hipertensión arterial (Sí/No)
	Dislipemia (Sí/No)
	Diabetes mellitus (Sí/No)
	Cardiopatía isquémica documentada previa (Sí/No)
	IAM documentado previo (Sí/No)
	Ingreso previo por accidente cerebrovascular previo (Sí/No)
	Enfermedad arterial periférica previa (Sí/No)
	Angioplastia coronaria durante el ingreso (Sí/No)
	EPOC (Sí/No)
	Elevación del segmento ST (Sí/No)
	Depresión del segmento ST (Sí/No)
	Fibrilación auricular al ingreso (Sí/No)
	PAS al ingreso (mmHg)
	Frecuencia cardíaca al ingreso (lpm)
	Clasificación Killip grado ≥ 2
	Cirugía coronaria previa (Sí/No)
	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo previo al alta (%).
	ICC previa (Sí/No)
	Troponina T ultrasensible elevada (Sí/No)

Tabla 2. Resumen de variables clínicas, electrocardiográficas, hemodinámicas, analíticas y ecocardiográficas registradas en los pacientes incluidos en el estudio.
Continuación

Tipo de Variable	Componentes
Variables analíticas	Proteína C reactiva (mg/L)
	Fibrinógeno (mg/dL)
	Dímero-D (ng/mL)
	Leucocitos ($\times 10^9/L$), linfocitos ($\times 10^9/L$), monocitos($\times 10^9/L$), y ratio de linfocitos
	Vitamina D (ng/mL)
	DHEAS (ug/dL)
	Insulina (uU/mL)
	HbA1(%)
	Hemoglobina (g/dL)
	Albúmina (g/dL)
	Prealbúmina (mg/dL)
	Ferritina (ng/mL)
	Zinc (ug/dL)
	Cistatina C (mg/L)
	Creatinina (mg/dL)
	TFGe (mL/min)
	NTproBNP (pg/mL)
	CA-125 (U/mL)
	GDF15 (pg/mL)

3.4.2. Evaluación de la fragilidad

La fragilidad se evaluó empleando la escala Fried. Esta escala requiere la evaluación de 5 ítems: pérdida de peso (pérdida de peso involuntaria auto-reportada), actividad física (cuestionario *Minnesota Leisure Time Activity*), tiempo de caminata (definido como el tiempo necesario para caminar 4,57 m), fuerza de

agarre (usando un dinamómetro isométrico manual) y agotamiento. Los datos se recogen en la historia clínica de cada paciente.

A continuación, se describen los ítems que conforman la escala de Fried.

3.4.2.1. Debilidad

Este parámetro se mide con el dinamómetro de mano o *grip strenght* y cuantifica la fuerza manual que el paciente es capaz de generar. Se calcula estratificada por género e IMC, como se refleja en la Tabla 3.

Tabla 3. Criterio de debilidad con el dinamómetro de mano.

Hombres (IMC)	Fuerza máxima (kg)	Mujeres (IMC)	Fuerza máxima kg)
≤24	≤29	≤23	≤17
24,1-26	≤30	23,1-26	≤17,3
26,1-28	≤30	26,1-29	≤18
>28	≤32	>29	≤21
IMC: índice de masa corporal; kg: kilogramos			

Puntuación positiva (1 punto) si la fuerza de agarre está en el 20% inferior de su grupo de edad y sexo.

Puntuación negativa (0 puntos) si la fuerza de agarre está en un rango normal para su grupo de edad y sexo.

3.4.2.2. Velocidad de la marcha

Se procedió a registrar la duración, en segundos, necesaria para que los pacientes recorrieran una distancia de 4,57 metros (equivalente a 15 pies). Se instruyó a todos los participantes a que caminaran a un ritmo que les resultara cómodo, extendiendo su recorrido ligeramente más allá de la línea marcada que señalaba el final del trayecto establecido. El cronometraje se inició en el momento exacto en que el paciente efectuaba su primer paso al inicio de la

prueba y se detuvo cuando daba el primer paso después de cruzar la línea de los 4,57 metros.

El tiempo tomado para completar este recorrido, debidamente clasificado en función del género y la estatura de cada paciente, fue utilizado para establecer el criterio de fragilidad asociado a este componente específico. Para ello, se definieron los siguientes límites:

- ≥ 7 segundos para una altura ≤ 173 cm en hombres o ≤ 159 cm en mujeres
- ≥ 6 segundos para una altura > 173 cm en hombres y > 159 cm en mujeres

Para los pacientes encamados y aquellos con imposibilidad para la deambulaci3n se considera positivo a partir de 8 segundos.

- Puntuaci3n positiva (1 punto) si el tiempo que tarda es mayor que el valor l3mite determinado por la media de su grupo de edad y sexo.
- Puntuaci3n negativa (0 puntos) si el tiempo est3 dentro del rango normal.

3.4.2.3. P3rdida de Peso

Puntuaci3n positiva (1 punto) si ha perdido m3s de 4.5 kg en los 3ltimos 12 meses o m3s del 5% de su peso corporal en el mismo periodo sin haberlo hecho de manera intencional.

Puntuaci3n negativa (0 puntos) si no cumple con este criterio.

3.4.2.4. Fatiga cr3nica (Agotamiento)

En el c3lculo de esta variable, se utiliza la escala de depresi3n del Centro de Estudios Epidemiol3gicos. Este m3todo consiste en indagar al paciente sobre la frecuencia semanal en que percibe cada actividad como un esfuerzo insuperable, formulando la siguiente pregunta: *«¿Con qu3 frecuencia, durante la semana, experimenta la sensaci3n de que cualquier actividad que realiza representa un esfuerzo excesivo, al grado de considerarlo inalcanzable?»*.

La evaluación de la respuesta del paciente se basa en la cantidad de veces que ha experimentado esta sensación. Se establece como un criterio para la identificación de fragilidad haber experimentado esta sensación al menos dos o tres veces en una semana. (Apartado Anexo 1. Componentes de la versión abreviada de la escala del Centro de Estudios Epidemiológicos en adultos).

- Puntuación positiva (1 punto) si el paciente informa sentirse cansado o agotado la mayor parte del tiempo.
- Puntuación negativa (0 puntos) si no se indica agotamiento.

3.4.2.5. Baja actividad física

Se empleó la adaptación al español del cuestionario de Minnesota para medir la actividad física en el tiempo libre (119). Los participantes debían indicar las actividades físicas realizadas durante el último año y su frecuencia en el último mes y año. Cada actividad tiene un código de intensidad basado en equivalentes metabólicos (METS), calculados a partir del gasto energético durante la actividad en comparación con el gasto energético basal. Un MET, para un adulto promedio, es aproximadamente 3,5 ml de oxígeno/kg/minuto o una kilocaloría/kg/hora. Por ejemplo, para una persona de 60 kg, 1 MET es igual a 1 kilocaloría por minuto. Con esta información, se calcula el gasto energético total en actividades de tiempo libre. (Apartado Anexo documentación complementaria A.2 Cuestionario de actividad física de Minnesota).

- Puntuación positiva (1 punto) si el paciente está en el 20% más bajo en cuanto a gasto energético semanal.
- Puntuación negativa (0 puntos) si el paciente tiene niveles normales o altos de actividad.

3.4.2.6. Cálculo del Fenotipo de Fried

La puntuación total se obtiene sumando los puntos de cada uno de los cinco ítems. La clasificación es la siguiente:

- Fragilidad no presente: Si el paciente obtiene 0 o 1 punto.
- Prefragilidad: Si el paciente obtiene 2 puntos.
- Fragilidad: Si el paciente obtiene 3 o más puntos.

3.4.3. Análisis de biomarcadores

Antes del alta, se tomaron muestras para el posterior análisis de marcadores sanguíneos potencialmente vinculados al estado de fragilidad: biomarcadores de inflamación (proteína C reactiva), coagulación (fibrinógeno, Dímero-D), biomarcadores hematológicos (leucocitos, linfocitos, monocitos y ratio de linfocitos), desregulación hormonal (vitamina D, DHEA-S, insulina, índice HOMA y HbA1c), biomarcadores nutricionales (hemoglobina, albúmina, prealbúmina, ferritina y zinc), biomarcadores de disfunción renal (cistatina-C, creatinina y TFGe), biomarcadores de disfunción cardíaca (NT-proBNP, CA-125) y parámetros de senescencia celular (GDF15).

3.4.4. Espécimen biológico

La muestra de sangre se extrajo antes del alta, fue recogida en tubos de EDTA dipotásico para los parámetros hematológicos (hemoglobina, linfocitos y monocitos), HbA1c y para la determinación de GDF15; en tubos con citrato sódico para la determinación de parámetros homeostáticos (fibrinógeno y Dímero-D) y en tubo sin aditivos para el resto de biomarcadores.

Las muestras fueron centrifugadas inmediatamente, se analizaron y se congelaron posteriormente en alícuotas almacenadas a la temperatura de -80°C en el Servicio de Bioquímica y Patología Molecular del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

3.4.5. Biomarcadores inflamatorios

3.4.5.1. Determinación de Proteína C reactiva

Análisis mediante inmunoturbidimetría en suero en analizadores Beckman Coulter AU5800 (*Beckman Coulter Inc.*, Brea, CA, USA).

El procedimiento se basa en una reacción aglutinante de látex. La muestra se mezcla con el reactivo número 1 (glicina 100 mmol/L) y a continuación se añade en el suero del paciente gotas de látex revestidas con anticuerpos anti-PCR que se unen a la PCR. La combinación produce una mezcla aglutinante, cuyos inmunocomplejos en disolución dispersan la luz proporcionalmente a su tamaño, forma y concentración. Si hay exceso de anticuerpos, el incremento de la cantidad de antígeno aumenta la dispersión. Esta mezcla se cuantifica espectrofotométricamente en el analizador.

La base de este análisis es la cuantificación de la pérdida de intensidad lumínica transmitida (aumento de la absorbancia) a través de partículas suspendidas en disolución como consecuencia de la formación de complejos durante la reacción antígeno-anticuerpo.

3.4.6. Biomarcadores de disfunción renal

3.4.6.1. Determinación de Cistatina-C

Se determinó en suero mediante nefelometría en el analizador Siemens BNII (*Siemens Healthineers*, Alemania).

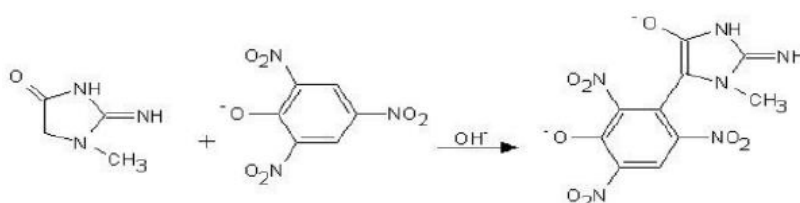
El suero se mezcló con partículas de poliestireno recubiertas con anticuerpos específicos contra la cistatina C creando un complejo. Este procedimiento analítico se basa en la dispersión de un haz de luz incidida al atravesar la muestra. La intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración de la proteína en la muestra. El resultado se evalúa en comparación con un patrón de concentración.

3.4.6.2. Determinación de creatinina

Se llevó a cabo mediante una determinación colorimétrica cinética (método de Jaffé) en suero mediante espectrofotometría en analizadores Beckman Coulter AU5800 (*Beckman Coulter Inc.*, Brea, CA, USA).

En un medio alcalino, la creatinina forma con el ácido pícrico un compuesto de coloración amarillo-anaranjada. La velocidad del cambio de la absorbancia a 520/800 nm es proporcional a la concentración de creatinina en la muestra.

Esquema de la reacción química:



Creatinina + ácido pícrico → Complejo rojo de Janovski

3.4.6.3. Tasa de filtración glomerular

El filtrado glomerular se determinó siguiendo las recomendaciones de la guía clínica KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*).

Para estimar el filtrado glomerular, KDIGO recomienda el uso de ecuaciones basadas en la creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza del paciente (120).

La guía KDIGO recomienda específicamente el uso de la ecuación CKD-EPI (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) para estimar la tasa de filtración glomerular (TFG). Esta fórmula es la más recomendada para adultos, ya que ofrece una estimación más precisa del filtrado en comparación con la fórmula MDRD (*Modiffcation of Diet in Renal Disease*), especialmente cuando los valores de la TFGe son superiores a 60 ml/min/1.73m². (120-122).

La ecuación CKD-EPI utiliza fórmulas diferenciadas según el género, la raza y la creatinina sérica, ajustándose de la siguiente manera:

Para mujeres:

- Si la creatinina sérica ≤ 0.7 mg/dL:
$$\text{TFGe} = 144 \times (\text{Creatinina}/0.7)^{-0.329} \times 0.993^{\text{Edad}} (\times 1.159 \text{ si es raza negra})$$
- Si la creatinina sérica > 0.7 mg/dL:
$$\text{TFGe} = 144 \times (\text{Creatinina}/0.7)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Edad}} (\times 1.159 \text{ si es raza negra})$$

Para hombres:

- Si la creatinina sérica ≤ 0.9 mg/dL:
$$\text{TFGe} = 141 \times (\text{Creatinina}/0.9)^{-0.411} \times 0.993^{\text{Edad}} (\times 1.159 \text{ si es raza negra})$$
- Si la creatinina sérica > 0.9 mg/dL:
$$\text{TFGe} = 141 \times (\text{Creatinina}/0.9)^{-1.209} \times 0.993^{\text{Edad}} (\times 1.159 \text{ si es raza negra})$$

Donde:

- Creatinina es la creatinina sérica del individuo (en mg/dL).
- Edad es la edad del individuo (en años).

En este cálculo, se asume que los pacientes son de raza blanca o no negra, salvo que se indique lo contrario.

3.4.7. Biomarcadores nutricionales

3.4.7.1. Determinación de albúmina

Determinación colorimétrica en suero mediante espectrofotometría en analizador Beckman Coulter AU5800 (*Beckman Coulter Inc.*, Brea, CA, USA).

La reacción del verde de bromocresol con la albúmina forma un complejo coloreado. La absorbancia del complejo formado por la albúmina y el verde de bromocresol se mide cromáticamente a una longitud de onda de 600/800 nm y es proporcional a la concentración de albúmina en la muestra.

Esquema de la reacción química:



3.4.7.2. Determinación de prealbúmina

Determinación en suero mediante nefelometría en el analizador Siemens BNII (*Siemens Healthineers*, Alemania).

Las proteínas presentes en el suero reaccionan inmunoquímicamente con anticuerpos específicos formando inmunocomplejos, los cuales pueden dispersar un rayo de luz incidente dentro de una reacción inmunoquímica. La intensidad de la luz dispersada es proporcional a la concentración en la muestra de la proteína en cuestión. El resultado se evalúa comparándolo con un patrón de concentración conocida.

3.4.7.3. Determinación de ferritina

Análisis mediante inmunturbidimetría en suero en analizadores Beckman Coulter AU5800 (*Beckman Coulter Inc.*, Brea, CA, USA).

El procedimiento se basa en una reacción aglutinante de látex. Se agrega en el suero del paciente gotas de látex de poliestireno revestidas con anticuerpos anti ferritina que se unen a la ferritina. La combinación de una muestra (que contiene ferritina) con el reactivo produce una mezcla aglutinante, cuyos inmunocomplejos en disolución dispersan la luz proporcionalmente a su

tamaño, forma y concentración. Si hay exceso de anticuerpos, el incremento de la cantidad de antígeno aumenta la dispersión. Esta mezcla se cuantifica espectrofotométricamente en el analizador.

La base de este análisis es la cuantificación de la pérdida de intensidad lumínica transmitida (aumento de la absorbancia) a través de partículas suspendidas en disolución como consecuencia de la formación de complejos durante la reacción antígeno-anticuerpo.

3.4.7.4. Determinación de Zinc

Determinación colorimétrica en suero mediante espectrofotometría en analizadores Beckman Coulter AU 5800 (*Beckman Coulter Inc.*, Brea, CA, USA).

El Zinc reacciona con ácido ascórbico y 5-Br-PAPS 1.1 mmol/L formando el complejante específico 5-Br-PAPS [(2-5-bromo-2-piridilazo)-5-(N-propil-N-sulfo-propilamino) fenol], un complejo coloreado estable, cuya intensidad del color es proporcional a la cantidad de zinc en la muestra.

Las interferencias debidas a los oligoelementos (hierro y cobre) existentes en la muestra se eliminan mediante condiciones peculiares de reacción y agentes enmascaradores específicos.

3.4.8. Biomarcadores hematológicos y homeostáticos

3.4.8.1. Determinación de Hemoglobina

La cuantificación se realizó mediante un método fotométrico en sangre total en tubos de EDTA dipotásico en el analizador hematológico Sysmex XN-1000 (Sysmex Corporation, Kobe, Japón).

El método utiliza laurilsulfato sódico (SLS), un reactivo que provoca la hemólisis de los eritrocitos y leucocitos en la muestra. La reacción química se inicia con la alteración de la globina y la oxidación del grupo hemo. Los grupos hidrófilos del SLS se unen al grupo hemo, formando un complejo cromado estable (SLS-HGB), que puede ser cuantificado mediante un método fotométrico.

En este proceso, una luz monocromática pasa a través del complejo SLS-HGB, el cual absorbe la luz. La emisión de luz es luego medida por un fotosensor, y su intensidad es inversamente proporcional a la concentración de hemoglobina en la muestra.

3.4.8.2. Determinación de leucocitos, linfocitos y monocitos

La cuantificación se realizó mediante citometría de flujo en sangre total en tubos de EDTA dipotásico en el analizador hematológico Sysmex XN-1000 (*Sysmex Corporation*, Kobe, Japón) mediante citometría.

La muestra de sangre se aspira, se mide, se diluye en la proporción especificada y se tiñe. A continuación, la muestra se introduce en las células de flujo donde las células suspendidas en la sangre atraviesan un canal sobre el que incide un haz de luz tipo láser. La luz dispersa frontal y lateral es captada por el fotodiodo, y la luz fluorescente lateral es captada por el fotodiodo de avalancha. La señal luminosa es convertida en impulsos eléctricos permitiendo hacer inferencias en cuanto a tamaño y complejidad de las células.

La técnica necesita de un equipamiento complejo que combina un sistema lumínico (rayo de luz de tipo láser y combinación de espejos, filtros y cristales que llevan la señal luminosa hasta receptores fotomultiplicadores), un sistema fluídico y un sistema electrónico/informático recoge, maneja y permite representar y cuantificar todos los parámetros recogidos para la evaluación de los distintos parámetros lumínicos. Ver Figura 8.

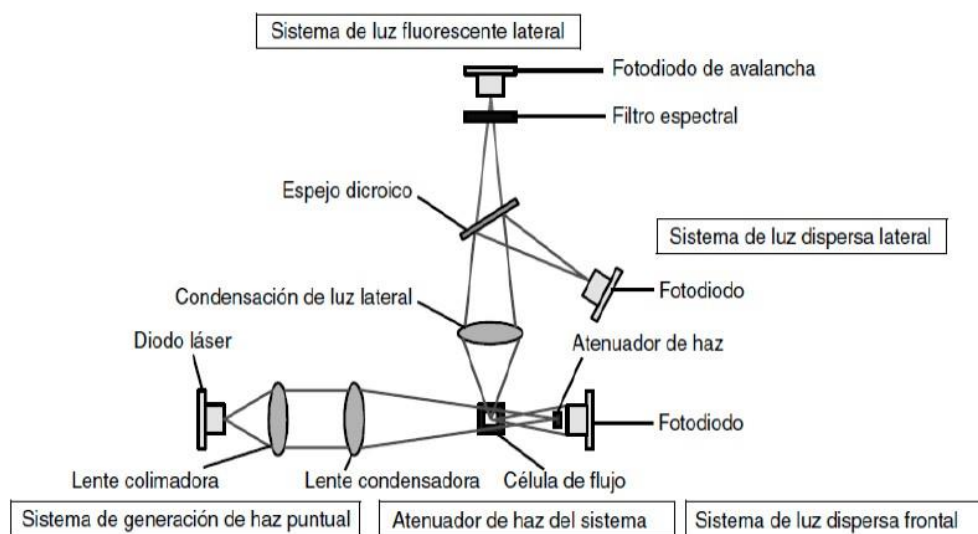


Figura 8. Descripción del funcionamiento Sysmex XN-1000 (Sysmex corporation, Kobe, Japón).

3.4.8.3. Porcentaje de linfocitos

Determinación del porcentaje de linfocitos en función del conteo total de leucocitos totales en la muestra.

3.4.8.4. Determinación de fibrinógeno

Para la determinación de fibrinógeno se empleó sangre venosa con anti-coagulante citrato sódico, previamente centrifugado (plasma). La determinación se llevó a cabo en el analizador STA Compact de Stago (*Diagnostic Stago*, Gennevilliers, France) por el método inmunoturbidimétrico de Clauss.

El método de Clauss mide la tasa de conversión del fibrinógeno en fibrina en un plasma diluido en presencia de un exceso de trombina. El tiempo de coagulación medido es inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno.

3.4.8.5. Determinación de Dímero-D

Se determinó en sangre venosa con anticoagulante citrato sódico, previamente centrifugado (plasma) por el método inmunoturbidimétrico en el analizador STA Compact de Stago (*Diagnostic Stago*, Gennevilliers, France).

Esta determinación se basa en el aumento de la turbidez de una suspensión de micropartículas de látex medida mediante fotometría.

Cuando las microesferas de látex, en cuya superficie se han fijado covalentemente anticuerpos específicos del Dímero-D, se mezcla con el plasma, tiene lugar una reacción antígeno-anticuerpo provocando así la aglutinación de las microesferas. Este fenómeno conduce al aumento de la turbidez en la mezcla de reacción y, por tanto, a un aumento de la absorbancia del medio. El aumento de esta magnitud es proporcional a la concentración de Dímero-D contenida en el plasma.

3.4.9. Biomarcadores endocrinos

3.4.9.1. Determinación de Insulina

La determinación se realizó mediante inmunoensayo «ECLIA» (*electrochemiluminescence immunoassay*) en la unidad analítica cobas e801 (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza).

Se trata de una técnica con doble anticuerpo, tipo sándwich, dividido en dos etapas:

- 1ª etapa: Incubación de la muestra, de un anticuerpo monoclonal biotinilado específico anti-insulina y un anticuerpo monoclonal específico anti-insulina marcado con quelato de rutenio para formar un complejo tipo sándwich.
- 2ª etapa: Incorporación de micropartículas recubiertas de estreptavidina. El complejo formado se fijará a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

La mezcla de esta reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente.

Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se determinan mediante una curva de calibración y una curva máster.

3.4.9.2. Determinación de DHEA-S

La determinación se realizó mediante inmunoensayo «ECLIA» en la unidad analítica cobas e801 (*Roche Diagnostics*, Basilea, Suiza).

El test Elecsys DHEA-S emplea el principio competitivo con un anticuerpo policlonal murino dirigido específicamente contra el DHEA-S.

Se trata de una técnica con doble anticuerpo, tipo sándwich, dividido en dos etapas:

- 1ª incubación: al incubar la muestra con un anticuerpo biotinilado anti-DHEA-S se forma un inmunocomplejo.
- 2ª incubación: tras la adición de un derivado de DHEA-S marcado con quelato de rutenio y de micropartículas recubiertas de estreptavidina, se forma un complejo anticuerpo-antígeno que ocupa los puntos de fijación aún libres de los anticuerpos biotinilados. El complejo total se fija a la fase sólida por la interacción entre la biotina y la estreptavidina.

El producto de reacción es trasladado a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo.

Los elementos no fijados se eliminan posteriormente. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente, cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se determinan mediante una curva de calibración y una curva máster.

3.4.9.3. Determinación de vitamina D

La determinación se realizó mediante inmunoensayo «ECLIA» en la unidad analítica cobas e 801 (*Roche Diagnostics*, Basilea, Suiza).

El test Elecsys Vitamin D total II utiliza como proteína de captura una proteína fijadora de vitamina D marcada con quelato de rutenio que se liga a la 25-hidroxitamina D3 y la 25-hidroxitamina D2. La reactividad cruzada frente a la 24,25-dihidroxitamina D está bloqueada por un anticuerpo monoclonal específico.

Se trata de una técnica dividida en tres incubaciones:

- 1ª incubación: Al incubar la muestra con los reactivos la 25-hidroxitamina D fijada es liberada de la proteína fijadora de vitamina D (PFVD).
- 2ª incubación: Al incubar la muestra pretratada con la proteína fijadora de vitamina D marcada con rutenio, se forma un complejo entre la 25-hidroxitamina D y la proteína fijadora de vitamina D marcada con rutenio.

Un anticuerpo específico sin marcar se fija a la 24,25-dihidroxitamina D de la muestra inhibiendo una reactividad cruzada frente a este metabolito de la vitamina D.

- 3ª incubación: Tras añadir micropartículas recubiertas de estreptavidina y 25-hidroxitamina D marcada con biotina, se ocupan los puntos de fijación libres de la PFVD marcada con rutenio formándose un complejo de PFVD marcada con rutenio y la 25-hidroxitamina D biotinizada.

El complejo total se fija a la fase sólida por la interacción entre biotina y la estreptavidina. La mezcla de reacción es trasladada a la célula de medida donde,

por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente.

Al aplicar una corriente eléctrica se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se determinan mediante una curva de calibración y una curva máster.

3.4.9.4. Determinación de HbA1c

La cuantificación se llevó a cabo mediante cromatografía líquida de alta precisión (HPLC) por intercambio iónico en fase reversa en el analizador ADAMS A1c HA-8180V de Menarini (Menarini Diagnostics, Florencia, Italia).

La cromatografía en fase reversa permite separar moléculas en base a su polaridad. Las diversas fracciones de hemoglobina se separan en función de sus características físico-químicas tras interactuar con el gel de la columna. La HbA1c se detecta a 415 nm, al igual que las demás fracciones de hemoglobina, ya que esta longitud de onda se corresponde con el máximo de absorción del grupo hemo. Mostramos un ejemplo en la Figura 9.

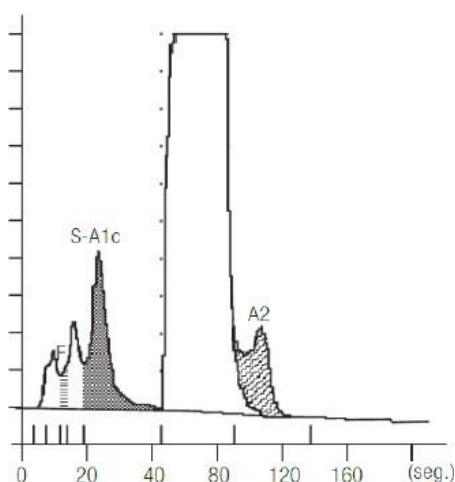


Figura 9. Ejemplo de cromatograma en analizador ADAMS™ A1c HA 8180 T en paciente diabético. En él se visualiza la HbA1c (S-A1C), HbA0, Y HbA2 (A2).

3.4.10. Biomarcadores de disfunción cardíaca

3.4.10.1. Determinación de NT-proBNP

Determinación mediante inmunoensayo «ECLIA» en suero en la unidad analítica cobas e 801 (*Roche Diagnostics*, Basilea, Suiza).

El test Elecsys proBNP II contiene dos anticuerpos monoclonales que reconocen los epítomos situados en la parte N-terminal del proBNP.

Durante una incubación de 9 minutos, el NT-proBNP de la muestra, un anticuerpo monoclonal biotinilado anti NT-proBNP y un anticuerpo monoclonal anti NT-proBNP marcado con quelato de rutenio, reaccionan con micropartículas recubiertas de estreptavidina para formar un complejo sándwich que se fija a la fase sólida. Véase Figura 10.

El producto de reacción es trasladado a la célula de medida donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo.

Los elementos no fijados se eliminan posteriormente. Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador. Los resultados se determinan mediante una curva de calibración y una curva máster.

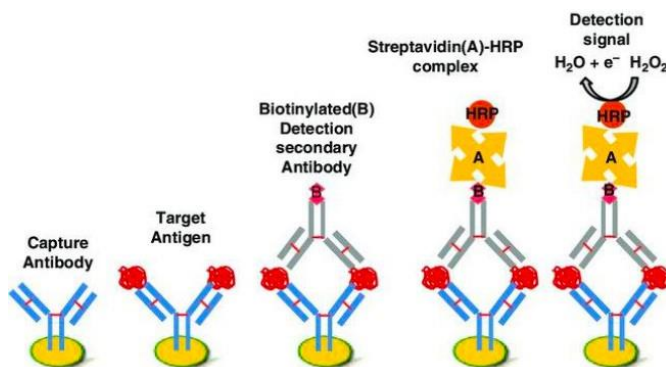


Figura 10. Principio del inmunoensayo tipo sándwich basado en el acoplamiento de biotina y estreptavidina. Figura de Sri S, et al. Microfluidic based biosensors as point of care devices for infectious diseases management. *Sensor Lett.* 2019;17(1):4-16 (123).

3.4.10.2. Determinación de CA-125

La determinación se llevó a cabo mediante un inmunoensayo «ECLIA» en suero en la unidad analítica cobas e 801 (*Roche Diagnostics*, Basilea, Suiza).

Se trata de una técnica sándwich con una duración total de 18 minutos.

- 1ª incubación: incubación de la muestra con un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-CA 125 y un anticuerpo monoclonal anti-CA 125 marcado con quelato de rutenio para formar un complejo tipo sándwich.
- 2ª incubación: Incorporación de micropartículas recubiertas de estreptavidina. El complejo formado se fijará a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

La mezcla de esta reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente.

Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se determinan mediante una curva de calibración y una curva máster.

3.4.11. Biomarcadores de senescencia celular

3.4.11.1. Determinación de GDF15

La determinación se llevó a cabo mediante inmunoensayo «ECLIA» de electroquimioluminiscencia en sangre total con anticoagulante EDTA dipotásico en la unidad analítica cobas e 801 (*Roche Diagnostics*, Basilea, Suiza).

Se trata de una técnica con doble anticuerpo, tipo sándwich, dividido en dos etapas:

- 1ª etapa: incubación de la muestra con un anticuerpo biotinilado monoclonal anti-GDF15 y un anticuerpo monoclonal anti-GDF15 marcado con quelato de rutenio para formar un complejo tipo sándwich.
- 2ª etapa: Incorporación de micropartículas recubiertas de estreptavidina. El complejo formado se fijará a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina.

La mezcla de esta reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente.

Al aplicar una corriente eléctrica definida se produce una reacción quimioluminiscente cuya emisión de luz se mide con un fotomultiplicador.

Los resultados se determinan mediante una curva de calibración y una curva máster.

3.5. Seguimiento

Aunque el seguimiento total de la cohorte se extendió a una media de 40 meses (intervalo intercuartílico 29-46 meses), para los análisis estadísticos se estableció un punto de corte a los 24 meses. Esta decisión metodológica se tomó con el fin de homogeneizar el periodo de observación entre todos los pacientes, minimizar el sesgo derivado y garantizar una mayor consistencia en la comparación de los eventos adversos. Por tanto, las tasas de mortalidad y MACE reportadas en esta tesis corresponden exclusivamente a los primeros 24 meses de seguimiento desde el evento índice.

La información referente al seguimiento de los pacientes se obtuvo a partir de la Historia Clínica departamental, tanto de Atención Primaria como de Atención Especializada.

En pacientes que no acudieron a consulta ambulatoria, la información se obtuvo mediante contacto directo con el paciente, con su médico de familia o en el registro regional de mortalidad.

3.6. Análisis estadístico

3.6.1. Cálculo del Tamaño Muestral

Nuestro hospital dispone de una base de datos de pacientes ingresados por SCA. Según los registros, anualmente aproximadamente 200 pacientes mayores de 65 años sobreviven a la fase aguda del IAM. En un metaanálisis reciente se estimó que la prevalencia combinada de fragilidad en pacientes de edad avanzada con SCA fue del 32 % (intervalo de confianza del 95 %: 25-39 %) (122a).

En el presente estudio, tras la aplicación del fenotipo de Fried, se identificaron 208 pacientes frágiles (definida como puntuación en el fenotipo de Fried ≥ 3). Este número de pacientes frágiles resulta adecuado para desarrollar un modelo bioquímico predictivo de fragilidad con aceptable robustez estadística, en base a criterios comúnmente aceptados para estudios multivariantes, que recomiendan al menos 10-15 sujetos por predictor incluido en el modelo. Por tanto, el tamaño muestral disponible proporciona una base metodológicamente sólida para el análisis propuesto.

3.6.2. Selección de variables

La selección de variables se realizó utilizando dos enfoques estadísticos distintos: uno Bayesiano y otro Frecuentista, con el fin de comparar y evaluar los mejores modelos predictivos para la fragilidad.

1. Selección Bayesiana de Variables

En este enfoque, se utilizó la función *glm.bas* de la librería BAS con la opción de regresión logística (123). La selección de variables se basa en un modelo probabilístico que considera todas las combinaciones posibles de variables. A cada combinación de variables se le

asigna una probabilidad a priori, la cual, usando el Teorema de Bayes, se actualiza para obtener las probabilidades a posteriori de cada modelo. En este caso, se evaluaron 2^{21} modelos posibles y, para cada variable, se calculó su probabilidad de inclusión. Esta probabilidad se obtiene sumando las probabilidades a posteriori de todos los modelos que incluyen esa variable, lo que proporciona un valor que refleja la relevancia de cada variable en el modelo final.

Cabe destacar que, aunque la variable GDF15 presentó un alto porcentaje de valores faltantes, fue considerada de gran interés para el estudio. En lugar de eliminar los casos con datos faltantes, lo cual podría haber afectado la potencia del estudio y generado sesgos, se optó por imputación múltiple de los valores faltantes utilizando la función `mice` del paquete de R (124). Este proceso se repitió para cada uno de los 50 bancos de datos imputados, lo que introdujo cierta variabilidad en las probabilidades de inclusión, reflejada en los diagramas de cajas mostrados en las Figuras 19, 20 y 21 (ver en Resultados).

2. Selección Frecuentista de Variables

Para el enfoque frecuentista, se utilizó la función `step` de R con la opción por defecto *backward* (hacia atrás). Este método busca eliminar variables de manera secuencial, con el objetivo de encontrar el modelo que minimice el Criterio de Información de Akaike (AIC), un indicador de la calidad del modelo que penaliza la complejidad. A diferencia del enfoque Bayesiano, que evalúa todas las combinaciones posibles, el método frecuentista se enfoca en eliminar variables hasta encontrar el modelo más adecuado basado en el AIC. Aunque no se realizó una revisión exhaustiva de todos los modelos posibles, este procedimiento se repitió para cada uno de los 50 bancos de datos imputados, lo que permitió obtener un modelo con un conjunto reducido de variables.

Dado que estamos trabajando con resultado dicotómico, hemos considerado un modelo de regresión logística independiente para cada una de las condicio-

nes estudiadas. La selección de variables se hizo independientemente para las 3 predicciones de interés: fragilidad, MACE y mortalidad.

3.6.3. Modelos bioquímicos predictores de fragilidad

Para los modelos de regresión logística, la variable objetivo empleada fue el *Fried Score* dicotomizado (Frágil si *Fried Score* ≥ 3).

El objetivo principal fue identificar cuáles de las 21 variables analíticas eran más efectivas para predecir la prevalencia de un *Fried Score* ≥ 3 . Para ello, se llevó a cabo un proceso de selección de variables, seguido de una validación cruzada del modelo, en la que se evaluó su rendimiento mediante el AUC.

Una vez seleccionado el modelo se ha comprobado también el efecto (sobre el AUC) de incluir en el mismo modelo las 22 variables clínicas consideradas.

3.6.4. Modelos bioquímicos predictores MACE y Mortalidad

Para los modelos de regresión logística, la variable objetivo empleada fue MACE (sí/no) y Muerte (sí/no).

Para ello se ha procedido a realizar una selección de variables y, posteriormente, un proceso de validación cruzada del modelo mediante la evaluación del AUC.

Una vez seleccionado el modelo se ha comprobado también el efecto (sobre el AUC) de incluir en el mismo modelo las 22 variables clínicas consideradas para cada uno de los hallazgos.

Todas las variables dependientes analizadas en este estudio, fragilidad, MACE y mortalidad, se trataron como variables dicotómicas (presencia o ausencia del evento). Dado este enfoque binario, se consideró que la regresión logística era el método estadístico más adecuado, ya que permite modelar la probabilidad de ocurrencia de un evento en función de un conjunto de variables independientes.

3.6.4.1. Evaluación del rendimiento y validación del modelo

Se utilizó el método *cross validation* o validación cruzada para evaluar la habilidad del modelo final. El *cross validation* es una técnica utilizada para

evaluar el rendimiento de un modelo de manera robusta y generalizada. Ayuda a evitar problemas como el sobreajuste (*overffftting*), donde un modelo podría desempeñarse muy bien en los datos de entrenamiento, pero no necesariamente en nuevos escenarios. Para ello, construimos una función en R que divide aleatoriamente el conjunto de datos en *K folds* (*k* grupos).

Para cada grupo único, la función lo tomó como un conjunto de datos de prueba y los grupos restantes como el conjunto de datos de entrenamiento. A continuación, esta función se ajustó a un modelo aditivo generalizado multivariado con el conjunto de datos de entrenamiento y lo evaluó con el conjunto de datos de prueba, guardando la evaluación y descartando el modelo. Una vez que la función hizo este paso hasta 10 veces (*K fold*=10) con diferentes conjuntos de datos de entrenamiento y prueba establecidos por la partición de 10 veces, se obtuvieron 10 modelos distintos (véase Figura 11). De cada modelo se obtuvieron sus métricas correspondientes, entre ellas se eligió el coeficiente *Kappa* para seleccionar el mejor modelo.

Siendo el coeficiente *Kappa*:

$$\kappa = \frac{2 \cdot (TP \cdot TN - FN \cdot FP)}{(TP + TF) \cdot (FP + TN) + (TP + FN) \cdot (FN + TN)}$$

Donde:

TP es el número de verdaderos positivos,

TN es el número de verdaderos negativos,

FP es el número de falsos positivos,

FN es el número de falsos negativos.

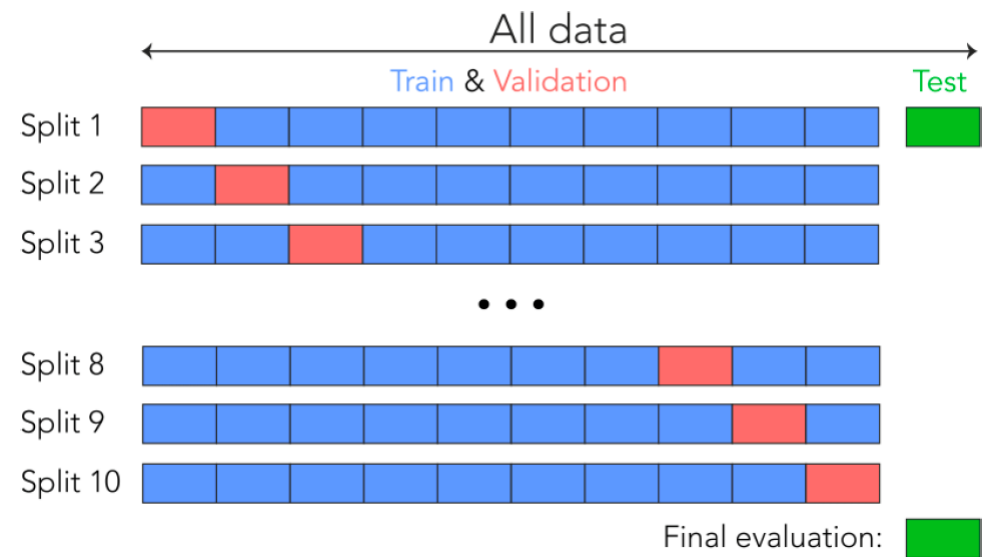


Figura 11. Algoritmo *cross validation*.

El modelo seleccionado fue lanzado contra test obteniendo las métricas finales.

3.6.4.2. Medidas de la Ejecución

Se estimaron las curvas ROC de los modelos para cada las diferentes selecciones de variables que se realizaron. Se obtuvo el AUC correspondiente.

3.7. Consideraciones éticas y consentimiento informado

El estudio fue revisado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Valencia. Todos los pacientes dieron su consentimiento para entrar en el estudio.

Capítulo 4

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. Características basales de la población

Se incluyeron en el estudio 492 pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valencia supervivientes a un IAM, con un 58,74% de hombres cuya edad oscilaba entre los 65 y los 98 años, con una media de 78,25 y una desviación estándar de 6,87.

Con respecto a los factores de riesgo cardiovascular, 83.9% eran hipertensos, 42,9% diabéticos, 64% dislipémicos, 17% presentaban EPOC y 12% eran fumadores. La prevalencia de IAM previo fue del 34%, con antecedente de cirugía coronaria en un 8%. En cuanto a antecedentes de accidente cerebrovascular, 12,8% cumplieron este criterio. La PAS media fue $140,43 \pm 30,49$ mmHg, con una frecuencia cardíaca media de $80,32 \pm 19,97$ lpm. Se observó elevación de troponina T ultrasensible en el 94% de los pacientes.

Respecto a las alteraciones electrocardiográficas, un 20.33% de los pacientes presentaron elevación en el segmento ST en el momento del ingreso, en un 28,9% se objetivó descenso del segmento ST y una prevalencia de fibrilación auricular de 13,6%. El 27% pacientes presentaron signos de ICC (clase *Killip* $\geq$ II) al ingreso.

En el banco de datos estudiado, un 42,28% de los pacientes presentaban fragilidad según la prueba de *Fried Score*, un 19,92% habían fallecido a los 2 años y un 26,22% habían presentado un SCA. No se observaron datos faltantes. Las tres variables y su relación con el resto de las variables observadas fueron estudiadas de manera independiente.

Entre las variables de interés encontramos un grupo de 21 variables analíticas o bioquímicas, medidas en laboratorio, así como un conjunto de 22 variables clínicas.

Las variables de interés en este estudio son el resultado de la prueba de *Fried Score* dicotómico, como *gold standard* para la predicción de la fragilidad, la mortalidad y la presencia de MACE.

4.2. Variables bioquímicas

Todas estas variables han sido medidas como variables continuas y en la Tabla 4 se presenta un resumen numérico de las mismas, incluyendo el porcentaje de valores faltantes que se puede observar en cada una de ellas.

Tabla 4. Resumen numérico de las variables bioquímicas del estudio.

Variable	Mínimo	Q0.25	Mediana	Media	Moda	Q0.75	Máximo	SD	%Nas
Albumina	2,2	3,5	3,8	3,77	3,8	4,1	7,2	0,47	3,25%
Creatinina	0,41	0,84	1,03	1,23	0,79	1,36	9,7	0,78	0,00%
Fibrinógeno	1,87	4,63	5,5	5,63	6,1	6,46	10,3	1,38	3,66%
Hba1c	4,8	5,7	6,1	6,52	5,5	7	11,9	1,14	0,61%
Hemoglobina	6,8	11,5	12,7	12,66	12,4	14,1	17,3	1,9	0,00%
Prealbúmina	1	16,35	21	21,12	23	25	42	6,49	4,27%
LinfosRatio	2	14,39	20,76	21,19	18,57	26,78	65,75	9,62	0,00%
Vitamina D	1,6	10	15	17,65	13	22,75	100	11,14	4,27%
Insulina	1,5	7,1	10,5	13,53	7,4	15,5	110	12,65	3,86%
TFGe	4,83	44,8	60,61	53,91	61	61	115	16,73	0,00%
Zinc	1,01	61	69,4	72,84	69	82	154	17,84	4,07%
HOMA	0,38	1,93	3,34	7,23	1,8	5,55	314	21,9	3,86%
PCR	0,3	4,2	11,1	29,78	3	33,35	388	46,49	1,02%
DHEAS	0,1	30,9	54,06	66,08	25,6	82,62	777,2	60,98	4,88%
Ferritina	9	73,25	138,5	194,47	38	237,31	1609	189,19	2,85%
Monocitos	100	480	600	650,41	600	790	1870	273,57	0,00%
Linfocitos	100	1220	1670	1807,18	1600	2100	11210	1038,38	0,00%

Tabla 4. Resumen numérico de las variables bioquímicas del estudio. *Continuación*

Variable	Mínimo	Q0.25	Mediana	Media	Moda	Q0.75	Máximo	SD	%Nas
GDF15	624,8	1732	2452	3195,5	910	4019,5	18790	2340,18	51,63%
Leucocitos	3080	6720	8410	8902,97	7100	10485	22460	3002,01	0,00%
NT_proBNP	13	442,3	1251	3223,09	35000	3449	35000	5615,32	1,83%
Dímero_D	135	215,28	325	656,63	135	556	50000	2390,67	4,07%
CA-125	3	8,55	12,92	20,78	7	21,07	283,1	28,2	72,35%

Resumen numérico de las variables bioquímicas del estudio. Se presentan los valores mínimos, cuartiles (Q0.25, Q0.75), mediana, media, moda, máximos, desviación estándar (SD) y el porcentaje de datos faltantes (%Nas) para diversas variables bioquímicas evaluadas en la población del estudio. Los valores corresponden a las mediciones realizadas en las distintas muestras y reflejan la distribución de cada variable dentro de la muestra.

Ante el número valor de datos faltantes para la variable CA-125 se decidió no incluirlo en el estudio.

Se ha estudiado también la posible correlación entre estas variables teniendo en cuenta únicamente los pacientes que no presentan ningún valor faltante (véase Figura 12). En este subconjunto observamos como las correlaciones más altas las encontramos entre Linfocitos y LinfosRatio (correlación positiva de 0,76), PCR y Fibrinógeno (correlación positiva de 0,57) y entre Creatinina y TFGe (correlación negativa de -0,76). El resto de las correlaciones se mantuvieron por debajo del 0,5, detectándose algunos grupos que presentan ciertos patrones de correlación y que son identificados con los correspondientes dendogramas que identifican los tres grupos.

El primero estaría formado por insulina, vitamina D, TFGe, Linfocitos, linfosRatio, albumina, prealbúmina, hemoglobina y zinc. Un segundo grupo estaría conformado por PCR, fibrinógeno, leucocitos, monocitos, ferritina y DHEAS y, por último, Dímero D con HBA1c, creatinina, GDF15, HOMA y NT-proBNP.

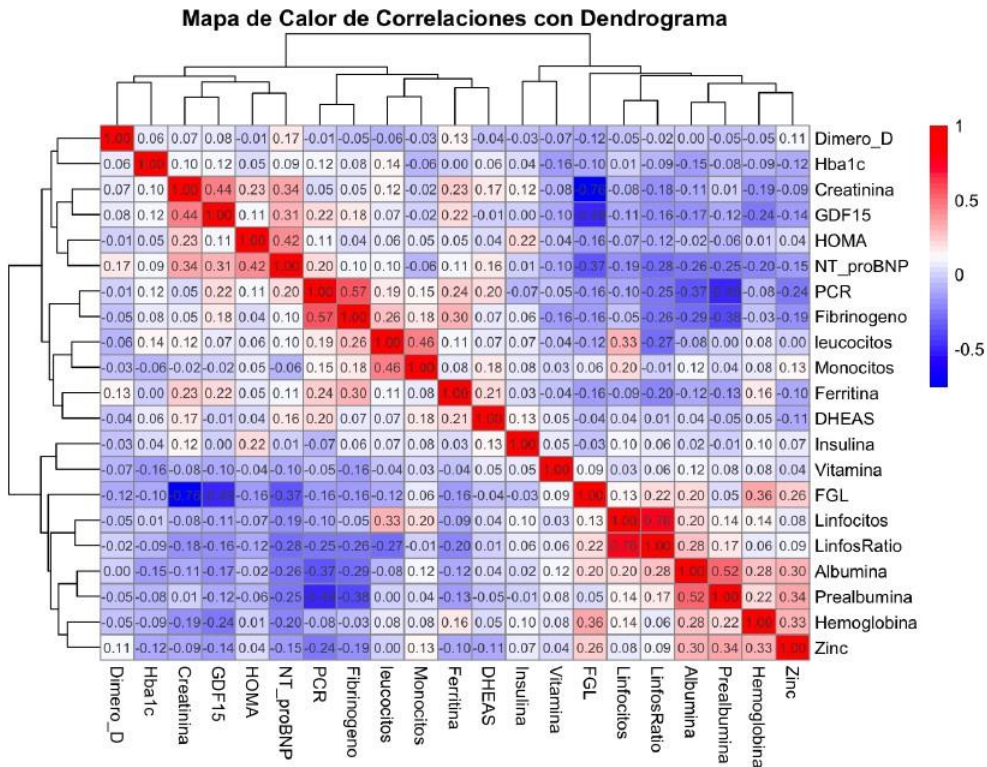


Figura 12. Mapa de calor para la correlación entre las variables analíticas presentando un dendrograma de agrupación por patrones de correlación.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que este gráfico se ha realizado únicamente con menos del 50% de las observaciones al haberse eliminado los valores faltantes en GDF15. Si trabajáramos eliminando dicha variable y observando las correlaciones entre el resto, el número de grupos parecía reducirse a dos, quedando el primero de la misma forma, pero aunando el segundo y el tercero. El gráfico de correlaciones en ese caso se presenta en la Figura 13.

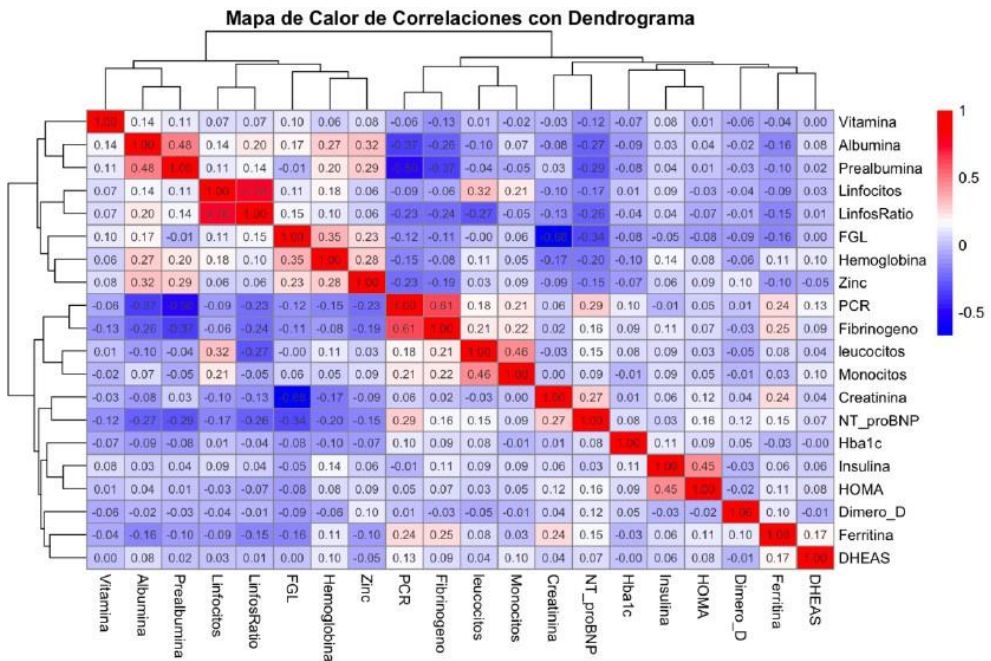


Figura 13. Mapa de correlaciones y dendrograma eliminando GDF15.

Para describir la relación de estas variables con la variable de interés en cada caso, se han realizado diagramas de cajas comparando los valores en cada una de ellas para los pacientes con presencia o ausencia de cada una de las condiciones. En este caso, para evitar perder más del 50% de los datos al utilizar GDF15, se han realizado los gráficos (Figuras 14, 15 y 16) omitiendo la presencia de esta variable que presentamos de manera independiente en la Figura 17.

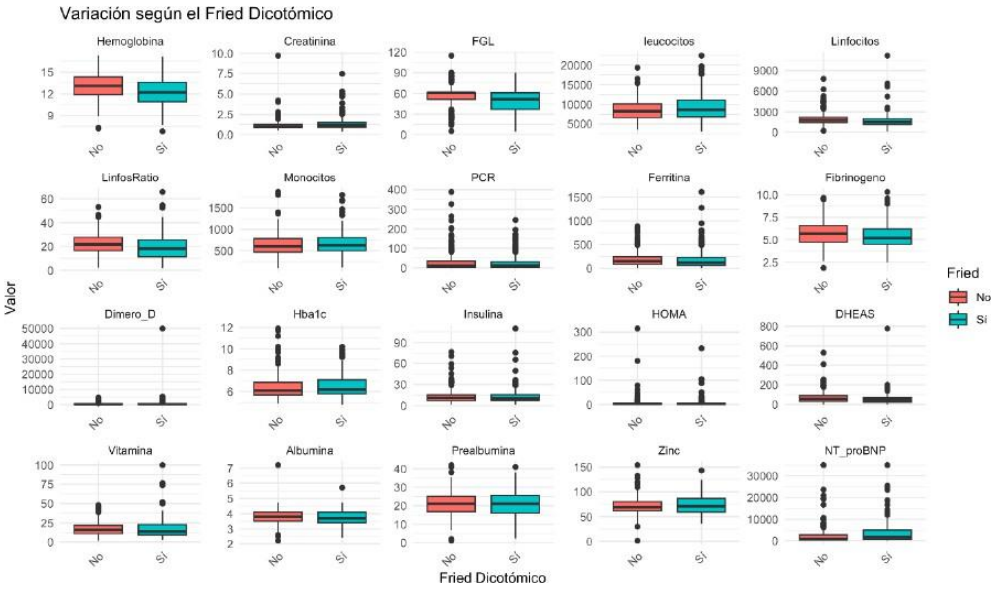


Figura 14. Diagramas de cajas para las variables analíticas según el Fried Dicotómico.

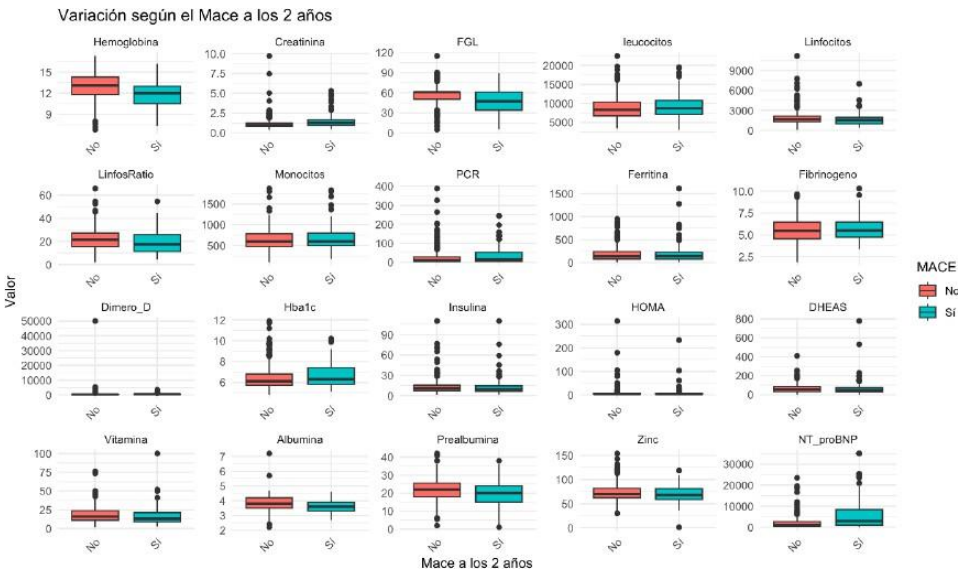


Figura 15. Diagramas de cajas para las variables analíticas según el MACE a los 2 años.

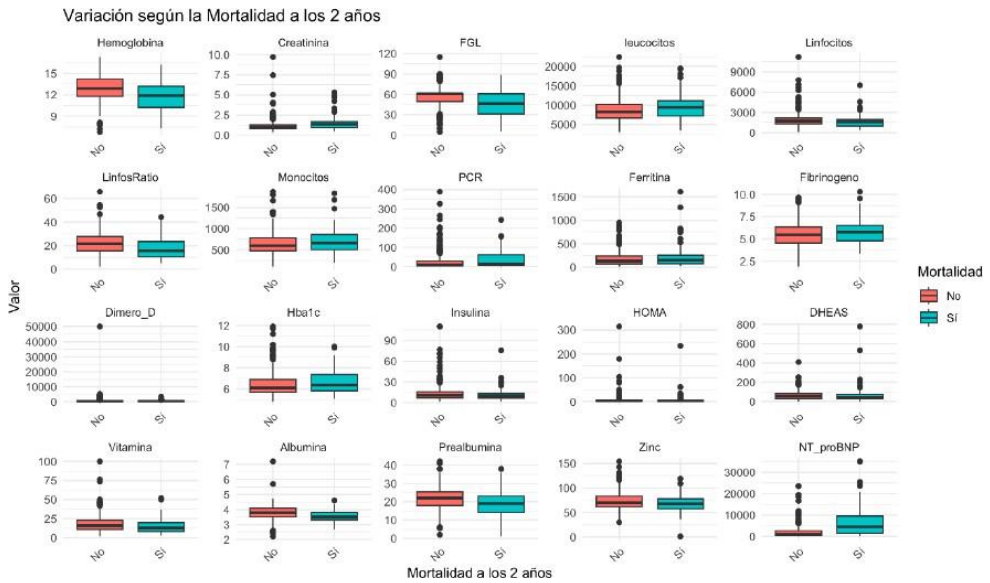


Figura 16. Diagramas de cajas para las variables analíticas según la Mortalidad a los 2 años.

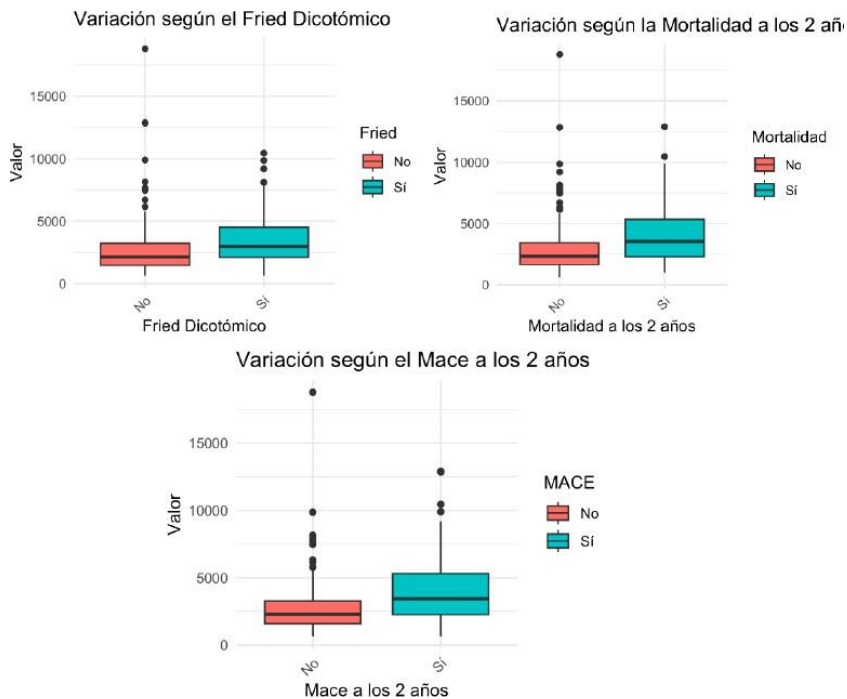


Figura 17. Variación del GDF15 según las variables de interés.

Un detalle apreciable es que, si dejáramos solo los datos con GDF15, parece que esta variable presentaba cierta relación con las variables estudiadas. Esta relación podría estar forzada simplemente por el mecanismo de aparición de datos faltantes, es decir, que sea una relación que únicamente existe entre los individuos para los que se ha observado el GDF15. Del mismo modo, usar solo los individuos para los que se ha observado el GDF15 podría resultar en relaciones espurias de algunas variables analíticas con las variables respuesta.

Ante esta situación, una posible opción podría haber sido eliminar la variable GDF15, pero ante la importancia que esta variable podría tener y dado que parece tener cierta correlación con el resto de variables observadas, confiamos en que el uso de un modelo de imputación conjunto podía clarificar mejor la modelización de las variables respuesta.

4.3. Variables Clínicas

Además de las variables analíticas, se han tenido en cuenta por su posible relación con la fragilidad, diversas variables clínicas entre las que encontramos la presencia/ausencia de diversas condiciones, así como la edad, la medición de la frecuencia cardíaca, la presión arterial sistólica o la fracción de eyección al ingreso. El resumen numérico de estas variables continuas, que no presentan ningún valor faltante, puede verse en la Tabla 5:

Tabla 5. Resumen numérico de las variables clínicas continuas.

Variable	Mínimo	Cuartil_1	Mediana	Media	Moda	Cuartil_3	Máximo	SD
Fracción de Eyección ventrículo izquierdo al alta	15	45	56	54,02	60	63	90	13,1
Frecuencia cardíaca al ingreso	26	67	78	80,32	70	91	200	19,97
Presión arterial sistólica al ingreso	65	120	137,5	140,43	120	160	234	30,49

Se presentan los valores mínimos, cuartiles (Cuartil_1, Cuartil_3), mediana, media, moda, máximo y desviación estándar (SD) para las variables clínicas continuas evaluadas en la población del estudio.

Si consideramos como variaban según las condiciones clínicas continuas podemos ver su distribución en los diagramas de cajas de la Figura 18 donde no se observaban grandes diferencias a excepción de la eyección en las condiciones MACE y Mortalidad.

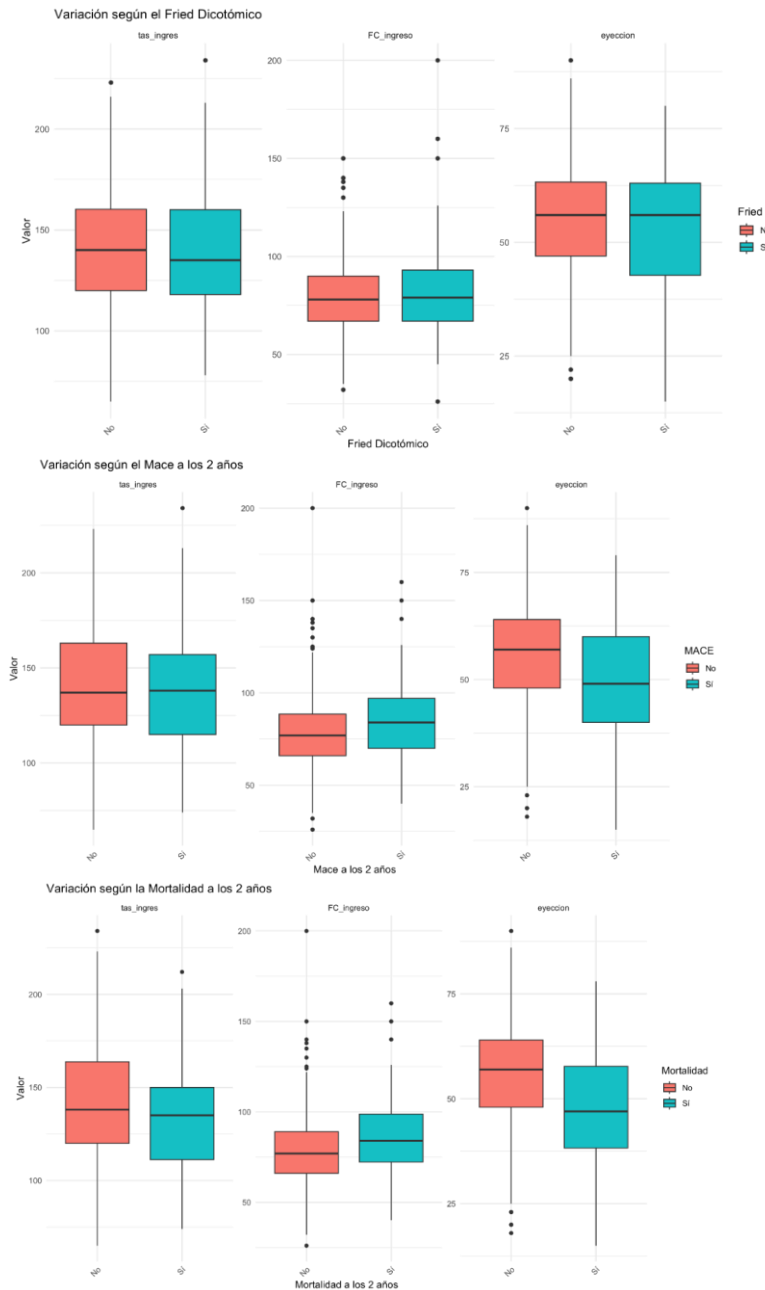


Figura 18. Distribución de las variables clínicas continuas según la condición estudiada.

TAS: tensión arterial sistólica; *FC*: frecuencia cardíaca; *eyección*: fracción eyección del ventrículo izquierdo previo al alta.

En referencia a las condiciones clínicas dicotómicas consideradas podemos observar su prevalencia en la Tabla 6.

Tabla 6. Prevalencia de cada condición clínica dicotómica.

Variable	% casos
Sexo masculino	58,74%
Fumador	11,99%
Hipertensión	83,94%
Dislipemia	63,82%
Diabetes	42,89%
IAM previo	33,54%
Angioplastia coronaria	20,73%
Cirugía coronaria previa	8,13%
ICC previa	12,40%
Ictus previo	12,80%
Arteriopatía periférica	9,76%
EPOC	17,07%
Killip2	27,03%
Elevación segmento ST	20,33%
Descenso segmento ST	28,86%
FA al ingreso	13,62%
Troponina T ultrasensible elevada.	94,31%
Síndrome Coronario previo	84,96%

Del mismo modo, en la Tabla 7 observamos la prevalencia de cada una de las condiciones de interés según el valor de estas variables. El valor de 0 corresponde a *No* o *Ausencia*. El valor de 1 corresponde a *Sí* o *Presencia*.

Tabla 7. Porcentaje de incidencia de las condiciones clínicas consideradas según la variable dicotómica independiente.

		Prevalencia de:		
Variable Independiente	Valor	<i>Fried Score</i> ≥ 3	Mortalidad 2 años	Mace 2 años
Sexo Masculino	0	53,69%	22,66%	28,57%
	1	34,26%	17,99%	24,57%
Fumador	0	44,57%	21,02%	27,48%
	1	25,42%	11,86%	16,95%
Hipertensión	0	27,85%	18,99%	21,52%
	1	45,04%	20,10%	27,12%
Dislipemia	0	38,20%	16,29%	21,35%
	1	44,59%	21,97%	28,98%
Diabetes	0	37,72%	16,73%	21,71%
	1	48,34%	24,17%	32,23%
IAM Previo	0	37,92%	16,82%	19,27%
	1	50,91%	26,06%	40,00%
Angioplastia Coronaria	0	39,23%	20,26%	24,10%
	1	53,92%	18,63%	34,31%
Cirugía Coronaria	0	42,04%	19,69%	25,44%
	1	45,00%	22,50%	35,00%
ICC previa	0	39,68%	17,17%	22,51%
	1	60,66%	39,34%	52,46%
Ictus Previo	0	39,39%	17,48%	24,01%
	1	61,90%	36,51%	41,27%
Arteriopatía periférica	0	41,67%	19,14%	25,00%
	1	47,92%	27,08%	37,50%
EPOC	0	40,69%	17,65%	23,28%
	1	50,00%	30,95%	40,48%

Tabla 7. Porcentaje de incidencia de las condiciones clínicas consideradas según la variable dicotómica independiente. *Continuación*

		Prevalencia de:		
Variable Independiente	Valor	<i>Fried Score</i> ≥ 3	Mortalidad 2 años	Mace 2 años
Killip2	0	37,05%	14,76%	20,33%
	1	56,39%	33,83%	42,11%
Elevación ST	0	45,41%	20,92%	28,57%
	1	30,00%	16,00%	17,00%
Descenso ST	0	40,57%	20,00%	26,29%
	1	46,48%	19,72%	26,06%
FA	0	39,76%	17,65%	24,00%
	1	58,21%	34,33%	40,30%
Troponina elevada	0	35,71%	7,14%	10,71%
	1	42,67%	20,69%	27,16%
S. Coronario previo	0	59,46%	40,54%	44,59%
	1	39,23%	16,27%	22,97%

En dicha tabla podemos ver como parece existir un sesgo del superviviente entre los fumadores que presentan una menor prevalencia de los tres hallazgos. Un efecto similar se observa con la elevación del segmento ST y el síndrome coronario previo. Estas observaciones podrían justificarse por las siguientes causas:

- **Sesgo de Supervivencia:** Este sesgo ocurre cuando solo se considera a los supervivientes de un evento crítico, en este caso, de un IAM. Es posible que muchos no fumadores que sufrieron un infarto hayan presentado una mayor mortalidad en etapas anteriores, lo que no se refleja en tu cohorte de supervivientes.
- **Características de los Fumadores:** Los fumadores que sobrevivieron a un infarto pueden haber tenido características que les confirieron una

mayor resiliencia o un mejor pronóstico inicial. Por ejemplo, podrían haber tenido infartos menos severos o recibir tratamientos más efectivos.

- Factores de Confusión e interpretación de resultados: Es crucial considerar otros factores que pueden estar influyendo en la mortalidad, como la edad, el sexo, comorbilidades, y la gravedad del infarto. Es importante contextualizar los hallazgos, pues la relación podría ser más compleja.

4.4. Modelos bioquímicos predictores de fragilidad

El proceso de selección se ha repetido para cada uno de los 50 bancos de datos imputados y, por tanto, las probabilidades de inclusión presentan cierta variabilidad que puede verse reflejada en los diagramas de cajas y puntos de la Figura 19.

En esta figura se representan dos enfoques metodológicos distintos para la selección de variables:

- Los diagramas de caja corresponden al enfoque bayesiano y muestran la distribución de las probabilidades de inclusión de cada variable a lo largo de los diferentes conjuntos de datos imputados.
- Los puntos azules representan los resultados del enfoque frecuentista, en el que una variable está presente (valor 1) o ausente (valor 0) en el modelo resultante de cada uno de los bancos de datos.

Es importante señalar que ambos enfoques responden a filosofías estadísticas distintas. En el método bayesiano, la inclusión de cada variable no es binaria, sino que se calcula una probabilidad de que forme parte del modelo final, reflejando el grado de evidencia acumulada a lo largo de todos los modelos posibles. Por ello, se obtiene una distribución de valores continuos entre 0 y 1, representada aquí mediante los *boxplots*.

Por el contrario, el enfoque frecuentista mediante regresión paso a paso (*backward stepwise*) evalúa un único modelo por conjunto de datos imputado, y en cada uno de ellos una variable aparece o no aparece de forma categórica. Como resultado, las proporciones de presencia se reflejan en forma de frecuencia de selección (proporción de veces que una variable fue incluida), representadas por los puntos azules.

Se tuvieron en cuenta aquellas variables que superaron el 50% de probabilidad.

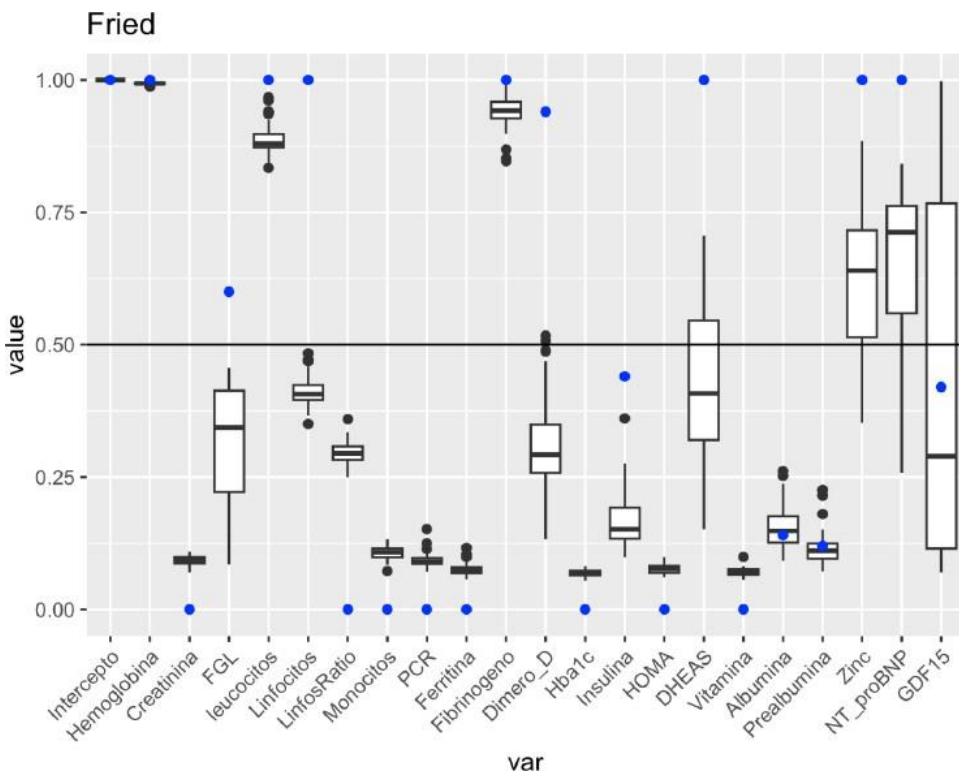


Figura 19. Selección de variables para el *Fried Score* dicotómico.

Ambas aproximaciones seleccionaron las siguientes variables:

- Hemoglobina
- Leucocitos
- Fibrinógeno

- Zinc
- NT-proBNP

En adición a estas variables, el método frecuentista también seleccionó:

- TFGe
- Linfocitos
- Dímero-D
- DHEAS

Véase el resumen en la siguiente Tabla 8:

Tabla 8. Biomarcadores incorporados en el modelo bioquímico predictor de fragilidad mediante los diferentes enfoques.

Variables seleccionadas	Metodología Bayesiana	Metodología Frecuentista
Hemoglobina	X	X
NT-proBNP	X	X
Recuento de leucocitos	X	X
Fibrinógeno	X	X
Zinc	X	X
TFGe		X
Porcentaje de linfocitos		X
Dímero-D		X
DHEA-S		X

A continuación, comentamos los resultados para cada una de las condiciones estableciendo qué variables fueron seleccionadas con cada uno de los dos procedimientos.

Una primera valoración del AUC sobre esta selección de variables nos indicó que añadir las 4 variables de más seleccionada por el método *step* no mejoraba de manera relevante el AUC para la estimación del *Fried Score* dicotómico, pasando de valores entre 0,68 y 0,70 a valores entre 0,72 y 0,73.

Si a estas variables le añadíamos las 22 variables clínicas consideradas, el AUC se situó entre 0,81 y 0,82 para el modelo de 9 variables analíticas (modelo frecuentista) y entre 0,80 y 0,81 para las 5 seleccionadas por el modelo bayesiano.

Ante esta situación y siguiendo el espíritu de la Navaja de Ockham, se decidió proceder con el modelo que contiene las 5 variables seleccionadas por ambos modelos bioquímicos.

4.5. Modelos bioquímicos predictores de MACE

Para el modelo predictor de MACE, con los mismos criterios del caso anterior, las variables seleccionadas por el método bayesiano fueron:

- Hemoglobina
- NT-proBNP

En adición a estas variables, el método frecuentista también seleccionó:

- TFGe
- Fibrinógeno
- Dímero-D
- Albúmina

Véase Figura 20.

En este caso, la diferencia entre las AUC para ambos modelos fue valores entre 0,77 y 0,78 para el modelo más complejo (método frecuentista) y entre 0,75 y 0,76 para el modelo que solo contiene las 2 variables comunes (método bayesiano).

Si además de las variables analíticas analizadas añadíamos las variables clínicas al procedimiento, el resultado se situó en un AUC entre 0,84 y 0,85, para el modelo con las seis variables analíticas y entre 0,83 y 0,84 para las dos seleccionadas por el modelo bayesiano.

De nuevo, siguiendo la idea de parsimonia de la Navaja de Ockham, tenía cierto sentido elegir el modelo que solo contiene las dos variables elegidas por el procedimiento bayesiano.

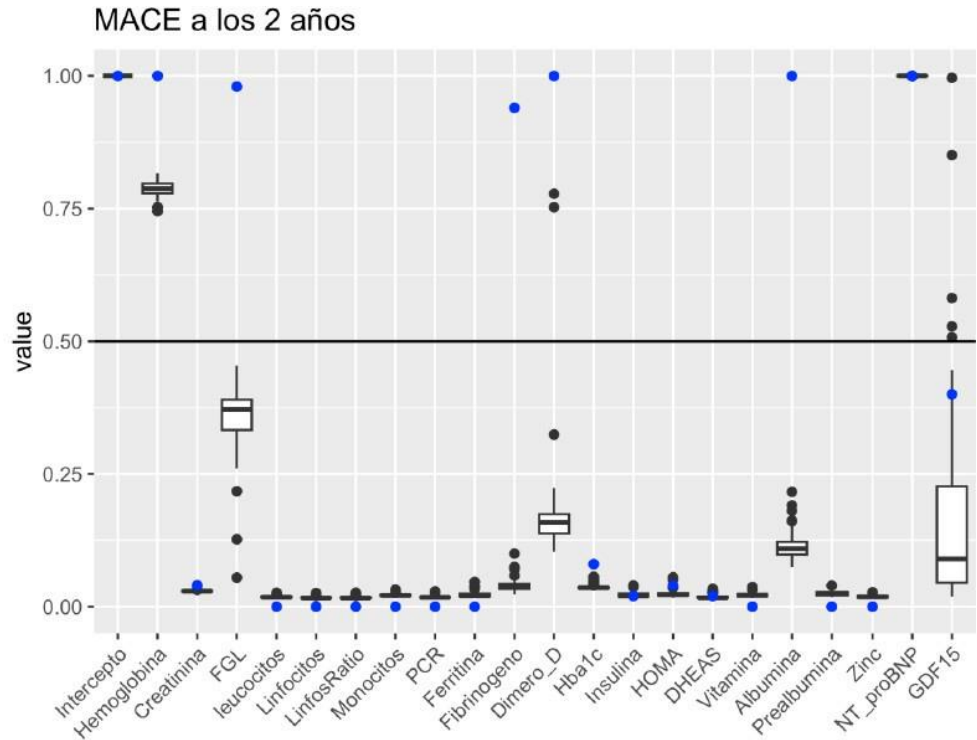


Figura 20. Selección de variables para MACE a 2 años.

4.6. Modelos bioquímicos predictores de Mortalidad

En el caso de la mortalidad a 2 años la única variable seleccionada mediante la aproximación bayesiana, también seleccionada por frecuentista, fue:

- NT-proBNP

En adición a esta variable, el método frecuentista también seleccionó:

- Hemoglobina
- TFGe
- Linfocitos
- Porcentaje de linfocitos
- Dímero-D
- Insulina
- Albúmina

En este caso, el AUC si parecía ser algo mejor en el modelo que contenía las ocho variables del método *step*, con valores entre 0,80 y 0,81 frente a los valores entre 0,76 y 0,77 del modelo bayesiano que solo contenía la variable NT-proBNP. Véase Figura 21.

Si además de las variables analíticas analizadas añadíamos las variables clínicas al procedimiento, el resultado se situó en un AUC entre 0,87 y 0,88 para el modelo con las ocho variables analíticas y entre 0,84 y 0,85 para la seleccionada por el modelo bayesiano.

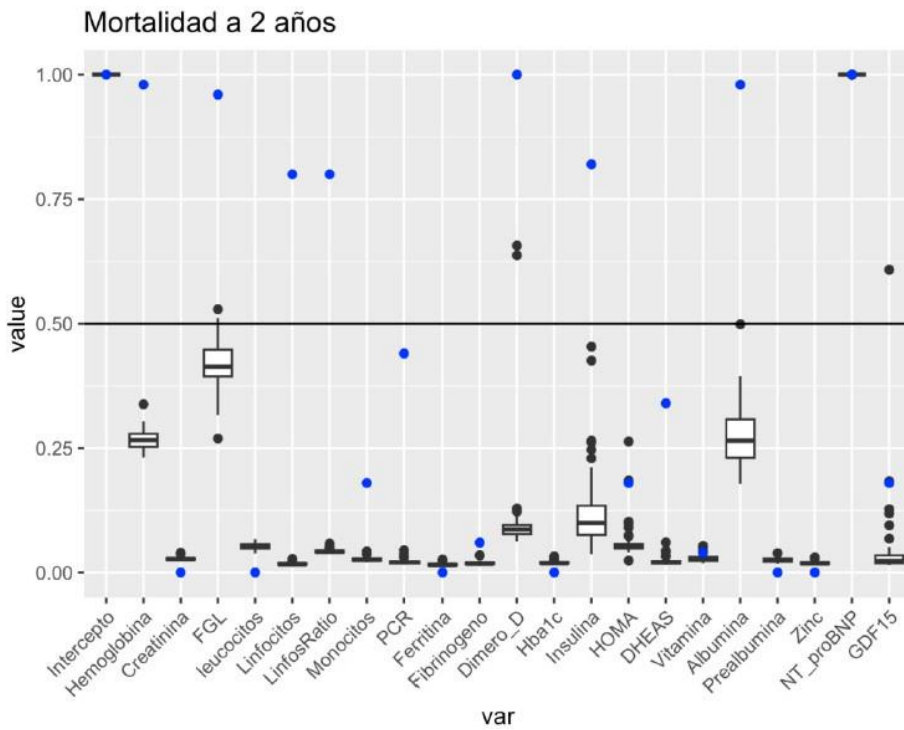


Figura 21. Selección de variables para Mortalidad a 2 años.

4.7. Estimación de los modelos finales mediante validación cruzada

El procedimiento de validación cruzada es ampliamente reconocido por su capacidad para evaluar la generalización del modelo en datos no vistos previamente, y su uso en nuestro estudio aseguró una evaluación robusta y fiable del desempeño del modelo.

A lo largo de las 10 iteraciones en nuestro estudio, el modelo bioquímico demostró una consistencia en sus predicciones, lo que indicaba una sólida capacidad de generalización. La elección del número de *folds* (valor de $k=10$) se determinó con base al tamaño y las características de nuestro conjunto de datos, garantizando así un equilibrio entre la varianza y el sesgo de la evaluación y proporcionando evidencia empírica de la capacidad de los modelos bioquímicos

para realizar predicciones precisas y confiables en datos no vistos. La robustez y confiabilidad demostradas respaldaban la utilidad y aplicabilidad del modelo en contextos similares y validaban su implementación en estudios futuros o aplicaciones prácticas.

4.8. Estimación de los modelos finales

Para la estimación final de los parámetros de cada modelo se ha seleccionado al azar un único banco de datos de los simulados.

4.8.1. Modelo predictor de fragilidad

En primer lugar, el enfoque más simple (metodología bayesiana) lo definimos como:

$$\text{logit}(P(Y=1)) = 2,253 - 0,28742 * \text{Hemoglobina} + 0,00011 * \text{leucocitos} + 0,23991 * \text{Fibrinogeno} - 0,01626 * \text{Zinc} + 7e-05 * \text{NT-proBNP}$$

Con un intervalo de confianza al 95% sobre el AUC entre 0,65-0,74. El índice de Youden se situó en 0,42. Véase Figura 22.

En el caso del modelo seleccionado con *step*, la fórmula resultante ha sido:

$$\begin{aligned} \text{logit}(P(Y=1)) = & 2,745 - 0,22243 * \text{Hemoglobina} - 0,01464 * \text{TFGe} + 0,00015 \\ & * \text{leucocitos} - 0,00024 * \text{Linfocitos} + 0,27812 * \text{Fibrinogeno} + 0,00028 * \\ & \text{Dímero-D} - 0,00494 * \text{DHEAS} - 0,01605 * \text{Zinc} + 6e-05 * \text{NT-proBNP} \end{aligned}$$

Con un intervalo de confianza al 95% sobre el AUC entre 0,65-0,78. El índice de Youden se situó en 0,35.

Si a estas variables le añadíamos las 22 variables clínicas consideradas, el AUC se movía entre 0,82 y 0,83 para el modelo de 9 variables analíticas (método frecuentista) y de 0,81 para las 5 seleccionadas por el modelo bayesiano.

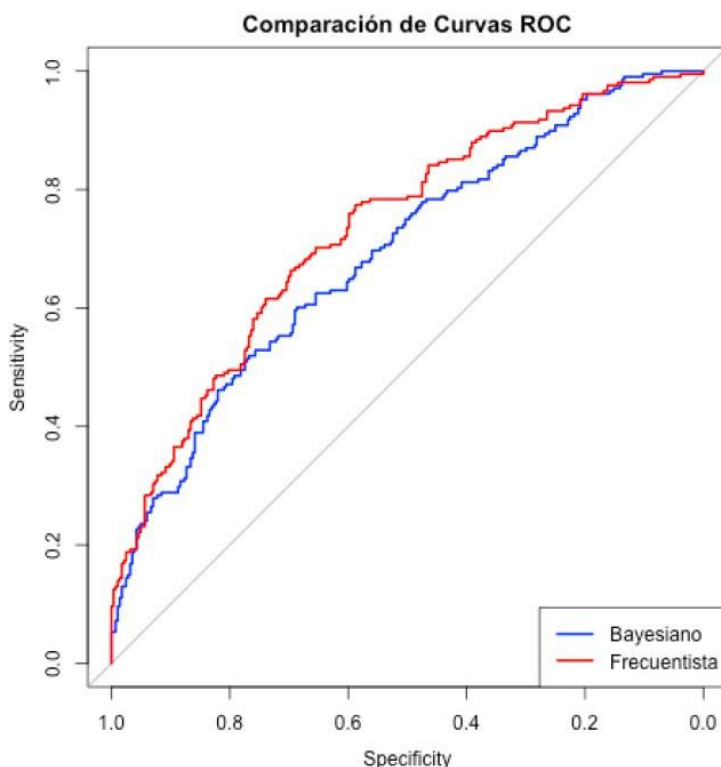


Figura 22. Comparación de curvas ROC para el Fried dicotómico.

4.8.2. Modelo predictor de MACE a 2 años

En primer lugar, el modelo más sencillo se definió como:

$$\text{logit}(P(Y=1)) = 1,402 - 0,24129 * \text{Hemoglobina} + 0,00016 * \text{NT-proBNP}$$

Con un intervalo de confianza al 95% sobre el AUC de entre 0,71-0,80. El índice de Youden se situó en 0,2.

En el caso del modelo seleccionado con el enfoque frecuentista, la fórmula resultante fue:

$$\begin{aligned} \text{logit}(P(Y=1)) = & 5,018 - 0,17105 * \text{Hemoglobina} - 0,02002 * \text{TFGe} + 0,15362 \\ & * \text{Fibrinogeno} + 0,00021 * \text{Dímero-D} - 0,64943 * \text{Albumina} + 0,00015 * \text{NT-proBNP} \end{aligned}$$

Con un intervalo de confianza al 95% sobre el AUC entre 0,73 y 0,82. El índice de Youden se situó en 0,28. Véase Figura 23.

Si además de las variables analíticas analizadas añadíamos las variables clínicas al procedimiento, el resultado se situó en un AUC entre 0,84 y 0,85, para el modelo con las seis variables analíticas (metodología frecuentista) y entre 0,83 y 0,84 para las dos seleccionadas por el modelo bayesiano.

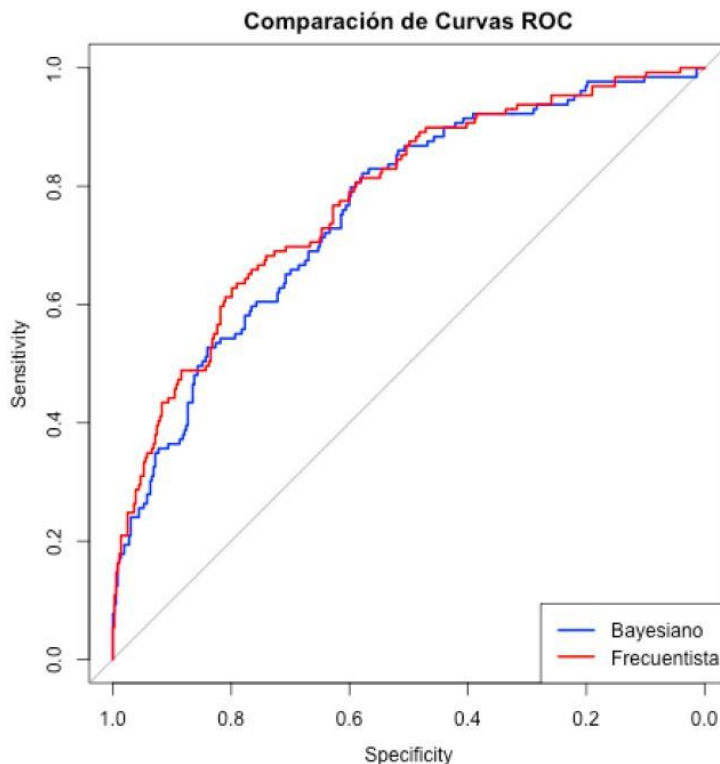


Figura 23. Comparación de curvas ROC para el MACE a 2 años.

4.8.3. Modelo predictor de Mortalidad a 2 años

En primer lugar, el modelo más sencillo se definió como:

$$\text{logit}(P(Y=1)) = -2.168 + 0.00021 * \text{NT-proBNP}$$

Con un intervalo de confianza al 95% sobre el AUC entre 0,72 y 0,83. El índice

de Youden fue de 0,22. Véase Figura 24.

En el caso del modelo seleccionado con el enfoque frecuentista, la fórmula resultante fue:

$$\text{logit}(P(Y=1)) = 3.44 - 0.12901 * \text{Hemoglobina} - 0.0203 * \text{TfGe} - 3e-04 * \text{Linfocitos} - 0.03886 * \text{LinfosRatio} + 0.00014 * \text{Dímero-D} + 0.02186 * \text{Insulina} - 0.60126 * \text{Albúmina} + 0.00016 * \text{NT-proBNP}$$

Con un intervalo de confianza al 95% sobre el AUC de entre 0.76- y 0.86 (Figura 23). El índice de Youden fue de 0,20. Si además de las variables analíticas analizadas añadimos las variables clínicas al procedimiento, el resultado se situó en un AUC que se mueve entre 0,87 y 0,88 para el modelo con las ocho variables analíticas y entre 0,84 y 0,85 para la seleccionada por el modelo bayesiano.

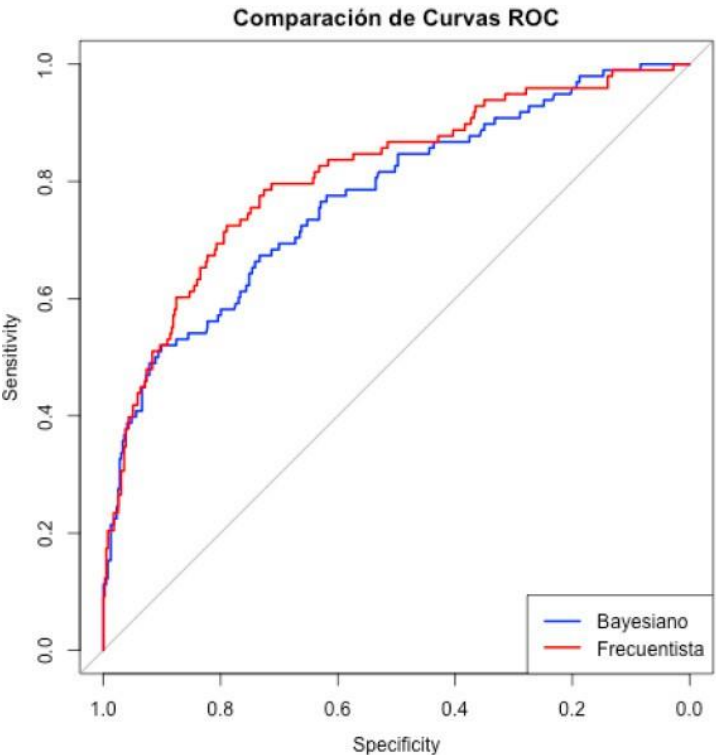


Figura 24. Comparación de curvas ROC para la mortalidad.

Capítulo 5

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Los hallazgos de la presente investigación subrayan la importancia de la fragilidad en pacientes de edad avanzada que han sufrido un IAM. La ascendente expectativa de vida en nuestra sociedad se traduce en un incremento de la población adulta que padece enfermedades crónicas, situación que ha motivado tanto a los profesionales de la salud como a las entidades sanitarias a investigar y mejorar el tratamiento clínico de este grupo. Por tanto, esta condición específica no solo es prevalente en este grupo demográfico, sino que también ejerce una influencia notoria en la gestión clínica y el pronóstico de los afectados.

Adicionalmente, ha despertado la necesidad de desarrollar estrategias efectivas para identificar aquellas personas de edad avanzada en riesgo de dependencia por fragilidad, cuya situación podría representar un desafío social y sanitario a largo plazo.

Nuestra hipótesis de trabajo se fundamentó en la premisa de que la fragilidad posee una prevalencia significativa entre los pacientes mayores de 65 años ingresados tras un IAM y que su presencia establece subgrupos de pacientes con diferencias notables en términos de características clínicas basales, manifestaciones en el momento del ingreso y trayectoria clínica hospitalaria. Esto incluye la estratificación del riesgo inicial y la orientación terapéutica a adoptar. La evaluación de la fragilidad no se define por una sintomatología concreta, y a día de hoy, no hay pruebas de laboratorio o estudios de imagen que puedan diagnosticarla.

Nuestro estudio es el primero descrito en la bibliografía que evalúa una herramienta completamente bioquímica para valoración de fragilidad en pacientes que han sufrido un IAM.

Según la reciente revisión sistemática de Julien Bamps y colaboradores, la cual proporciona datos precisos sobre métodos de detección de fragilidad e identifica una amplia gama de criterios para abordarla, existe una importante

falta de homogeneidad en la evaluación de las herramientas disponibles (29). La falta de un *gold standard* para la detección de la fragilidad y la ausencia de consenso sobre biomarcadores han llevado a una gran heterogeneidad, tanto en los criterios utilizados, como en la evaluación del rendimiento de dichas herramientas.

Este estudio analizó 52 artículos que cubrían 36 herramientas de detección de fragilidad, identificando 49 criterios diferentes con una mediana de 9 criterios por herramienta. La revisión subrayó la importancia de la detección temprana de la fragilidad para establecer estrategias preventivas, así como para evitar el uso exclusivo del aspecto físico, lo cual podría llevar a una subestimación de la prevalencia. Además, destacó la falta de un consenso para una definición universalmente aceptada de fragilidad (29).

Respecto a la prevalencia que se describe en la literatura, encontramos datos muy dispares en función de la escala empleada y de los diferentes medios clínicos. En la población general con edad mayor de 65 años, la fragilidad estimada con el Fenotipo de Fried oscila entre el 4,0% y 59,1%. En entornos hospitalarios se estima que ya alcanza el 40%. Esta cifra sigue aumentando con la edad, llegando a sobrepasar el 74% en mayores de 80 años (21,125).

En nuestra cohorte de 492 pacientes mayores de 65 años con enfermedad coronaria, el 42% de los pacientes eran frágiles según el *Fried Score*. Con respecto a estos datos, observamos una prevalencia de fragilidad ligeramente superior, posiblemente debido a que los pacientes que han sufrido un IAM representan una población de mayor riesgo.

Los resultados que se presentan a continuación profundizan en la importancia de la fragilidad como marcador pronóstico y en cómo puede influir en la toma de decisiones clínicas, así como en la necesidad de incorporar nuevos enfoques a la hora de evaluarla en esta población especialmente vulnerable.

5.1. Objetivo Principal

Más de 21 escalas existentes presentan un desafío para la implementación de la evaluación de fragilidad en la práctica clínica rutinaria. La mayoría de ellas son principalmente clínicas y no suelen incluir la determinación de biomarcadores sanguíneos. Sin embargo, existen otras escalas que son un indicador más completo de la fragilidad, como el Índice de Fragilidad desarrollado y validado por Rockwood et al., que incluye la función física, la función cognitiva, la baja concentración de albúmina sérica y la baja hemoglobina (41). A pesar de que esta evaluación puede ser útil para identificar las causas específicas de la fragilidad, tiene la desventaja de llevar mucho tiempo para ejecutarla y, ocasionalmente requiere conocimientos geriátricos más especializados, lo que dificulta el triaje de pacientes que se encuentran en unidades asistenciales.

El objetivo central de nuestro estudio consistió en identificar un conjunto de biomarcadores clave para desarrollar un modelo predictor de fragilidad. Nuestra intención ha sido seleccionar aquellos componentes acordes a su relevancia y representatividad en los procesos biológicos asociados a esta entidad.

La elección de los biomarcadores está fundamentada en la comprensión de la fragilidad como un desequilibrio multifactorial de varios sistemas corporales. Esta disfunción se manifiesta en diversos aspectos, entre ellos:

- Una actividad inflamatoria elevada, reflejada en el aumento de biomarcadores inflamatorios y hemodinámicos como el fibrinógeno y Dímero-D.
- Alteraciones en rutas endocrinas específicas, cuyas repercusiones abarcan desde la sarcopenia hasta la insuficiencia de DHEA-S.
- Problemas en la función cardiovascular y renal, evidenciados por marcadores como NT-proBNP y la TFGe.
- Insuficiencias nutricionales, detectables a través de indicadores como el zinc, la albúmina y hemoglobina (anemia).

Estas condiciones, al interactuar y potenciarse mutuamente, pueden desencadenar una cascada de eventos a nivel sistémico, conduciendo al desarrollo de la fragilidad.

Nuestros hallazgos confirman algunas de las asociaciones previamente reportadas entre la fragilidad y la disfunción sistémica, aunque no todas. Este enfoque integrador nos permite obtener una visión más completa y matizada de la naturaleza de la fragilidad y su relación con alteraciones en diversos sistemas.

5.1.1. Selección de Biomarcadores

Los biomarcadores celulares y moleculares relacionados con el envejecimiento podrían contribuir a identificar a individuos en riesgo de fragilidad antes de que aparezcan manifestaciones clínicas evidentes. Aunque existen estudios sobre las asociaciones entre biomarcadores del envejecimiento y la fragilidad, la evidencia sobre la fragilidad y los biomarcadores es dispersa e incompleta.

En el conjunto de sujetos estudiados en nuestro trabajo se procedió a la evaluación de un amplio abanico de 21 biomarcadores que se postulaban como indicadores de fragilidad. Estos abarcaban parámetros inflamatorios (PCR), hemodinámicos (fibrinógeno y Dímero-D), endocrinos (incluyendo vitamina D, DHEA-S, insulina, y HbA1c), nutricionales (prealbúmina, albúmina, zinc y ferritina), indicadores de disfunción renal (como la TFGe y cistatina-C), parámetros de disfunción cardíaca (NT-proBNP) y parámetros de senescencia celular (GDF15).

De la totalidad de estos parámetros bioquímicos evaluados, únicamente 5 evidenciaron una significancia estadística en nuestros resultados empleando estadística bayesiana (hemoglobina, leucocitos, fibrinógeno, zinc y NT-proBNP). El método frecuentista seleccionó, además de los citados anteriormente: la TFGe, porcentaje de linfocitos, Dímero-D y DHEA-S.

5.1.2. Importancia de los biomarcadores en la creación del modelo

La incorporación de biomarcadores en el modelo ha permitido mejorar su capacidad predictiva, al capturar alteraciones fisiopatológicas no detectables

mediante la evaluación clínica convencional. En este contexto, el **NT-proBNP** se consolida como un marcador pronóstico clave, no solo en el ámbito de la insuficiencia cardíaca, sino también en la predicción de mortalidad por todas las causas y de eventos no cardiovasculares relacionados con la fragilidad, como la sepsis, la EPOC y la inestabilidad hemodinámica, incluso en personas sin antecedentes de enfermedad cardíaca (17). Además, su utilidad se ha evidenciado en el contexto del SCA, donde se asocia a mayor riesgo de mortalidad, especialmente en presencia de necrosis miocárdica, ya que refleja disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica. En adultos mayores, se ha observado que los péptidos natriuréticos pueden predecir desenlaces adversos incluso en ausencia de patología cardiovascular aparente. Esta asociación podría explicarse por los cambios estructurales relacionados con la edad, como el aumento de la apoptosis y la fibrosis miocárdica, que también han sido vinculados al estado de fragilidad (106-108).

Por otro lado, la anemia, definida por una disminución en la concentración de **hemoglobina** por debajo de los niveles fisiológicos normales, induce una serie de síntomas que incluyen fatiga, debilidad y disminución en la capacidad funcional, lo que podría traducirse en un aumento de la fragilidad. Esta condición es particularmente relevante en poblaciones geriátricas. La reducción en el aporte de oxígeno a los tejidos musculares y otros órganos vitales exacerba este estado de fragilidad, generando un círculo vicioso que compromete la calidad de vida y la independencia del paciente (97).

En concordancia con esta evidencia, en nuestro estudio la **hemoglobina** emergió como una de las variables predictoras de fragilidad. Este hallazgo refuerza la hipótesis de que los niveles bajos de hemoglobina no solo reflejan un estado hematológico alterado, sino que también pueden actuar como marcadores indirectos del estado funcional general.

La ERC aumenta de forma independiente el riesgo de desarrollar fragilidad, mortalidad cardiovascular y aumentar el riesgo de efectos adversos, lo que destaca la estrecha relación entre estas dos condiciones (85,86). Al igual que la

hemoglobina, marcadores como la **TFGe** ha mostrado utilidad en pacientes de edad avanzada después de un SCA (40). En este sentido, se ha propuesto el uso de la TFG_e como método de detección para superar algunos desafíos que supone implementar las herramientas para fragilidad en la práctica clínica (87).

Esta aproximación encuentra respaldo en estudios como el del *British Regional Heart Study*, que analizó una gran cohorte de hombres entre 71 y 92 años, en la que se observó que los individuos frágiles presentaban con mayor frecuencia disfunción renal, leucocitosis, niveles bajos de hemoglobina y albúmina, en comparación con sus homólogos no frágiles (84). Estos hallazgos refuerzan la utilidad potencial de parámetros bioquímicos comunes en la estratificación del riesgo geriátrico.

Asimismo, un metaanálisis que incluyó 35 estudios transversales encontró una asociación significativa entre fragilidad y niveles elevados de fibrinógeno, así como de proteínas inflamatorias como PCR, lo que sugiere una participación activa de los procesos inflamatorios y procoagulantes en el fenotipo de fragilidad (126).

La desnutrición o una ingesta inadecuada de nutrientes pueden agravar la debilidad muscular, la osteopenia (88) y la vulnerabilidad asociada con la fragilidad en pacientes tras infarto agudo (89). La evaluación y el seguimiento de parámetros nutricionales como el zinc es crucial para una valoración clínica completa.

En línea con los resultados obtenidos, en una revisión de más de 49 estudios sobre el papel de este micronutriente en la osteopenia, el envejecimiento y la fragilidad, se evidenció una asociación predominante entre los niveles de zinc sérico la fragilidad, la desnutrición y la sarcopenia (127).

Por el contrario, aunque la **albúmina plasmática** no fue seleccionada como variable significativa en el modelo de predicción de fragilidad, sí emergió como un predictor relevante de mortalidad y MACE. Este hallazgo puede interpretarse a la luz de su papel como marcador inespecífico de respuesta inflamatoria y de

estrés metabólico sistémico, más que como reflejo directo del estado funcional o de la reserva fisiológica, que son aspectos centrales del fenotipo de fragilidad (128).

Si bien se reconoce comúnmente como un indicador del estado nutricional, la albúmina es también sensible a procesos agudos como infecciones, inflamación crónica o disfunción hepática, todos ellos factores que pueden influir negativamente en el pronóstico vital, sin necesariamente coincidir con los criterios clínicos que definen la fragilidad. En este sentido, su disminución en contexto de enfermedad aguda podría reflejar una respuesta catabólica intensa que contribuye a la progresión hacia desenlaces graves, como la muerte o los eventos cardiovasculares, más que al estado basal de vulnerabilidad funcional.

Por otro lado, la ferritina también ha sido reconocida como un indicador del estatus nutricional, específicamente como un marcador de depósito de hierro, donde niveles bajos suelen indicar una deficiencia férrica y riesgo de anemia. Sin embargo, es importante señalar que la ferritina también actúa como un reactante de fase aguda en procesos inflamatorios. Esta dualidad en su función puede complicar su interpretación en contextos clínicos, especialmente en el caso de pacientes con condiciones inflamatorias crónicas o agudas, donde los niveles de ferritina pueden estar elevados independientemente del estatus de hierro (129). Por lo tanto, en pacientes frágiles, los niveles de ferritina pueden proporcionar información adicional sobre el almacenamiento de hierro, su entrega y la inflamación, pero no deberían considerarse como un indicador absoluto de los niveles de hierro para fines diagnósticos y pronósticos.

Esto sugiere que, en el contexto de un modelo predictor de fragilidad, parámetros como la ferritina o la albúmina pueden no aportar la especificidad necesaria para distinguir entre deficiencia nutricional y respuesta inflamatoria. Esta ambigüedad en la interpretación podría ser una razón por la que no alcanzó la significancia estadística para ser incluida en nuestro modelo predictor.

Biomarcadores hematológicos como la hemoglobina y leucocitos, así como niveles elevados de **fibrinogeno**, también han sido ampliamente citados en la bibliografía como posibles predictores de envejecimiento, sarcopenia, hipercoagulabilidad, declive funcional, inflamación, fragilidad y mal pronóstico en enfermedad cardiovascular, tanto en estudios longitudinales como transversales (40,92,94). La **anemia**, podría ser un marcador subrogado de déficit nutricional o inflamación crónica, y el porcentaje de linfocitos se utilizan como parámetro relacionado con la depleción proteica y es expresivo de la pérdida de defensas inmunitarias a consecuencia de la desnutrición. La disminución de su concentración plasmática puede ser debida a otros factores, como tratamientos o enfermedades concretas pero esta causa no resta para nada su expresividad como indicador de riesgo nutricional en ancianos y personas enfermas, especialmente si están sometidas a tratamientos agresivos (40,92,94,130).

Consistentemente con lo observado en nuestra cohorte, la fragilidad y los eventos trombóticos pueden estar relacionados en ciertos contextos clínicos, es importante destacar que la fragilidad es un síndrome multifactorial que implica la interacción de diversos aspectos fisiológicos. Los niveles de **Dímero-D** no sólo se centran específicamente en un aspecto particular de la fisiología y la coagulación sanguínea, para descartar eventos trombóticos como la trombosis venosa profunda o el embolismo pulmonar, sino que también podría mostrar un riesgo de transición más rápida hacia el síndrome de fragilidad y otras manifestaciones clínicas de las ECV (40,131).

Así mismo, podemos reconocer como marcadores relacionados con deficiencia del sistema músculo-esquelético en edad avanzada bajos niveles de **DHEA-S**, una molécula que actúa como primer mensajero en la secreción de la hormona de crecimiento, teniendo un papel importante en el mantenimiento de la masa muscular. Generalmente los niveles disminuyen con la edad en los ancianos y entre las personas mayores frágiles sin ECV documentada. Tanto el daño miocárdico subclínico, como la hospitalización por IC y la mortalidad, se han relacionado con niveles bajos de DHEA-S. Probablemente, esta hormona

es probablemente un marcador tanto de la edad biológica general como de los síntomas patológicos del envejecimiento que la acompañan (101,102). Dado su significancia estadística en nuestra cohorte, **DHEA-S** también fue uno de los nueve biomarcadores constituyentes del modelo predictor de fragilidad mediante el enfoque frecuentista.

Algunos de los biomarcadores identificados anteriormente, como el DHEA-S, no son comúnmente medidos en pacientes con SCA. Aun así, considerando su disponibilidad y los resultados obtenidos, su determinación podría ser beneficiosa.

Cabe destacar también que, aunque la **vitamina D** es un marcador importante en múltiples condiciones de salud, en nuestro estudio no fue seleccionada como predictor de fragilidad. Este resultado podría explicarse por el hecho de que sus niveles plasmáticos están influenciados por múltiples factores externos, como la exposición solar, la alimentación y la interacción con otros nutrientes, lo que puede limitar su valor como biomarcador independiente.

Además, evidencia de alto nivel apoya esta interpretación. En el metaanálisis de Barbarawi et al. (132) que incluyó 21 ensayos clínicos aleatorizados con más de 83.000 participantes, la suplementación con vitamina D no mostró una reducción significativa en la incidencia de MACE, ni en desenlaces individuales como IAM, accidente cerebrovascular, mortalidad cardiovascular o mortalidad por cualquier causa. Estos hallazgos fueron consistentes independientemente del sexo, los niveles basales de 25-hidroxivitamina D, la dosis administrada, la formulación utilizada o la coadministración de calcio.

La fragilidad en ancianos está correlacionada con niveles séricos más altos de biomarcadores inflamatorios como la **PCR**, que están inversamente correlacionados con la pobre actividad física, la debilidad muscular y el aumento de discapacidad (17). Los niveles elevados de PCR también están asociados con evidencias bioquímicas y angiográficas de daño miocárdico en pacientes adultos frágiles (133), pero no siempre es un predictor significativo de mortalidad (134,135). Los análisis de nuestros estudios, como otros meta-análisis, no

confirmaron estos hallazgos (40,126,136). La falta de relación podría deberse a la escasez de datos, sin embargo, también podría indicar que estos marcadores inflamatorios no están asociados con una predisposición para desarrollar fragilidad y pueden surgir una vez que la fragilidad se ha establecido.

Finalmente, el biomarcador **GDF-15** se encuentra estrechamente relacionado con procesos clave del envejecimiento, como la disfunción mitocondrial, la senescencia celular y las alteraciones en la comunicación intercelular (66,67). En condiciones fisiológicas, la mayoría de las células sanas liberan GDF-15 en cantidades mínimas como respuesta a diversos estresores celulares. Sin embargo, sus concentraciones plasmáticas aumentan significativamente tanto en el contexto de ECV como en otras enfermedades crónicas no cardiovasculares.

En poblaciones de edad avanzada, GDF-15 se ha consolidado como un potente predictor de mortalidad, tanto cardiovascular como no cardiovascular, independientemente del estado funcional o geriátrico del paciente (69,74). La elevación crónica de este biomarcador se ha asociado con múltiples condiciones relacionadas con la edad, incluyendo síndromes geriátricos, enfermedades cardiovasculares y trastornos metabólicos (68).

Esta evidencia constituye la principal justificación para la inclusión de GDF-15 como variable de interés en el presente estudio.

A pesar de lo mencionado anteriormente, en nuestra cohorte no fue seleccionado como variable significativa para la predicción de fragilidad. Esta discrepancia con respecto a estudios previos podría explicarse, en parte, por el elevado porcentaje de valores ausentes, que requirió imputación múltiple. Si bien la imputación es una técnica estadística robusta para el tratamiento de datos faltantes, no sustituye al valor informativo real y puede introducir cierta incertidumbre en los modelos resultantes, especialmente cuando el grado de falta de datos es elevado.

Además, es posible que las características específicas de nuestra población, los criterios de inclusión o el tamaño muestral hayan influido en la capacidad del

modelo para detectar la relevancia estadística de GDF-15. No puede descartarse que, con una menor proporción de datos imputados o una muestra más amplia, este biomarcador hubiera alcanzado significación. En cualquier caso, nuestros hallazgos no contradicen la evidencia previa, sino que subrayan la necesidad de validar los modelos predictivos en poblaciones diversas y con datos completos.

Por último, la escasez de estudios clínicos que relacionen biomarcadores como la HbA1c, prealbúmina, e índice HOMA con la fragilidad, fue destacada por Sanchis y colaboradores (40). Aunque estos biomarcadores tampoco alcanzaron significancia estadística en su estudio, aún no podemos descartar su potencial impacto en la fragilidad. Subrayamos la necesidad de considerar un espectro más amplio de indicadores biológicos y factores clínicos en posteriores investigaciones.

5.1.3. Construcción de Modelos bioquímicos

Tras seleccionar las variables bioquímicas predictoras, se obtuvieron los modelos mediante regresión logística. La elección de la regresión logística en lugar de modelos más complejos como los *Generalized Additive Models* (GAM) para nuestro estudio se basó en varias consideraciones clave, centradas en la simplicidad, aplicabilidad y comprensión en el contexto de un estudio sanitario.

Esta elección se basó en la capacidad de la regresión logística para manejar eficientemente variables categóricas, como la predicción de eventos binarios (fragilidad versus no fragilidad), lo cual es común en la investigación médica. Además, los resultados de la regresión logística son fácilmente interpretables, proporcionando una comprensión clara y directa de los efectos de cada predictor. Por otro lado, la regresión logística ofrece robustez y flexibilidad, aspectos cruciales en el análisis de datos médicos donde las relaciones entre variables no siempre son lineales y donde a menudo se debe ajustar por múltiples factores de confusión. A pesar de su relativa simplicidad, la regresión logística sigue siendo suficientemente robusta para manejar estas complejidades, evitando el riesgo de sobreajuste que puede acompañar a los modelos más complejos

como los GAM. Esta simplicidad también facilita la replicación y validación del modelo en diferentes contextos clínicos. Por todas estas razones, la regresión logística se convirtió en la herramienta estadística de elección para nuestro estudio, equilibrando efectividad y accesibilidad.

Es considerable señalar que, en el desarrollo de nuestros modelos bioquímicos, hemos adoptado y aplicado las prácticas recomendadas delineadas en el artículo publicado en 2020 *Best Practices for Making Reproducible Biochemical Models* (137). Este estudio aborda el desafío de la irreproducibilidad en la modelización bioquímica, limitando la utilidad de los modelos bioquímicos al hacerlos difíciles de entender, confiar o reutilizar, y proporciona una lista exhaustiva de las mejores prácticas que los modeladores bioquímicos deben seguir para construir modelos bioquímicos reproducibles, incluyendo recopilación de datos, descripciones de modelos y *software*.

Las prácticas recomendadas de este artículo incluyen: hacer descripciones de modelos comprensibles usando formatos estructurados, compartir el algoritmo de estimación de parámetros y realizar cuantificación de incertidumbre, registrar todos los métodos de simulación e incluyendo condiciones iniciales y automatizar y documentar la validación del modelo.

Aunque la reproducibilidad es un principio fundamental del método científico, hasta hace poco ha sido difícil construir modelos bioquímicos reproducibles debido a la falta de estándares y herramientas adecuadas. Gracias a la comunidad científica, que ha abordado este problema desarrollando y adoptando herramientas, hoy día es factible la construcción reproducible de muchos modelos bioquímicos.

5.1.4. Validación del Modelo

Para garantizar la robustez y la fiabilidad de nuestro modelo bioquímico, decidimos emplear la técnica de validación cruzada. Esta elección se fundamenta en la capacidad para proporcionar una estimación precisa y realista de cómo el modelo se desempeñará con datos no vistos previamente. Al utilizar diferentes

subconjuntos de datos para entrenar y probar el modelo, esta metodología nos permite evaluar de manera efectiva su capacidad de generalización a nuevas muestras, reduciendo así el riesgo de sobreajuste a un conjunto de datos específico.

Además, la validación cruzada maximiza el uso de los datos disponibles, una ventaja significativa en estudios donde los conjuntos de datos suelen ser limitados y costosos de obtener.

5.1.5. Modelo bioquímico como predictor de fragilidad

Si bien el modelo bayesiano mostró un rendimiento limitado (AUC 95%IC: 0,68 -0,70) su valor se incrementaba al incorporarse las variables de TFG_e, linfocitos, Dímero-D y DHEA-S con el método *Backward stepwise* o *paso hacia atrás* (AUC 95%IC: 0,72-0,73).

Es importante destacar que, aunque los modelos desarrollados en nuestro estudio brindan una perspectiva valiosa en el ámbito de la predicción de fragilidad, las medidas de rendimiento podrían no alcanzar la excelencia si lo comparamos con la escala frente a la que modelizamos, el *Fried Score*. Es decir, nuestro modelo bioquímico no lograba predecir en una totalidad del 100% el fenotipo de Fried. Sin embargo, es crucial recordar que la definición de fragilidad utilizada se basa en un examen clínico rigurosamente dicotomizado y, por ende, simplificado. Adicionalmente, la escala de Fried, en su forma actual, posiblemente no abarque todas las dimensiones de un fenómeno multifactorial como la fragilidad. Esta correlación podría potenciarse mediante la inclusión de un mayor número de sujetos o en contextos diferentes.

Esto hace pertinente la necesidad de una continua mejora en nuestros enfoques modelísticos, donde puedan tenerse en cuenta conceptos como la variabilidad biológica o el valor de referencia al cambio con el fin de ser incorporados como ajustes del modelo. Estos resultados abren la puerta a futuras investigaciones que puedan explorar y superar las limitaciones actuales.

5.1.6. Crítica al *Fried Score* como referente

El síndrome de fragilidad surge de la necesidad de comprobar la factibilidad de las escalas utilizadas, ya que no es igual de operativo evaluar ciertas capacidades en sujetos que se encuentran en una situación estable que en aquellos sujetos que acuden al hospital por cualquier patología aguda y con una serie de circunstancias determinadas.

A pesar de que actualmente no se ha establecido una herramienta universalmente aceptada como el *gold standard* para el diagnóstico de fragilidad, la escala desarrollada por Linda Fried es la más reconocida y utilizada en la literatura científica hasta la fecha.

Cuando en el estudio de Checa L. y colaboradores (138) analizaron esta herramienta, el ítem que mayor sensibilidad mostró para el diagnóstico de pacientes frágiles de forma global fue la fuerza de agarre. Si bien es cierto que fue también el que mayor número de respuestas positivas obtuvo en pacientes no frágiles, por lo que podríamos considerar este dominio como poco específico y, por tanto, poco útil.

Probablemente se trate de un parámetro más asociado a los pacientes mayores que a la condición de fragilidad o que el punto de corte para este ítem no sea el adecuado, ya que hay que recordar que este dominio se ajusta por IMC del sujeto y el estudio original está realizado en una cohorte de sujetos norteamericanos, con un fenotipo probablemente diferente al español o al de individuos europeos. Por ello, la validación de este dominio requeriría de un ajuste a la población española.

Por otro lado, la velocidad de la marcha emergió como un factor de considerable influencia en la identificación de pacientes frágiles, con un notable 84,62% de los sujetos frágiles presentando alteraciones en este aspecto. Sin embargo, su especificidad resulta limitada, particularmente en contextos de cirugía urgente, donde hasta la mitad de los pacientes no frágiles también mostraron alteraciones en la velocidad de la marcha, lo que descarta su utilidad como herramienta de cribado específica.

La baja proporción de pacientes capaces de completar este ítem, que fue apenas del 12,37% en el ámbito de la cirugía urgente, hace inviable la implementación de esta escala en dichos entornos clínicos, resultando por tanto inadecuada (138).

Otros componentes de la escala, como el cansancio, que resultó ser fácilmente evaluable, se manifestaron como prevalentes en pacientes frágiles, pero con una especificidad intermedia del 73%, lo que ponía en duda su contribución en el diagnóstico efectivo de fragilidad (138).

La escala de Linda Fried ha mostrado limitaciones en términos de viabilidad en entornos específicos como cirugía urgente y urgencias. En estos contextos, solo un 12,31% y un 62,71% de los pacientes, respectivamente, pudieron completar la escala en su totalidad. Esto se debió principalmente a la dificultad de realizar la prueba de velocidad de la marcha. La dificultad más relevante para la implementación de este ítem o de otros dominios fue la situación clínica del paciente o la existencia de contraindicaciones para su realización (138).

Por otro lado, en el metaanálisis de Moloney y colaboradores (2023), donde se evalúa la precisión de diferentes instrumentos de detección de fragilidad en los Servicios de Urgencias, se encontró que la escala de Fried, a pesar de presentar una buena especificidad, fue la herramienta con menor sensibilidad, entre 0,51 y 0,77 dependiendo del estudio (139-141).

Mientras que la aplicación de algunas escalas de fragilidad puede completarse en un tiempo estimado de entre 5 y 8 minutos, el tiempo requerido para administrar la Escala de Fried resulta más difícil de establecer. Esto se debe a la gran variabilidad existente entre centros, así como a las diferencias en la formación y experiencia del personal que la aplica, especialmente cuando se utiliza como herramienta de cribado independiente (141).

En conclusión, la escala de Fried, a pesar de ser ampliamente reconocida en la evaluación de la fragilidad, presenta importantes limitaciones, particularmente debido a las dificultades inherentes a la medición de la velocidad de la marcha.

Esta limitación es aún más pronunciada en contextos postquirúrgicos, donde la condición clínica del paciente en el momento de la valoración impide la implementación completa de la escala. Aunque esta condición resulte sensible para el diagnóstico de pacientes frágiles, carece de la especificidad necesaria para ser eficaz en estos entornos.

La efectividad y viabilidad de la mayoría de las herramientas actuales para el diagnóstico del síndrome de fragilidad son limitadas, y su utilidad varía considerablemente dependiendo del entorno clínico en el que se implementen. Por tanto, se hace evidente la necesidad de desarrollar y validar herramientas más adaptativas y objetivas que puedan aplicarse de manera efectiva en diversos contextos clínicos, mejorando así la identificación y el manejo de pacientes con fragilidad.

5.2. Objetivos Secundarios

5.2.1. Construcción de Modelos Predictivos de Eventos Clínicos

Al identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos cardíacos graves o de mortalidad, estos modelos facilitan la implementación de estrategias preventivas personalizadas y más efectivas. El objetivo es contribuir a la prevención y manejo proactivo de riesgo en pacientes, permitiendo intervenciones tempranas que pueden incluir cambios en el estilo de vida, medicación preventiva o procedimientos médicos específicos, mejorando así los resultados de salud y la calidad de vida del paciente.

5.2.2. Modelo Como Predictor de MACE y Mortalidad

A pesar de que estos modelos fueron definidos como objetivos secundarios del estudio lejos del principal que era obtener una expresión bioquímica comparable e intercambiable a la escala de Fried, los resultados en la predicción de MACE y mortalidad resultaron notablemente sorprendentes en comparación con nuestras expectativas iniciales. Por esta razón, se optó por realizar una selección específica de estos hallazgos, dada su singularidad y relevancia.

Los biomarcadores NT-proBNP y hemoglobina demostraron un papel crucial en la predicción de MACE, mientras que los péptidos natriuréticos se destacaron como la única variable en la predicción de mortalidad, según el modelo bayesiano. Las medidas de rendimiento de nuestros modelos superaron las del modelo predictor de fragilidad, obteniendo AUC entre 0,77 y 0,78 para el modelo más complejo, que incluía NT-proBNP, hemoglobina, TFGé, fibrinógeno, Dímero-D y albúmina. Así mismo, el modelo que solo incorporaba hemoglobina y NT-proBNP alcanzó AUC entre 0,75 y 0,76.

Las medidas obtenidas para la mortalidad fueron muy prometedoras. En este caso, el modelo más sencillo, que solo incluía NT-proBNP, mostró valores estimados de AUC entre 0,76 y 0,77. Por otro lado, el modelo que integraba todas las variables seleccionadas mediante el análisis frecuentista (NT-proBNP, hemoglobina, TFGé, linfocitos, relación linfocitos, Dímero-D, insulina y albúmina) alcanzó un AUC entre 0,80 y 0,81.

Lo más notable de los modelos resultantes fue su capacidad para estimar la probabilidad de ocurrencia de eventos como mortalidad y MACE a lo largo del tiempo, superando el enfoque tradicional de fragilidad. En nuestra cohorte el desempeño del índice *Fried Score* para predecir MACE y mortalidad fue ligeramente inferior a las de estos modelos bioquímicos (AUC 0,70 IC95% (0,66 - 0,74)).

Esta capacidad de los modelos bioquímicos es crucial para el seguimiento a largo plazo de pacientes con condiciones crónicas.

En conclusión, aunque el modelo bioquímico no predijo con precisión la escala de Fried dicotomizada, fue más efectivo en la predicción de muerte y MACE. Esto resalta la utilidad del modelo de supervivencia como herramienta para la predicción a largo plazo en el ámbito clínico.

5.2.3. Papel predictivo de hemoglobina y NT-proBNP

En todos los procesos de selección de variables para la predicción de fragilidad, mortalidad y MACE, los biomarcadores más relevantes en los modelos fueron la hemoglobina y el NT-proBNP. Por lo tanto, es fundamental resaltar la importancia de estas variables.

El NT-proBNP es un fragmento estable liberado por los miocitos ventriculares en respuesta al estiramiento. Este biomarcador se utiliza de manera rutinaria en la clínica para el manejo de la ICC. Los niveles de NT-proBNP reflejan una serie de procesos cardiometabólicos y han demostrado ser útiles para monitorizar el riesgo cardiovascular, así como en la prevención primaria de ECV. Diversos estudios en pacientes, especialmente en los de edad avanzada, han demostrado una fuerte asociación entre niveles elevados de NT-proBNP y un mayor riesgo de MACE y mortalidad por cualquier causa (142-147).

Nuestro estudio demuestra que este biomarcador se presenta como un potente indicador de fragilidad, mortalidad y MACE, según los diferentes métodos estadísticos utilizados para la selección de variables. En particular, el modelo predictor de mortalidad basado en estadística bayesiana revela que una única covariable bioquímica, compuesta por los péptidos natriuréticos, alcanza un AUC comparable al de modelos más complejos que incluyen hasta ocho biomarcadores o todas las variables clínicas.

Este hallazgo es coherente con un estudio realizado en más de 10.645 adultos estadounidenses sin antecedentes de ECV, que encontró que aquellos en el cuartil superior de la distribución de NT-proBNP presentaban un riesgo significativamente elevado de mortalidad por todas las causas y por causas cardiovasculares, a pesar de no exhibir los factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Los individuos con niveles elevados de NT-proBNP (≥ 300 o ≥ 450 pg/mL) mostraron un riesgo de muerte comparable o incluso superior al de los adultos con antecedentes de ECV. También demostró que las asociaciones entre NT-proBNP y mortalidad se mantienen constantes en subgrupos de población, diferenciados por edad, sexo, raza, etnia e IMC. Aunque los valores absolutos del NT-proBNP varían según estos factores, las relaciones relativas con la mortalidad general y cardiovascular permanecen estables (148).

A su vez, un metaanálisis de datos de pacientes individuales de siete estudios prospectivos de cohortes, que incluyó a 1.301 pacientes dados de alta con determinaciones de NT-proBNP disponibles tanto al ingreso como al alta, mostró que la tasa de mortalidad acumulada a los 180 días variaba significativamente según los niveles de NT-proBNP al alta: 4,1% para <1.500 pg/mL, 10% para 1.500-150

5.000 pg/mL, 24% para 5.001-15.000 pg/mL y 41% para >15.000 pg/mL. Un patrón similar se observó al analizar el porcentaje de reducción de los niveles de NT-proBNP. Los pacientes con una reducción inferior al $\leq 30\%$ presentan el doble de mortalidad acumulada a 180 (mortalidad por todas las causas y/o primer reingreso por motivos cardiovasculares) en comparación con aquellos con una reducción $>30\%$ (149).

De forma complementaria, otros estudios han indicado que las personas con niveles elevados de NT-proBNP al momento del alta presentan un riesgo mayor de eventos adversos especialmente en pacientes con enfermedad avanzada, donde frecuentemente se observan niveles de NT-proBNP muy elevados, incluso durante la fase «seca» de la enfermedad (150,151). Además, es bien conocido que el NT-proBNP se ve significativamente influenciados por el deterioro de la función renal y la edad avanzada, dos características comunes en pacientes que han sufrido un SCA.

Por último, otro estudio reciente sobre biomarcadores en relación con la fragilidad y la IC aguda respalda el uso del NT-proBNP como un predictor robusto de fragilidad en pacientes geriátricos. En la publicación destacaron un punto de corte óptimo de NT-proBNP de 4.000 pg/mL, con alta sensibilidad para la detección de fragilidad (152). Los niveles elevados de NT-proBNP no solo se asocian con un peor pronóstico en poblaciones ancianas y frágiles, sino que también reflejan con precisión la severidad del estrés miocárdico y la remodelación cardíaca, lo que subraya su relevancia clínica en el manejo de la IC (152).

Los hallazgos subrayan el uso del NT-proBNP como herramienta para monitorizar el riesgo cardiovascular en población general, y sugieren que este biomarcador permite identificar a aquellos adultos que podrían beneficiarse de una estrategia preventiva más intensiva, incluyendo el uso de terapias cardioprotectoras (153,154). En el contexto actual, donde disponemos de nuevos tratamientos dirigidos para la insuficiencia cardíaca, la elevada relevancia del NT-proBNP en nuestro modelo predictivo lo convierte en un marcador clave

para seleccionar de forma más precisa a los pacientes que requieren dichos tratamientos.

Nuestro estudio respalda investigaciones previas en comunidades de personas mayores, reforzando la evidencia sobre el valor pronóstico del NT-proBNP y ampliando el conocimiento entre la relación de este biomarcador y la mortalidad.

Si nos centramos en el papel de la hemoglobina, ésta ha mostrado ser indispensable en la creación de nuestros modelos predictores de fragilidad, mortalidad y MACE, independientemente de la metodología empleada.

La presencia de anemia se ha visto vinculada a un aumento significativo en la mortalidad, especialmente en individuos con comorbilidades cardiovasculares. Se conoce que la anemia grave puede precipitar eventos adversos agudos, como el IAM, al comprometer el suministro de oxígeno al miocardio. Los pacientes que experimentan un infarto y que presentan anemia tienen una tasa aumentada de reinfarto y complicaciones cardiovasculares (155-157).

Estudios previos han sugerido que un hematocrito o hemoglobina más bajos pueden ser factores de riesgo de ECV. Por ejemplo, en pacientes con ERC en etapa terminal, cada disminución de 1 g/dl en hemoglobina está asociada con un aumento del 14% en el riesgo de muerte y un aumento del 28% en el riesgo de IC de novo (158). De manera similar, en pacientes con una fracción de eyección disminuida, un hematocrito más bajo se asocia con un mayor riesgo de muerte, principalmente debido a ECV (159).

Numerosos estudios han demostrado que la disminución de la hemoglobina obliga al corazón a incrementar el gasto cardíaco con el fin de mantener una adecuada oxigenación tisular, lo que puede generar una sobrecarga hemodinámica sostenida. Este esfuerzo compensatorio se ha asociado con hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción diastólica y un mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, especialmente en contextos de fragilidad donde la reserva fisiológica está comprometida, aumentando así el riesgo de

mortalidad. Además, la anemia crónica se vincula con un estado proinflamatorio persistente y disfunción endotelial, contribuyendo a la patogénesis de enfermedades cardiovasculares, al desarrollo de aterosclerosis y, en última instancia, a un mayor riesgo de eventos adversos y muerte (155-157).

5.2.4. Modelo bioquímico y variables clínicas

Cabe mencionar que se comprobó cuánto mejoraban los resultados al añadir las 22 variables clínicas (edad, tabaquismo, frecuencia cardiaca al ingreso, enfermedad arterial periférica, cirugía coronaria previa, Diabetes mellitus, EPOC, Fibrilación auricular al ingreso, HTA, sexo, fracción de eyección, ...) en todos los modelos diseñados, sin embargo, el AUC resultante no mejoró de manera relevante pese a la complejidad añadida.

5.3. Aplicabilidad de los resultados

Los hallazgos obtenidos en esta tesis doctoral ofrecen una base para avanzar en la estratificación del riesgo en pacientes de edad avanzada que han sobrevivido a un IAM. La identificación de biomarcadores sanguíneos con valor permite plantear modelos multivariantes que complementen las herramientas clínicas ya existentes.

En este sentido, cabe destacar el *Hospital Frailty Risk Score* (160), una escala desarrollada mediante el análisis de una base de datos amplia que emplea códigos ICD-10. Esta herramienta se utiliza para identificar a pacientes con mayor riesgo de fragilidad en un entorno hospitalario, clasificándolos en tres categorías de riesgo: bajo, intermedio y alto. La capacidad discriminativa del modelo, medida por el estadístico C, fue de 0,60, 0,68 y 0,56 para cada una de las categorías mencionadas, respectivamente (160).

Aunque la habilidad de esta herramienta para discriminar entre individuos con diferentes resultados es considerada baja, ha demostrado ser efectiva en identificar pacientes con mayor riesgo de mortalidad a 30 días, estancias hospitalarias prolongadas y readmisiones a 30 días (160).

Es importante destacar que, aunque el *Hospital Frailty Risk Score* ha mostrado ser moderadamente útil para identificar pacientes en riesgo de fragilidad, también señala que podría no capturar completamente la severidad de la enfermedad ni todos los elementos que integran la fragilidad. A pesar de estas limitaciones, este modelo ha resultado predictivo para eventos adversos, incluso en hospitales con escasa posibilidad de codificación.

Al igual que el modelo anterior, una ventaja de emplear datos analíticos informatizados para identificar el riesgo de fragilidad es la de poder ser calculado de forma rutinaria y administrativa para todos los pacientes hospitalizados, facilitando así la identificación de aquellos en riesgo y eliminando la necesidad de aplicar una puntuación clínica manual.

Tanto el modelo presentado en el artículo de Thomas Gilbert y colaboradores (160), basado en códigos ICD-10, como los modelos bioquímicos aquí desarrollados, a pesar de no predecir de manera precisa la fragilidad, demuestran un valor considerable al predecir resultados clínicos críticos como la mortalidad o MACE con solo el empleo de datos computacionales. Su fortaleza radica en la capacidad de predecir eventos de alto impacto, que son fundamentales en la gestión de la atención sanitaria y la planificación de tratamientos.

Si abordamos el tema coste sanitario, cabe considerar que los pacientes frágiles incurrir en un mayor número de consultas especializadas, consultas médicas y de enfermería en atención primaria, además de experimentar un aumento en la incidencia de caídas, déficits nutricionales y episodios de depresión (161). Resulta evidente que estos pacientes generan un mayor gasto económico. De hecho, se ha contabilizado que una persona frágil en Servicios de Atención Primaria representa un costo adicional de aproximadamente 241,61€ por persona al año, en comparación con un paciente mayor sin fragilidad (161).

Para promover un envejecimiento saludable, los modelos de salud vigentes se centran principalmente en la atención de personas con discapacidad o dependencia manifiesta. La evolución hacia un enfoque en la detección

temprana de estos individuos no solo mejoraría la calidad de vida, sino que también optimizaría la asignación de recursos en el sistema de salud.

En el ámbito clínico, las escalas tradicionales para la evaluación de la fragilidad en pacientes ancianos hospitalizados presentan inconvenientes significativos, como la extensa duración de su aplicación y la necesidad de personal especializado para su correcta implementación. Frente a esta situación, proponemos un enfoque alternativo mediante la incorporación de nuestro modelo, que actúa como un complemento a la escala de Fried.

5.3.1. Aplicabilidad de la presente tesis doctoral

Presentamos un modelo predictivo con un coste operativo significativamente inferior al de las consultas reiteradas en especialidades como Cardiología y con un rendimiento superior a las escalas como el *Hospital Frailty Risk Score* (160), mencionadas en el apartado anterior.

Si nos basamos en una evaluación rigurosa y conforme a los criterios establecidos en el Concurso de Innovación 2020 del Departamento Hospital Clínico-Malvarrosa, el coste estimado por paciente sería de unos 11 € para el modelo bayesiano de predicción de fragilidad, 10 € para el modelo de predicción de MACE y 9 € para el modelo de predicción de mortalidad.

Estos modelos destacan por su eficiencia económica y operativa, ya que requieren únicamente parámetros analíticos de rutina como hemoglobina y NT-proBNP. En el caso de los modelos frecuentistas, aunque incluyen un mayor número de variables, el coste apenas se incrementaría, dado que la mayoría de biomarcadores adicionales ya se determinan sistemáticamente al alta hospitalaria en estos pacientes.

Este bajo coste contrasta de forma notable con el de una consulta convencional en Cardiología, que asciende a aproximadamente 64 € por paciente según la Ley de Tasas de 2012, de esta forma, su implementación no solo permitiría una mejor estratificación del riesgo, sino que también favorecería una redistribución

más racional del gasto asistencial, con posible impacto en áreas críticas como la reducción de listas de espera.

El objetivo del presente estudio ha sido perfeccionar y actualizar el concepto de fragilidad hasta ahora basado en estudios epidemiológicos, para redirigirlo hacia una perspectiva más adaptativa y eficiente. Esta nueva orientación busca que sea práctico y aplicable en la rutina clínica y en diferentes entornos hospitalarios, donde los pacientes están en mayor riesgo de desarrollar discapacidad (tanto para cribado como para diagnóstico).

5.3.2. Integración del modelo en Sistemas de Soporte a la Decisión Clínica

La principal ventaja de este modelo radica en su simplicidad y rapidez: requeriría solo una muestra de sangre, cuyos análisis suelen estar disponibles en menos 24 horas. Esta metodología elimina la necesidad de capacitación especializada y reduce significativamente el tiempo de evaluación, lo que facilita la integración del proceso en la rutina hospitalaria sin interrumpir el flujo de trabajo clínico.

Siguiendo el ejemplo de los perfiles analíticos ya consolidados en nuestro Departamento para patologías como la IC, la ERC, la estenosis aórtica, el seguimiento de pacientes que han sufrido un SCA o para enfermedades inflamatorias de origen reumatológico, se podría implementar un modelo para la predicción de fragilidad, mortalidad o MACE en nuestro entorno asistencial, facilitando su incorporación a la toma de decisiones clínicas.

En el apartado *Futuras líneas de Investigación* lanzamos una propuesta para la validación externa del modelo integrándolo en nuestro Sistema de Soporte a la Decisión Clínica (CDS).

5.4. Limitaciones del estudio

Este estudio presenta varias limitaciones que deben ser consideradas al interpretar los hallazgos.

- **Unicentricidad de la investigación:** El estudio se llevó a cabo en un solo centro, por lo tanto, los resultados del modelo predictor basado en datos clínicos y biomarcadores deben ser validados en otras cohortes antes de poder generalizarlos. La replicación de este estudio en diferentes centros y contextos es crucial para confirmar su fiabilidad y aplicabilidad.
- **Temporalidad de la fragilidad:** Se analizó la fragilidad post-IAM, sin conocimiento del estado de fragilidad previo al evento. Esto implica que no podemos descartar que la fragilidad pudiera haberse desarrollado o exacerbado durante la hospitalización. Además, no se pudo evaluar si hubo una mejora espontánea en el estado de fragilidad después del alta, lo que podría ocurrir en algunos pacientes.
- **Datos faltantes:** Una limitación importante de nuestro estudio es la ausencia de datos sobre biomarcadores como GDF15 así como el CA-125, los cuales parecían tener un alto potencial en la predicción de la fragilidad. La inclusión de la totalidad de estos parámetros podría haber enriquecido los hallazgos y permitido comparaciones más exhaustivas.
- **Diversidad étnica:** El estudio se limitó a hombres y mujeres europeos caucásicos, lo que restringe la generalización a otros grupos étnicos. Además, la investigación se centró en un área geográfica específica, lo que podría limitar la extrapolación de los hallazgos a otras regiones o sistemas de salud con diferentes características demográficas, socioeconómicas y organizativas. Sin embargo, nuestros resultados son comparables con otros estudios que incluyen otros grupos de diferentes características (4-6).
- **Evaluación de la fragilidad:** Solo se utilizó la escala de fragilidad de Fried, sin considerar otras medidas de fragilidad que pueden tener diferencias sustanciales en su capacidad predictiva de mortalidad y otros desenlaces clínicos. La inclusión de diversas herramientas

de evaluación podría haber proporcionado una comprensión más matizada de la fragilidad.

- **Dicotomización del *Fried Score* para los modelos de supervivencia:** Aunque la dicotomización implica una simplificación excesiva, proporciona una visión práctica para la identificación del paciente frágil.

En resumen, mientras estas limitaciones enfatizan la necesidad de prudencia al extrapolar los resultados, también resaltan áreas para futuras investigaciones. Es crucial que los siguientes estudios aborden estas limitaciones, ampliando la generalización de los hallazgos a poblaciones más diversas y utilizando una variedad de herramientas de medición de la fragilidad para validar y refinar aún más los modelos predictivos.

5.5. Líneas futuras de investigación

El modelo bioquímico resultante para predecir exclusivamente la condición de fragilidad según el Fried Score ha resultado limitado en cuanto a desempeño. El objetivo principal de esta tesis en ese sentido no nos permite afirmar con rotundidad que podemos reemplazar la prueba clínica por una expresión matemática que incorpore diferentes marcadores bioquímicos.

Este resultado podría explicarse por diversas razones, entre ellas, las limitaciones metodológicas previamente descritas y la carencia actual de biomarcadores más específicos y validados para la fragilidad. Tampoco puede descartarse la influencia de otros factores no considerados, como la interacción entre comorbilidades, la inflamación crónica de bajo grado o aspectos genéticos aún no suficientemente caracterizados.

El Fried Score mide características fenotípicas sujetas a una gran variabilidad interindividual dado que la fragilidad puede manifestarse de forma distinta según edad, sexo, comorbilidades, estado nutricional o nivel de actividad física mientras que los marcadores bioquímicos reflejan procesos moleculares o sistémicos (como inflamación, estrés oxidativo, disfunción metabólica). Ambos enfoques captan esferas diferentes del proceso biológico,

y aunque están relacionados, distan mucho de ser equivalentes, al menos con los medios disponibles actualmente.

No obstante, a partir de los resultados obtenidos en esta tesis, se propone el desarrollo de una futura línea de investigación orientada a la validación clínica del modelo bioquímico predictivo de MACE y mortalidad en pacientes mayores dados de alta tras un SCA.

Concretamente, se plantea la implementación automatizada del cálculo del score bioquímico, integrado dentro del nuestro CDS. Este cálculo se habilitaría de forma automática al solicitar el perfil analítico «post-SCA al alta», de manera que el resultado del score aparezca incorporado directamente en el informe de laboratorio.

En colaboración con el Servicio de Cardiología, se podría establecer un punto de corte empírico para definir el umbral de alto riesgo (priorizando sensibilidad o especificidad), adaptado a la capacidad asistencial del Servicio y al perfil de los pacientes. Aquellos individuos que superen dicho punto de corte podrían ser derivados de forma protocolizada a Cardiología para la realización de intervenciones específicas, ya sea en forma de seguimiento estrecho u optimización terapéutica.

Finalmente, se propone realizar un seguimiento sistemático de los pacientes incluidos en esta estrategia, recogiendo de forma prospectiva la aparición de MACE y mortalidad. Esta información permitirá validar externamente el modelo propuesto en una cohorte real, así como valorar su utilidad como herramienta integrada de estratificación del riesgo en el proceso asistencial de pacientes mayores tras un SCA.

Capítulo 6

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Se ha desarrollado un modelo bioquímico predictivo de fragilidad, eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) y mortalidad tras un infarto agudo de miocardio. Este modelo, fundamentado exclusivamente en parámetros obtenidos mediante una analítica rutinaria, destaca por su objetividad, reproducibilidad y facilidad de implementación en la práctica clínica habitual.
2. Se analizaron 21 variables bioquímicas, solo 9 de ellas resultaron estadísticamente significativas para la predicción de fragilidad: hemoglobina, NT-proBNP, recuento de leucocitos, fibrinógeno, zinc, tasa de filtración glomerular (TFGe), porcentaje de linfocitos, Dímero-D y DHEA-S.
3. El objetivo principal de nuestro estudio fue desarrollar un modelo bioquímico capaz de predecir de forma específica la condición de fragilidad según el *Fried Score*. Sin embargo, su rendimiento predictivo resultó limitado.
4. El modelo desarrollado en esta tesis mostró una capacidad predictiva superior para mortalidad y MACE a dos años en comparación al modelo predictor de fragilidad en términos de *Fried Score* en nuestra cohorte. Esta diferencia podría explicarse por el enfoque más holístico del modelo propuesto, que incorpora biomarcadores capaces de reflejar alteraciones fisiopatológicas subclínicas, permitiendo así una valoración más completa del estado general del paciente.
5. Aunque la inclusión de variables clínicas contribuye a mejorar el rendimiento predictivo del modelo, dicha mejora resulta ser cuantitativamente modesta.
6. La incorporación de modelos bioquímicos se convierte en una herramienta ideal para su integración en sistemas de soporte a la decisión clínica (CDS) constituyendo una estrategia económica, eficaz y plenamente alineada con las necesidades y tendencias actuales del ámbito sanitario.

Capítulo 7

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. American Heart Association (2022). Actualización de estadísticas sobre enfermedades cardíacas y ataques o derrames cerebrales, año 2022. AHA. <https://professional.heart.org/-/media/PHD-Files-2/Science-News/2/2022-Heart-and-Stroke-Stat-Update/Translated-Materials/2022-Stat-Update-at-a-Glance-Spanish.pdf>.
2. OMS. 2020. Principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019. <https://www.paho.org/es/noticias/9-12-2020-oms-revela-principales-causas-muerte-discapacidad-mundo-2000-2019>.
3. Instituto Nacional de Estadística. (2022). Defunciones según la Causa de Muerte. INE. https://www.ine.es/prensa/edcm_2021.pdf.
4. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Revista Española de Cardiología*. 2013;66(6):472-81.
5. Bakhai A, Ferrieres J, Iñiguez A, Sartral M, Belger M, Schmitt C, et al. Clinical Outcomes, Resource Use, and Costs at 1 Year in Patients with Acute Coronary Syndrome Undergoing PCI: Results from the Multinational APTOR Registry: CLINICAL OUTCOMES IN ACS PATIENTS UNDERGOING PCI. *Journal of Interventional Cardiology*. febrero de 2012;25(1):19-27.
6. Sans S, Puigdefábregas A, Paluzie G, Monterde D, Balaguer-Vintró I. Increasing trends of acute myocardial infarction in Spain: the MONICA-Catalonia Study. *European Heart Journal*. 1 de marzo de 2005;26(5):505-15.
7. Morley JE, Vellas B, Abellan Van Kan G, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty Consensus: A Call to Action. *Journal of the American Medical Directors Association*. junio de 2013;14(6):392-7.
8. Oxford Learner's Dictionaries. (2022). Frailty. In *Oxford English Dictionary*.
9. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 de marzo de 2001;56(3):M146-57.

10. Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people. *The Lancet*. marzo de 2013;381(9868):752-62.
11. Martin FC, O'Halloran AM. Tools for Assessing Frailty in Older People: General Concepts. En: Veronese N, editor. *Frailty and Cardiovascular Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 14 de septiembre de 2023]. p. 9-19. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1216). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-33330-0_2
12. Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, et al. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *The Journals of Gerontology: Series A*. 23 de abril de 2019;74(5):659-66.
13. WHO (2015) WHO World report on ageing and health 2015. World Health Organization. <https://doi.org/10.1016/j.jmngm.2016.10.012>.
14. Franceschi C, Garagnani P, Morsiani C, Conte M, Santoro A, Grignolio A, et al. The Continuum of Aging and Age-Related Diseases: Common Mechanisms but Different Rates. *Front Med*. 12 de marzo de 2018;5:61.
15. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and Ageing*. 1 de enero de 2019;48(1):16-31.
16. Fried LP, Cohen AA, Xue QL, Walston J, Bandeen-Roche K, Varadhan R. The physical frailty syndrome as a transition from homeostatic symphony to cacophony. *Nat Aging*. 14 de enero de 2021;1(1):36-46.
17. Stewart R. Cardiovascular Disease and Frailty: What Are the Mechanistic Links? *Clinical Chemistry*. 1 de enero de 2019;65(1):80-6.
18. Xu R, Li Q, Guo F, Zhao M, Zhang L. Prevalence and risk factors of frailty among people in rural areas: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. abril de 2021;11(4):e043494.
19. Dovjak P. Frailty in older adults with heart disease. *Z Gerontol Geriat*. octubre de 2022;55(6):465-70.

20. Rohrmann S. Epidemiology of Frailty in Older People. En: Veronese N, editor. *Frailty and Cardiovascular Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [citado 12 de septiembre de 2023]. p. 21-7. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1216). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-33330-0_3
21. Veronese N, Cereda E, Stubbs B, Solmi M, Luchini C, Manzato E, et al. Risk of cardiovascular disease morbidity and mortality in frail and pre-frail older adults: Results from a meta-analysis and exploratory meta-regression analysis. *Ageing Research Reviews*. mayo de 2017;35:63-73.
22. Damluji AA, Cohen MG. The Influence of Frailty on Cardiovascular Disease: The Time for a «Frailty Academic Research Consortium» Is Now! *Circulation: Cardiovascular Interventions*. enero de 2022;15(1):e011669.
23. Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of Frailty in Community-Dwelling Older Persons: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. agosto de 2012;60(8):1487-92.
24. Santos-Eggimann B, Cuenoud P, Spagnoli J, Junod J. Prevalence of Frailty in Middle-Aged and Older Community-Dwelling Europeans Living in 10 Countries. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 de junio de 2009;64A(6):675-81.
25. Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Snih SA, Raji MA, Markides KS. Frailty in Older Mexican Americans: FRAILITY IN OLDER MEXICAN AMERICANS. *Journal of the American Geriatrics Society*. septiembre de 2005;53(9):1524-31.
26. Poli S, Cella A, Puntoni M, Musacchio C, Pomata M, Torriglia D, et al. Frailty is associated with socioeconomic and lifestyle factors in community-dwelling older subjects. *Aging Clin Exp Res*. agosto de 2017;29(4):721-8.
27. Nguyen T, Cumming RG, Hilmer SN. A review of frailty in developing countries. *J Nutr Health Aging*. noviembre de 2015;19(9):941-6.
28. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 7 de abril de 2021;42(14):1289-367.

29. Bamps J, Capouillez B, Rinaldi R, Patris S. Frailty detection by healthcare professionals: a systematic review of the available English and French tools and their validation. *Eur Geriatr Med.* 6 de junio de 2023;14(4):773-87.
30. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in Relation to the Accumulation of Deficits. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 1 de julio de 2007;62(7):722-7.
31. Dent E, Kowal P, Hoogendijk EO. Frailty measurement in research and clinical practice: A review. *European Journal of Internal Medicine.* junio de 2016;31:3-10.
32. Orme JG, Reis J, Herz EJ. Factorial and discriminant validity of the center for epidemiological studies depression (CES-D) scale. *J Clin Psychol.* enero de 1986;42(1):28-33.
33. Taylor HL, Jacobs DR, Schucker B, Knudsen J, Leon AS, Debacker G. A questionnaire for the assessment of leisure time physical activities. *Journal of Chronic Diseases.* enero de 1978;31(12):741-55.
34. Szewieczek J, Bieniek J, Wilczyński K. Fried frailty phenotype assessment components as applied to geriatric inpatients. *CIA.* abril de 2016;453.
35. Lee H, Lee E, Jang IY. Frailty and Comprehensive Geriatric Assessment. *J Korean Med Sci.* 2020;35(3):e16.
36. Sanchis J, Ruiz V, Sastre C, Bonanad C, Ruescas A, Fernández-Cisnal A, et al. Frailty Tools for Assessment of Long-term Prognosis After Acute Coronary Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes.* diciembre de 2020;4(6):642-8.
37. He D, Li J, Li Y, Zhu J, Zhou T, Xu Y, et al. Frailty is associated with the progression of prediabetes to diabetes and elevated risks of cardiovascular disease and all-cause mortality in individuals with prediabetes and diabetes: Evidence from two prospective cohorts. *Diabetes Research and Clinical Practice.* diciembre de 2022;194:110145.
38. Liu X, Tou NX, Gao Q, Gwee X, Wee SL, Ng TP. Frailty and risk of cardiovascular disease and mortality. Mogi M, editor. *PLoS ONE.* 19 de septiembre de 2022;17(9):e0272527.

39. Kelly SG, Wu K, Tassiopoulos K, Erlandson KM, Koletar SL, Palella FJ. Frailty Is an Independent Risk Factor for Mortality, Cardiovascular Disease, Bone Disease, and Diabetes Among Aging Adults With Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Diseases*. 27 de septiembre de 2019;69(8):1370-6.
40. Sanchis J, Núñez E, Ruiz V, Bonanad C, Fernández J, Cauli O, et al. Usefulness of Clinical Data and Biomarkers for the Identification of Frailty After Acute Coronary Syndromes. *Canadian Journal of Cardiology*. diciembre de 2015;31(12):1462-8.
41. Cesari M, Gambassi G, Abellan van Kan G, Vellas B. The frailty phenotype and the frailty index: different instruments for different purposes. *Age and Ageing*. 1 de enero de 2014;43(1):10-2.
42. Pilotto A, Addante F, Franceschi M, Leandro G, Rengo G, D'Ambrosio P, et al. Multidimensional Prognostic Index Based on a Comprehensive Geriatric Assessment Predicts Short-Term Mortality in Older Patients With Heart Failure. *Circ: Heart Failure*. enero de 2010;3(1):14-20.
43. Krishnan M, Beck S, Havelock W, Eeles E, Hubbard RE, Johansen A. Predicting outcome after hip fracture: using a frailty index to integrate comprehensive geriatric assessment results. *Age and Ageing*. enero de 2014;43(1):122-6.
44. Aguayo GA, Donneau AF, Vaillant MT, Schritz A, Franco OH, Stranges S, et al. Agreement Between 35 Published Frailty Scores in the General Population. *American Journal of Epidemiology*. 15 de agosto de 2017;186(4):420-34.
45. Kinsella, K.; Phillips, D. *Global Aging: The Challenge of Success*. Population Reference Bureau; Washington, DC: 2005. Population Bulletin 60, no.1.
46. Atkins JL, Delgado J, Pilling LC, Bowman K, Masoli JAH, Kuchel GA, et al. Impact of Low Cardiovascular Risk Profiles on Geriatric Outcomes: Evidence From 421,000 Participants in Two Cohorts. *The Journals of Gerontology: Series A*. 15 de febrero de 2019;74(3):350-7.
47. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-Reactive Protein and Other Markers of Inflammation in the Prediction of Cardiovascular Disease in Women. *N Engl J Med*. 23 de marzo de 2000;342(12):836-43.

48. Yang EY, Nambi V, Tang Z, Virani SS, Boerwinkle E, Hoogeveen RC, et al. Clinical Implications of JUPITER (Justification for the Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) in a U.S. Population. *Journal of the American College of Cardiology*. diciembre de 2009;54(25):2388-95.
49. Quach J, Theou O, Godin J, Rockwood K, Kehler DS. The impact of cardiovascular health and frailty on mortality for males and females across the life course. *BMC Med*. 11 de noviembre de 2022;20(1):394.
50. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, Maurer MS, Green P, Allen LA, et al. Frailty Assessment in the Cardiovascular Care of Older Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. marzo de 2014;63(8):747-62.
51. Cappe M, Laterre PF, Dechamps M. Preoperative frailty screening, assessment and management. *Current Opinion in Anaesthesiology*. febrero de 2023;36(1):83-8.
52. Wleklik M, Denfeld Q, Lisiak M, Czapla M, Kałużna-Oleksy M, Uchmanowicz I. Frailty Syndrome in Older Adults with Cardiovascular Diseases-What Do We Know and What Requires Further Research? *IJERPH*. 16 de febrero de 2022;19(4):2234.
53. Kim TN, Choi KM. Sarcopenia: Definition, Epidemiology, and Pathophysiology. *J Bone Metab*. 2013;20(1):1.
54. Fugate Woods N, LaCroix AZ, Gray SL, Aragaki A, Cochrane BB, Brunner RL, et al. Frailty: Emergence and Consequences in Women Aged 65 and Older in the Women's Health Initiative Observational Study: CONSEQUENCES AND PREDICTORS OF FRAILITY IN WHI WOMEN. *Journal of the American Geriatrics Society*. agosto de 2005;53(8):1321-30.
55. Ijaz N, Buta B, Xue QL, Mohess DT, Bushan A, Tran H, et al. Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease. *Journal of the American College of Cardiology*. febrero de 2022;79(5):482-503.
56. Xu X lan, Jiang L shun, Wu C si, Pan L ya, Lou Z qi, Peng C ting, et al. The role of fibrosis index FIB-4 in predicting liver fibrosis stage and clinical prognosis: A diagnostic or screening tool? *Journal of the Formosan Medical Association*. febrero de 2022;121(2):454-66.

57. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology*. diciembre de 2021;161(6):1887-1895.e4.
58. Andersson C, Naylor M, Tsao CW, Levy D, Vasan RS. Framingham Heart Study. *Journal of the American College of Cardiology*. junio de 2021;77(21):2680-92.
59. Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *American Journal of Kidney Diseases*. noviembre de 2021;78(5):736-49.
60. Luo X, Li F, Xu W, Hong K, Yang T, Chen J, et al. Machine learning-based genetic diagnosis models for hereditary hearing loss by the GJB2, SLC26A4 and MT-RNR1 variants. *eBioMedicine*. julio de 2021;69:103322.
61. Cui R, Wang Y, Li Y, Li Y. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. *CMAR*. marzo de 2019;Volume 11:2545-51.
62. Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cárdenas E, Sánchez-Avila F, Vargas-Vorácková F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Ann Hepatol*. 2008 Oct-Dec;7(4):350-7. PMID: 19034235.
63. Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. 2023 Mar 13. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 31194448.
64. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. *Gut*. mayo de 2022;71(5):1006-19.
65. Peng Y, Qi X, Guo X. Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Medicine*. febrero de 2016;95(8):e2877.
66. Gonçalves RSDSA, Maciel ÁCC, Rolland Y, Vellas B, De Souto Barreto P. Frailty biomarkers under the perspective of geroscience: A narrative review. *Ageing Research Reviews*. noviembre de 2022;81:101737.

67. Salvioli S, Basile MS, Bencivenga L, Carrino S, Conte M, Damanti S, et al. Biomarkers of aging in frailty and age-associated disorders: State of the art and future perspective. *Ageing Research Reviews*. noviembre de 2023;91:102044.
68. Conte M, Giuliani C, Chiariello A, Iannuzzi V, Franceschi C, Salvioli S. GDF15, an emerging key player in human aging. *Ageing Research Reviews*. marzo de 2022;75:101569.
69. Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, Sastre C, Ruescas A, Díaz M, et al. Growth differentiation factor 15 and geriatric conditions in acute coronary syndrome. *International Journal of Cardiology*. septiembre de 2019;290:15-20.
70. Bencivenga L, Strumia M, Rolland Y, Martinez L, Cestac P, Guyonnet S, et al. Biomarkers of mitochondrial dysfunction and inflammaging in older adults and blood pressure variability. *GeroScience*. abril de 2023;45(2):797-809.
71. Merchant RA, Chan YH, Duque G. GDF-15 Is Associated with Poor Physical Function in Prefrail Older Adults with Diabetes. Bencivenga L, editor. *Journal of Diabetes Research*. 28 de abril de 2023;2023:1-10.
72. Arauna D, García F, Rodríguez-Mañas L, Marrugat J, Sáez C, Alarcón M, et al. Older adults with frailty syndrome present an altered platelet function and an increased level of circulating oxidative stress and mitochondrial dysfunction biomarker GDF-15. *Free Radical Biology and Medicine*. marzo de 2020;149:64-71.
73. Alcazar J, Frandsen U, Prokhorova T, Kamper RS, Haddock B, Aagaard P, et al. Changes in systemic GDF15 across the adult lifespan and their impact on maximal muscle power: the Copenhagen Sarcopenia Study. *J cachexia sarcopenia muscle*. diciembre de 2021;12(6):1418-27.
74. Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-Differentiation Factor-15 Is a Robust, Independent Predictor of 11-Year Mortality Risk in Community-Dwelling Older Adults: The Rancho Bernardo Study. *Circulation*. 17 de mayo de 2011;123(19):2101-10.
75. Soysal P, Arik F, Smith L, Jackson SE, Isik AT. Inflammation, Frailty and Cardiovascular Disease. En: Veronese N, editor. *Frailty and Cardiovascular Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020

- [citado 18 de septiembre de 2023]. p. 55-64. (Advances in Experimental Medicine and Biology; vol. 1216). Disponible en: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-33330-0_7
76. Haybar H, Shahrabi S, Rezaeeyan H, Shirzad R, Saki N. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Toxicol.* febrero de 2019;19(1):13-22.
 77. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol.* septiembre de 2018;15(9):505-22.
 78. Justice JN, Gregory H, Tchkonja T, LeBrasseur NK, Kirkland JL, Kritchevsky SB, et al. Cellular Senescence Biomarker p16INK4a+ Cell Burden in Thigh Adipose is Associated With Poor Physical Function in Older Women. *The Journals of Gerontology: Series A.* 14 de junio de 2018;73(7):939-45.
 79. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, Hirsch CH, Kop WJ, Tracy R, et al. Associations of Subclinical Cardiovascular Disease With Frailty. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 1 de marzo de 2001;56(3):M158-66.
 80. Walston J. Frailty and Activation of the Inflammation and Coagulation Systems With and Without Clinical Comorbidities Results From the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 11 de noviembre de 2002;162(20):2333.
 81. Puts MTE, Visser M, Twisk JWR, Deeg DJH, Lips P. Endocrine and inflammatory markers as predictors of frailty. *Clin Endocrinol.* octubre de 2005;63(4):403-11.
 82. Reiner AP, Aragaki AK, Gray SL, Wactawski-Wende J, Cauley JA, Cochrane BB, et al. Inflammation and Thrombosis Biomarkers and Incident Frailty in Postmenopausal Women. *The American Journal of Medicine.* octubre de 2009;122(10):947-54.
 83. Piggott DA, Varadhan R, Mehta SH, Brown TT, Li H, Walston JD, et al. Frailty, Inflammation, and Mortality Among Persons Aging With HIV Infection and Injection Drug Use. *GERONA.* diciembre de 2015;70(12):1542-7.

84. Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH, Lennon LT, Cryer J, Papacosta AO, et al. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart*. 15 de abril de 2015;101(8):616-22.
85. Wilkinson TJ, Miksza J, Zaccardi F, Lawson C, Nixon AC, Young HML, et al. Associations between frailty trajectories and cardiovascular, renal, and mortality outcomes in chronic kidney disease. *J cachexia sarcopenia muscle*. octubre de 2022;13(5):2426-35.
86. Lee HJ, Son YJ. Prevalence and Associated Factors of Frailty and Mortality in Patients with End-Stage Renal Disease Undergoing Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJERPH*. 27 de marzo de 2021;18(7):3471.
87. McAdams-DeMarco M, Chu NM, Segev DL. Differences Between Cystatin C- and Creatinine-Based Estimated GFR—Early Evidence of a Clinical Marker for Frailty. *American Journal of Kidney Diseases*. diciembre de 2020;76(6):752-3.
88. Charkiewicz M, Wojszel ZB, Kasiukiewicz A, Magnuszewski L, Wojszel A. Association of Chronic Heart Failure with Frailty, Malnutrition, and Sarcopenia Parameters in Older Patients—A Cross-Sectional Study in a Geriatric Ward. *JCM*. 16 de marzo de 2023;12(6):2305.
89. Chen L, Li X, Lv Y, Tan X, Zhong VW, Rong S, et al. Physical frailty, adherence to ideal cardiovascular health and risk of cardiovascular disease: a prospective cohort study. *Age and Ageing*. 8 de enero de 2023;52(1):afac311.
90. Noike R, Amano H, Hirano S, Tsubono M, Kojima Y, Oka Y, et al. Combined assessment of frailty and nutritional status can be a prognostic indicator after percutaneous coronary intervention. *Heart Vessels*. marzo de 2023;38(3):332-9.
91. Sun M, Wang L, Wang X, Tong L, Fang J, Wang Y, et al. Interaction between sleep quality and dietary inflammation on frailty: NHANES 2005-2008. *Food Funct*. 2023;14(2):1003-10.
92. Picca A, Coelho-Junior HJ, Calvani R, Marzetti E, Vetrano DL. Biomarkers shared by frailty and sarcopenia in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*. enero de 2022;73:101530.

93. Hou Y ge, Feng S mei, Wang S mei, Zhao Y jie, Yan L. The construction and validation of a frailty risk prediction model for older adults with lung cancer: A cross-sectional study. *European Journal of Oncology Nursing*. junio de 2023;64:102316.
94. Xu L, Zhang J, Shen S, Liu Z, Zeng X, Yang Y, et al. Clinical Frailty Scale and Biomarkers for Assessing Frailty in Elder Inpatients in China. *J Nutr Health Aging*. enero de 2021;25(1):77-83.
95. Semmarath W, Seesen M, Yodkeeree S, Sapbamrer R, Ayood P, Malasao R, et al. The Association between Frailty Indicators and Blood-Based Biomarkers in Early-Old Community Dwellers of Thailand. *IJERPH*. 17 de septiembre de 2019;16(18):3457.
96. Ruan Y, Guo Y, Kowal P, Lu Y, Liu C, Sun S, et al. Association between anemia and frailty in 13,175 community-dwelling adults aged 50 years and older in China. *BMC Geriatr*. diciembre de 2019;19(1):327.
97. Lee CT, Chen MZ, Yip CYC, Yap ES, Lee SY, Merchant RA. Prevalence of Anemia and Its Association with Frailty, Physical Function and Cognition in Community-Dwelling Older Adults: Findings from the HOPE Study. *J Nutr Health Aging*. mayo de 2021;25(5):679-87.
98. Cheng Z, He D, Li J, Wu Q, Liu Z, Zhu Y. C-reactive protein and white blood cell are associated with frailty progression: a longitudinal study. *Immun Ageing*. diciembre de 2022;19(1):29.
99. Fernández-Garrido J, Navarro-Martínez R, Buigues-González C, Martínez-Martínez M, Ruiz-Ros V, Cauli O. The value of neutrophil and lymphocyte count in frail older women. *Experimental Gerontology*. junio de 2014;54:35-41.
100. Kamwa V, Welch C, Hassan-Smith ZK. The endocrinology of sarcopenia and frailty. *Minerva Endocrinol* [Internet]. enero de 2022 [citado 20 de septiembre de 2023];46(4). Disponible en: <https://www.minervamedica.it/index2.php?show=R07Y2021N04A0453>
101. Le NP, Varadhan R, Fried LP, Cappola AR. Cortisol and Dehydroepiandrosterone Response to Adrenocorticotrophic Hormone and Frailty in Older Women. Newman A, editor. *The Journals of Gerontology: Series A*. 30 de abril de 2021;76(5):901-5.

102. Jia X, Sun C, Tang O, Gorlov I, Nambi V, Virani SS, et al. Plasma Dehydroepiandrosterone Sulfate and Cardiovascular Disease Risk in Older Men and Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de diciembre de 2020;105(12):e4304-27.
103. Assar ME, Laosa O, Rodríguez Mañas L. Diabetes and frailty. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. enero de 2019;22(1):52-7.
104. Clegg A, Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. septiembre de 2018;6(9):743-52.
105. Sinclair AJ, Abdelhafiz AH. Multimorbidity, Frailty and Diabetes in Older People-Identifying Interrelationships and Outcomes. *JPM*. 16 de noviembre de 2022;12(11):1911.
106. Galvani M, Ottani F, Oltrona L, Ardissino D, Gensini GF, Maggioni AP, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide on Admission Has Prognostic Value Across the Whole Spectrum of Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 13 de julio de 2004;110(2):128-34.
107. Wallen T, Landahl S, Hedner T, Nakao K, Saito Y. Brain natriuretic peptide predicts mortality in the elderly. *Heart*. 1 de marzo de 1997;77(3):264-7.
108. Ueda R, Yokouchi M, Suzuki T, Otomo E, Katagiri T. Prognostic value of high plasma brain natriuretic peptide concentrations in very elderly persons. *The American Journal of Medicine*. marzo de 2003;114(4):266-70.
109. Romeo FJ, Seropian IM, Chiabrando JG, Raleigh JV, Smietniansky M, Cal M, et al. Additive prognostic value of carbohydrate antigen-125 over frailty in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Cathet Cardio Intervent [Internet]*. febrero de 2021 [citado 21 de septiembre de 2023];97(2). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccd.29067>
110. Yalta K, Yilmaz A, Turgut OO, Erselcan T, Yilmaz MB, Karadas F, et al. Evaluation of tumor markers CA-125 and CEA in acute myocardial infarction. *Adv Therapy*. noviembre de 2006;23(6):1052-9.
111. Falcão F, Oliveira F, Cantarelli F, Cantarelli R, Brito Júnior P, Lemos H, et al. Carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 3 de julio de 2020;10(1):11016.

112. Turner G, Clegg A. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age and Ageing*. noviembre de 2014;43(6):744-7.
113. Singh M, Alexander K, Roger VL, Rihal CS, Whitson HE, Lerman A, et al. Frailty and Its Potential Relevance to Cardiovascular Care. *Mayo Clinic Proceedings*. octubre de 2008;83(10):1146-53.
114. Payette H, Coulombe C, Boutier V, Gray-Donald K. Nutrition risk factors for institutionalization in a free-living functionally dependent elderly population. *Journal of Clinical Epidemiology*. junio de 2000;53(6):579-87.
115. Hajek A, Bock JO, Saum KU, Matschinger H, Brenner H, Holleczeck B, et al. Frailty and healthcare costs—longitudinal results of a prospective cohort study. *Age and Ageing*. 1 de marzo de 2018;47(2):233-41.
116. García-Blas S, Bonanad C, Fernández-Cisnal A, Sastre-Arbona C, Ruescas-Nicolau MA, González D'Gregorio J, et al. Frailty Scales for Prognosis Assessment of Older Adult Patients after Acute Myocardial Infarction. *JCM*. 21 de septiembre de 2021;10(18):4278.
117. Cesari M, Prince M, Thiagarajan JA, De Carvalho IA, Bernabei R, Chan P, et al. Frailty: An Emerging Public Health Priority. *Journal of the American Medical Directors Association*. marzo de 2016;17(3):188-92.
118. Sanchis J, Sastre C, Ruescas A, Ruiz V, Valero E, Bonanad C, et al. Randomized Comparison of Exercise Intervention Versus Usual Care in Older Adult Patients with Frailty After Acute Myocardial Infarction. *Am J Med*. marzo de 2021;134(3):383-390.e2.
119. Sobejano Tornos Isabel, Moreno Iribas Conchi, Viñes Rueda José Javier, Grijalba Uche Ana María, Amézqueta Goñi Carlos, Serrano Martínez Manuel. Estudio poblacional de actividad física en tiempo libre. *Gac Sanit [Internet]*. 2009.
120. Stevens PE. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 4 de junio de 2013;158(11):825.

121. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y (Lucy), Castro AF, Feldman HI, et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. *Ann Intern Med.* 5 de mayo de 2009;150(9):604.
122. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International.* octubre de 2021;100(4):S1-276.
 - 122a. Xu W, Cai Y, Liu H, Fan L, Wu C. Frailty as a predictor of all-cause mortality and readmission in older patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr.* 2020 Jun;132(11-12):301-309. doi:10.1007/s00508-020-01650-9. PMID: 32342196.
123. Clyde, Merlise (2023) BAS: Bayesian Variable Selection and Model Averaging using Bayesian Adaptive Sampling, R package version 1.7.1.
124. Stef van Buuren, Karin Groothuis-Oudshoorn (2011). mice: Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *Journal of Statistical Software*, 45(3), 1-67. DOI 10.18637/jss.v045.i03.
125. 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.* marzo de 2001;56(3):M146-156.
126. Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, et al. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews.* noviembre de 2016;31:1-8.
127. Abeywickrama HM, Uchiyama M, Sumiyoshi T, Okuda A, Koyama Y. The role of zinc on nutritional status, sarcopenia, and frailty in older adults: a scoping review. *Nutrition Reviews.* 10 de junio de 2024;82(7):988-1011.
128. Ruiz Budría J, del Castillo Díez E, García Claver A. Aportación del laboratorio clínico a la valoración de la desnutrición hospitalaria. En: *Curso de Formación Continuada; 2023; SEQC.*
129. Plays M, Müller S, Rodriguez R. Chemistry and biology of ferritin. *Metallomics.* 12 de mayo de 2021;13(5):mfab021.
130. Núñez J, Sastre C, D'Ascoli G, Ruiz V, Bonanad C, Miñana G, et al. Relation of Low Lymphocyte Count to Frailty and its Usefulness as a Prognostic Biomarker in Patients >65 Years of Age With Acute Coronary Syndrome. *The American Journal of Cardiology.* abril de 2020;125(7):1033-8.

131. Von Kanel R, Dimsdale JE, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Patterson TL, Mausbach BT, et al. Effect of Alzheimer Caregiving Stress and Age on Frailty Markers Interleukin-6, C-Reactive Protein, and D-Dimer. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 de septiembre de 2006;61(9):963-9.
132. Barbarawi M, Kheiri B, Zayed Y, Barbarawi O, Dhillon H, Swaid B, et al. Vitamin D Supplementation and Cardiovascular Disease Risks in More Than 83 000 Individuals in 21 Randomized Clinical Trials: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 1 de agosto de 2019;4(8):765.
133. Bodí V, Núñez J, Sanchis J, Llàcer À, Fàcil L, Chorro FJ. Why does C-reactive protein increase in non-ST elevation acute coronary syndromes? *International Journal of Cardiology*. diciembre de 2003;92(2-3):129-35.
134. Beleigoli AM, Boersma E, Diniz M de FH, Vidigal PG, Lima-Costa MF, Ribeiro AL. C-Reactive Protein and B-Type Natriuretic Peptide Yield Either a Non-Significant or a Modest Incremental Value to Traditional Risk Factors in Predicting Long-Term Overall Mortality in Older Adults. Kiechl S, editor. *PLoS ONE*. 25 de septiembre de 2013;8(9):e75809.
135. Jylha M, Paavilainen P, Lehtimäki T, Goebeler S, Karhunen PJ, Hervonen A, et al. Interleukin-1 Receptor Antagonist, Interleukin-6, and C-Reactive Protein as Predictors of Mortality in Nonagenarians: The Vitality 90+ Study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 1 de septiembre de 2007;62(9):1016-21.
136. Baylis D, Bartlett DB, Syddall HE, Ntani G, Gale CR, Cooper C, et al. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *AGE*. junio de 2013;35(3):963-71.
137. Porubsky VL, Goldberg AP, Rampadarath AK, Nickerson DP, Karr JR, Sauro HM. Best Practices for Making Reproducible Biochemical Models. *Cell Systems*. agosto de 2020;11(2):109-20.
138. Checa López M. Utilidad de los instrumentos de valoración de la fragilidad en medios no geriátricos [tesis doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid; 2017.

139. O'Caoimh R, Costello M, Small C, Spooner L, Flannery A, O'Reilly L, et al. Comparison of Frailty Screening Instruments in the Emergency Department. *IJERPH*. 27 de septiembre de 2019;16(19):3626.
140. McGuaran, J.; Alcock, M.; O'Donovan, M.; Moloney, E.; Walsh, C.; O'Hea, A.; Hayes, M.; O'Connor, K.; O'Caoimh, R. Comparison of the variable indicative of placement risk to short frailty screens in the emergency department. *Eur. Geriatr. Med.* 2020, 11, 1-309.
141. Moloney E, O'Donovan MR, Sezgin D, Flanagan E, McGrath K, Timmons S, et al. Diagnostic Accuracy of Frailty Screening Instruments Validated for Use among Older Adults Attending Emergency Departments: A Systematic Review and Meta-Analysis. *IJERPH*. 3 de julio de 2023;20(13):6280.
142. Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Ray KK, Gobin R, Saleheen D, et al. B-Type Natriuretic Peptides and Cardiovascular Risk: Systematic Review and Meta-Analysis of 40 Prospective Studies. *Circulation*. diciembre de 2009;120(22):2177-87.
143. Geng Z, Huang L, Song M, Song Y. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: A meta-analysis. *Sci Rep*. 30 de enero de 2017;7(1):41504.
144. Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, Lazo M, Agarwal SK, Nambi V, et al. N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide and Heart Failure Risk Among Individuals With and Without Obesity: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 16 de febrero de 2016;133(7):631-8.
145. Bibbins-Domingo K, Gupta R, Na B, Wu AHB, Schiller NB, Whooley MA. N-Terminal Fragment of the Prohormone Brain-Type Natriuretic Peptide (NT-proBNP), Cardiovascular Events, and Mortality in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *JAMA*. 10 de enero de 2007;297(2):169.
146. Willeit P, Kaptoge S, Welsh P, Butterworth AS, Chowdhury R, Spackman SA, et al. Natriuretic peptides and integrated risk assessment for cardiovascular disease: an individual-participant-data meta-analysis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. octubre de 2016;4(10):840-9.

147. De La Espriella R, Núñez-Marín G, Codina P, Núñez J, Bayés-Genís A. Biomarkers to Improve Decision-making in Acute Heart Failure. *Card Fail Rev.* 25 de octubre de 2023;9:e13.
148. Echouffo-Tcheugui JB, Zhang S, Daya N, McEvoy JW, Tang O, Juraschek SP, et al. NT-proBNP and All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Adults: A Prospective Cohort Study. *JAHA.* 6 de junio de 2023;12(11):e029110.
149. Salah K, Kok WE, Eurlings LW, Bettencourt P, Pimenta JM, Metra M, et al. A novel discharge risk model for patients hospitalised for acute decompensated heart failure incorporating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels: a European collaboration on Acute decompensated Heart Failure: ÉLAN-HF Score. *Heart.* 15 de enero de 2014;100(2):115-25.
150. Núñez J, Núñez E, Bayés-Genís A, Fonarow GC, Miñana G, Bodí V, et al. Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care.* diciembre de 2017;6(8):685-96.
151. Troughton R, Michael Felker G, Januzzi JL. Natriuretic peptide-guided heart failure management. *European Heart Journal.* 1 de enero de 2014;35(1):16-24.
152. Aguilar-Iglesias L, Merino-Merino A, Sanchez-Corral E, Garcia-Sanchez MJ, Santos-Sanchez I, Saez-Maleta R, et al. Differences According to Age in the Diagnostic Performance of Cardiac Biomarkers to Predict Frailty in Patients with Acute Heart Failure. *Biomolecules.* 2 de febrero de 2022;12(2):245.
153. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, Tallon E, O'Connell E, Dawkins I, et al. Natriuretic Peptide-Based Screening and Collaborative Care for Heart Failure: The STOP-HF Randomized Trial. *JAMA.* 3 de julio de 2013;310(1):66.
154. Ledwidge MT, O'Connell E, Gallagher J, Tilson L, James S, Voon V, et al. Cost-effectiveness of natriuretic peptide-based screening and collaborative care: a report from the STOP-HF (St Vincent's Screening TO Prevent Heart Failure) study. *European J of Heart Fail.* julio de 2015;17(7):672-9.

155. Sarnak MJ, Tighiouart H, Manjunath G, MacLeod B, Griffith J, Salem D, et al. Anemia as a risk factor for cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities (aric) study. *Journal of the American College of Cardiology*. julio de 2002;40(1):27-33.
156. Zhang H, Wei X, Chen X, Sun X. Mortality from all-cause and cause-specific in the elderly: Joint implications of anemia and frailty. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. diciembre de 2023;115:105213.
157. Esquinas-Requena JL, García-Nogueras I, Hernández-Zegarra P, Atienzar-Núñez P, Sánchez-Jurado PM, Abizanda P. Anemia y fragilidad en ancianos españoles. Estudio FRADEA. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. mayo de 2021;56(3):129-35.
158. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and mortality in end-stage renal disease. *American Journal of Kidney Diseases*. julio de 1996;28(1):53-61.
159. Al-Ahmad A, Rand WM, Manjunath G, Konstam MA, Salem DN, Levey AS, et al. Reduced kidney function and anemia as risk factors for mortality in patients with left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. octubre de 2001;38(4):955-62.
160. Gilbert T, Neuburger J, Kraindler J, Keeble E, Smith P, Ariti C, et al. Development and validation of a Hospital Frailty Risk Score focusing on older people in acute care settings using electronic hospital records: an observational study. *The Lancet*. mayo de 2018;391(10132):1775-82.
161. Menéndez González L. Cribado, prevalencia y factores asociados de Fragilidad en personas mayores de 70 años que viven en la comunidad [tesis doctoral]. Castellón: Programa de doctorado de Ciencias de la Salud, Universidad Jaume; 2021.

PUBLICACIONES RELACIONADAS

8. PUBLICACIONES RELACIONADAS

Los resultados de este trabajo se derivan de un análisis exhaustivo respecto a la publicación citada a continuación.

PozoA,RodríguezE,Calderón JM,CarrataláA,Sanchis J.Predictive Biochemical Model of Frailty and Mortality After Acute Myocardial Infarction. Am J Cardiol. 2023;205:283-289. doi:10.1016/j.amjcard.2023.07.146 (Apartado Anexo 5).

En la presente tesis doctoral se han implementado mejoras en la metodología estadística para aumentar la precisión de los datos reportados en el pasado 2023.

Capítulo 9

ANEXOS

9. ANEXOS

A.1. Componentes de la versión abreviada de la escala del Centro de Estudios Epidemiológicos en adultos

Ítem	Respuestas y puntualización asignada			
	Nunca	A veces	Muchas veces	Siempre
Me molestaron cosas que usualmente no me molestan	1	2	3	4
Tuve dificultad para concentrarme en lo que hacía	1	2	3	4
Me sentí deprimido(a)	1	2	3	4
Me sentí nervioso(a)	1	2	3	4
Me sentí solo(a)	1	2	3	4
Disfruté la vida	4	3	2	1
Sentí que no le caigo bien a la gente	1	2	3	4

A.2. Cuestionario de Minnesota

Instrucciones para los entrevistadores que utilicen la adaptación española del Cuestionario de Actividad Física durante el Tiempo Libre de Minnesota

La valoración de la actividad física como componente del Fenotipo de Fragilidad de Fried se ha llevado a cabo mediante la adaptación española del Cuestionario de Actividad Física durante el Tiempo Libre de Minnesota. Este instrumento permite estimar de forma estructurada la actividad física habitual del participante durante distintos periodos retrospectivos.

Instrucciones para el entrevistador:

El entrevistador debe solicitar al participante que marque con una cruz todas aquellas actividades que haya realizado al menos una vez en el último año. A continuación, se explora cada actividad seleccionada para cuantificar su frecuencia y duración. El proceso se realiza siguiendo un orden cronológico:

1. Última semana
2. Último mes
3. Último trimestre
4. Último año

Ejemplo de formulación:

«Para facilitar el recuerdo, comenzaremos por la última semana. ¿Cuántos días ha paseado? ¿Cuánto tiempo de media cada día? ¿Cuántos días ha nadado en el mar?...».

En caso de que una actividad esté marcada pero no haya sido realizada durante la última semana, se tranquilizará al participante:

«No se preocupe, ya la valoraremos más adelante; ahora solo estamos anotando las actividades realizadas la última semana».

Observaciones específicas sobre las actividades:

- El entrevistador debe conocer con precisión las definiciones de cada actividad del cuestionario. No es necesario explicarlas salvo que el participante lo solicite.
- Si el participante ha indicado actividad física en casa, en gimnasio o en club deportivo, se deberán detallar las actividades concretas realizadas.
- Algunas actividades tienen **restricciones específicas** (e.g., correr, andar campo a través, ciclismo). El entrevistador debe asegurarse de que se cumplen según las definiciones establecidas en el manual del cuestionario.

Criterios de estandarización temporal:

Para uniformar el cálculo de la actividad física, se aplican las siguientes equivalencias:

- 1 mes = 4 semanas
- 1 año = 48 semanas
- 1 año = 240 días laborables
- 1 mes = 22 días laborables
- 1 año = 100 días de fin de semana

Se establecen también **tiempos estándar** para determinadas actividades:

Actividad	Tiempo estándar
Subir escaleras	0,5 minutos por piso
Esquí acuático (1 vuelta)	5 minutos
Billar (1 partida)	10 minutos
Tenis individual (1 set)	20 minutos
Tenis dobles (1 set)	15 minutos
Golf (9 hoyos)	90 minutos

Actividad	Unidad reportada por el paciente	Tiempo asignado por unidad
Subir escaleras	Número de pisos	0,5 minutos por piso
Esquí acuático	Número de vueltas	5 minutos por vuelta
Billar	Número de partidas	10 minutos por partida
Tenis individual	Número de sets	20 minutos por set
Tenis dobles	Número de sets	15 minutos por set
Golf	Número de vueltas de 9 hoyos	90 minutos por vuelta

LISTADO DE ACTIVIDADES FISICAS CON SU CODIGO DE INTENSIDAD			
ACTIVIDAD FISICA	METS	ACTIVIDAD FISICA	METS
1 Pasear	3.5	34 Balonvolea	4.0
2 Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa o durante el periodo de descanso en el trabajo	4.0	35 Tenis de mesa	4.0
3 Andar (llevando el carrito de la compra)	3.5	36 Tenis individual	8.0
4 Andar (llevando bolsas de la compra)	5.5	37 Tenis dobles	6.0
5 Subir escaleras	8.0	38 Badminton	7.0
6 Andar campo a traves (excursiones)	6.0	39 Baloncesto (sin jugar partido)	6.0
7 Excursiones con mochila	7.0	40 Baloncesto (jugando un partido)	8.0
8 Escalar montañas	8.0	41 Baloncesto (actuando de árbitro)	7.0
9 Ir en bicicleta al trabajo o pasear	4.0	42 Smash	12.0
10 Bailar	4.5	43 Futbol	10.0
11 Aerobic o ballet	6.0	44 Golf (llevando el carrito)	3.5
12 Jugar con los niños (corriendo, saltando,...)	4.5	45 Golf (andando y llevando los palos)	5.5
13 Hacer ejercicio en casa	4.5	46 Balonmano	10.0
14 Hacer ejercicio en un gimnasio	6.0	47 Petanca	3.0
15 Caminar deprisa	4.5	48 Artes marciales	10.0
16 Trotar ("Jogging")	6.0	49 Motociclismo	4.0
17 Correr 8-11 km/h	10.0	50 Ciclismo de carretera o montaña	9.0
18 Correr 12-16 km/h	15.0	51 Cortar el césped con máquina	4.5
19 Levantar pesas	6.0	52 Cortar el césped manualmente	6.0
20 Esquí acuático	6.0	53 Limpiar y arreglar el jardín	4.5
21 Surf	6.0	54 Cavar el huerto	5.0
22 Navegar a vela	3.0	55 Quitar nieve con pala	6.0
23 Ir en canoa o remar (por distracción)	3.5	56 Trabajos de carpinteria dentro del taller	3.0
24 Ir en canoa o remar (en competición)	12.0	57 Trabajos de carpinteria (exterior).	6.0
25 Hacer un viaje en canoa	4.0	58 Pintar dentro de casa (incluye empapelar)	4.5
26 Nadar (más de 150 metros en piscina)	6.0	59 Pintar fuera de casa	5.0
27 Nadar en el mar	6.0	60 Limpiar la casa	3.5
28 Bucear	5.0	61 Mover muebles	6.0
29 Esquiar	7.0	62 Tiro con pistola	2.5
30 Esquí de fondo	8.0	63 Tiro con arco	3.5
31 Patinar (ruedas o hielo)	7.0	64 Pescar en la orilla del mar	3.5
32 Montar a caballo	5.0	65 Pescar con botas altas dentro del río	6.0
33 Jugar a los bolos	3.0	66 Caza menor	5.0
		67 Caza mayor	6.0

ENCUESTA DE ACTIVIDAD FISICA EN EL TIEMPO LIBRE DE MINNESOTA

Nombre

Apellidos

Identificador

ULTIMA SEMANA

Código de Actividad Física	Dias de práctica última semana	Minutos de práctica/día

ULTIMO MES

Código de Actividad Física	Dias de práctica último mes	Minutos de práctica/día

ENCUESTA DE ACTIVIDAD FISICA EN EL TIEMPO LIBRE DE MINNESOTA

Nombre

Apellidos

Identificador

ULTIMO TRIMESTRE

Código de Actividad Física	Dias de práctica último trimestre	Minutos de práctica/día

ULTIMO AÑO

Código de Actividad Física	Dias de práctica último año	Minutos de práctica/día

195

Número y porcentaje de pacientes que refieren realizar alguna de las actividades recogidas en el CAFM, al menos una vez a la semana (n=40 pacientes), y agrupación y reducción de ítems para diseñar el VREM

Ítems CAFM	n	%	Ítems VREM
1. Pasear	19	47,5	1.Caminar
2. Andar de casa al trabajo y del trabajo a casa	3	7,5	
54. Cavar el huerto	3	7,5	2. Trabajar en el huerto
6. Andar campo a través	0	0,0	3. Hacer deporte o bailar
7. Excursiones con mochila	0	0,0	
8. Escalar montañas	0	0,0	
9. Ir en bicicleta al trabajo	1	2,5	
10. Bailar	0	0,0	
11. Aeróbic o ballet	0	0,0	
13. Hacer ejercicio en casa	3	7,5	
14. Hacer ejercicio en un gimnasio	5	12,5	
15. Caminar deprisa	7	17,5	
16. Trotar (Jogging)	0	0,0	
17. Correr 8-11 km/h	0	0,0	
18. Correr 12-16 km/h	0	0,0	
19. Levantar pesas	0	0,0	
20. Esquí acuático	0	0,0	
21. Surf	0	0,0	
22. Navegar a vela	0	0,0	
23. Ir en canoa o remar (por distracción)	0	0,0	
24. Ir en canoa o remar (en competición)	0	0,0	
25. Hacer un viaje en canoa	0	0,0	
26. Nadar (más de 150 metros en piscina)	1	2,5	
27. Nadar en el mar	0	0,0	
28. Bucear	0	0,0	
29. Esquiar	0	0,0	
30. Esquí de fondo	0	0,0	
31. Patinar (ruedas o hielo)	0	0,0	
32. Montar a caballo	0	0,0	

Items CAFM	n	%	Items VREM
33. Jugar a bolos	0	0,0	
34. Balonvolea	0	0,0	
35. Tenis de mesa	0	0,0	
36. Tenis individual	0	0,0	
37. Tenis dobles	0	0,0	
38. Bádminton	0	0,0	
39. Baloncesto (sin jugar partido)	0	0,0	
40. Baloncesto (jugando un partido)	0	0,0	
41. Baloncesto (actuando de árbitro)	0	0,0	
42. Squash	0	0,0	
43. Fútbol	0	0,0	
44. Golf (llevando el carrito)	1	2,5	
45. Golf (andando y llevando los palos)	1	2,5	
46. Balonmano	0	0,0	
47. Petanca	0	0,0	
48. Artes marciales	0	0,0	
49. Motocicleta	0	0,0	
50. Ciclismo de carretera o montaña	0	0,0	
62. Tiro con pistola	0	0,0	
63. Tiro con arco	0	0,0	
64. Pesca en la orilla del mar	0	0,0	
65. Pesca con botas altas dentro del río	0	0,0	
66. Caza menor	0	0,0	
67. Caza mayor (ciervos, osos,...)	0	0,0	
5. Subir escaleras	26	65,0	4. Subir escaleras
3. Andar (llevando carrito de la compra)	3	7,5	5. Ir a comprar a pie
4. Andar (llevando bolsas de la compra)	11	27,5	
60. Limpiar la casa	12	30,0	6. Limpiar la casa
12. Jugar con los niños (corriendo, saltando...)	1	2,5	Ítems excluidos
51. Cortar el césped con máquina	0	0,0	
52. Cortar el césped manualmente	0	0,0	
53. Limpiar y arreglar el jardín	2	5,0	
55. Quitar nieve con pala	0	0,0	
56. Trabajos de carpintería(exterior)	0	0,0	
57. Trabajos de carpintería(interior)	0	0,0	
58. Pintar dentro de casa	0	0,0	
58. Pintar fuera de casa	0	0,0	
61. Mover muebles	0	0,0	

A.3. Cohorte 1: Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014 Nov;168(5):784-91. doi:10.1016/j.ahj.2014.07.022. PMID: 25440808.



Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome

Juan Sanchis, MD,^a Clara Bonanad, MD,^a Vicente Ruiz, PhD,^b Julio Fernández, PhD,^b Sergio García-Blas, MD,^a Luis Mainar, MD,^a Silvia Ventura, MD,^a Enrique Rodríguez-Borja, MD,^c Francisco J. Chorro, MD,^a Carlos Hermenegildo, MD,^d Vicente Bertomeu-González, MD,^c Eduardo Núñez, MD,^a and Julio Núñez, MD^a
Valencia and Alicante, Spain

Background Geriatric conditions may predict outcomes beyond age and standard risk factors. Our aim was to investigate a wide spectrum of geriatric conditions in survivors after an acute coronary syndrome.

Methods A total of 342 patients older than 65 years were included. At hospital discharge, 5 geriatric conditions were evaluated: frailty (Fried and Green scores), physical disability (Barthel index), instrumental disability (Lawton-Brody scale), cognitive impairment (Pfeiffer questionnaire), and comorbidity (Charlson and simple comorbidity indexes). The outcomes were postdischarge mortality and the composite of death/myocardial infarction during a 30-month median follow-up.

Results Seventy-four (22%) patients died and 105 (31%) suffered from the composite end point. Through univariable analysis, all individual geriatric indexes were associated with outcomes, mainly mortality. Of all of them, frailty using the Green score had the strongest discriminative accuracy (area under the receiver operating characteristic curve 0.76 for mortality). After full adjustment including clinical and geriatric data, the Green score was the only independent predictive geriatric condition (per point; mortality: hazard ratio 1.25, 95% CI 1.15-1.36, $P = .0001$; composite end point: hazard ratio 1.16, 95% CI 1.09-1.24, $P = .0001$). A Green score ≥ 5 points was the strongest mortality predictor. The addition of the Green score to the clinical model improved discrimination (area under the receiver operating characteristic curve 0.823 vs 0.846) and significantly reclassified mortality risk (net reclassification improvement 26.3, 95% CI 1.4-43.5; integrated discrimination improvement 4.0, 95% CI 0.8-9.0). The incremental predictive information was even greater over the GRACE score.

Conclusions Frailty captures most of the prognostic information provided by geriatric conditions after acute coronary syndromes. The Green score performed better than the other geriatric indexes. (Am Heart J 2014;168:784-791.e2.)

Risk stratification after acute coronary syndromes is of paramount importance in order to plan medical care and improve prognosis of the most vulnerable population. Several risk scores have been proposed.¹⁻³ Patient age is a constant variable included in all the scores. However, functional status beyond age, also defined as geriatric conditions, is not usually considered.

The age of the patients admitted with acute coronary syndrome is increasing, and it is not a negligible

proportion of them who have geriatric conditions such as disability, frailty, comorbidity, and cognitive impairment.^{4,5} Some data on the prognosis impact of the geriatric conditions in cardiovascular medicine exist,⁶ but there is little information in the setting of acute coronary syndromes.⁷ Furthermore, the full spectrum of the geriatric conditions and the individual weight of each of them has not been previously investigated.

In this study, frailty, physical disability, instrumental disability, cognitive impairment, and comorbidity were measured in elderly patients hospitalized with an acute coronary syndrome. The aim was to elucidate the independent contribution of each to prognosis after hospital discharge.

Methods

Study design

This is a prospective single-center cohort study including 342 consecutive patients (from October 1,

From the ^aDepartment of Cardiology, Hospital Clínico Universitario, School of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain, ^bNursing School, University of Valencia, Valencia, Spain, ^cDepartment of Clinical Biochemistry, Hospital Clínico Universitario, Valencia, Spain, ^dDepartment of Physiology, University of Valencia, Valencia, Spain, and ^eDepartment of Cardiology, Hospital San Juan, Alicante, Spain.

Disclosures: No conflicts of interest.

Submitted March 3, 2014; accepted July 18, 2014.

Reprint requests: Juan Sanchis, MD, Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario, Blasco Ibáñez 17, 46010-Valencia, Spain.

E-mail: sanchis_juafor@va.es

0002-8703

© 2014 Elsevier Inc. All rights reserved.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2014.07.022>

2010, to February 1, 2012) older than 65 years hospitalized for an acute coronary syndrome who survived the hospitalization period and in whom geriatric conditions were assessed at discharge. The diagnosis of acute coronary syndrome was established by the chief concern of acute chest pain and any of the following criteria: (1) ST-segment elevation in the initial electrocardiogram suggestive of acute myocardial infarction, prompting reperfusion therapy, and confirmed with troponin elevation in the subsequent blood tests; (2) troponin elevation in the absence of ST-segment elevation, leading to the diagnosis of non-ST-segment elevation acute myocardial infarction; and (3) normal troponin with any of the following criteria of acute ischemia leading to unstable angina diagnosis: (a) ST-segment depression (>0.5 mm) or T-wave inversion (>2 mm) in the initial or subsequent electrocardiograms, (b) positive noninvasive stress test result (either exercise test or cardiac magnetic resonance with dipyridamole), and (c) significant stenosis in the coronary angiogram. Exclusion criteria were prior known heart disease other than coronary artery disease (such as heart valve disease or cardiomyopathy) as well as indication of coronary surgery during the index hospitalization because the assessment of the geriatric conditions was timed at discharge, so the surgical procedure would confound their assessment. A total of 29 patients were excluded because of planned coronary surgery before discharge. The study was reviewed and approved by the Ethics Committee of the Hospital Clínico Universitario of Valencia.

Patient management

Management was at the judgment of the attending physician and according to current guidelines. In brief, patients with chest pain, ST-segment elevation, and <12 -hour delay since pain onset received reperfusion therapy (fibrinolysis or primary coronary angioplasty). In the remaining patients, invasive management was recommended within the first 72 hours. An echocardiogram was performed before discharge in order to measure left ventricular ejection fraction (LVEF). Treatment at discharge was according to guidelines.

Data collection

A large amount of clinical and management data was collected (Table I). The GRACE scores for 6-month mortality and for 6-month death or myocardial infarction were calculated.^{1,2} At the day of hospital discharge, 5 geriatric conditions were evaluated: (1) frailty, using the Fried and Green scores^{8,9}; to this effect, the parameters evaluated were unintentional weight loss, physical activity, walk time, grip strength, exhaustion, and serum albumin; (2) physical disability using the Barthel index¹⁰; (3) instrumental disability using the Lawton-Brody scale¹¹; (4) cognitive impairment using the Pfeiffer questionnaire¹²; and (5) comorbidity condition, using the

Table I. Baseline patient characteristics and management (n = 342)

Patient characteristics	N (%)
Age (y), mean $\pm$ SD	77 $\pm$ 7
Male	196 (57)
Smoking	34 (9)
Hypertension	283 (83)
Hypercholesterolemia	210 (61)
Diabetes	144 (42)
Prior myocardial infarction	119 (35)
Prior coronary angioplasty	66 (18)
Prior coronary surgery	27 (7)
Prior stroke	44 (12)
Peripheral artery disease	33 (9)
Prior antiplatelet treatment	172 (50)
Admission systolic blood pressure (mm Hg), mean $\pm$ SD	142 $\pm$ 33
Admission diastolic blood pressure (mm Hg), mean $\pm$ SD	74 $\pm$ 16
Admission heart rate (beats/min), mean $\pm$ SD	82 $\pm$ 22
Killip ≥ 2 at admission	101 (30)
ST-segment elevation	72 (20)
ST-segment depression	112 (33)
Troponin elevation	314 (92)
Hemoglobin at admission (g/dL), mean $\pm$ SD	12.5 $\pm$ 1.8
White blood cell count at admission (cells/mL), mean $\pm$ SD	8723 $\pm$ 2946
Glomerular filtration rate at admission (mL/min per 1.73 m ²), mean $\pm$ SD	52 $\pm$ 14
LVEF at discharge (%), mean $\pm$ SD	54 $\pm$ 13
GRACE score for 6-mo mortality (points), mean $\pm$ SD	137 $\pm$ 25
GRACE score for 6-mo death or myocardial infarction, mean $\pm$ SD	187 $\pm$ 38
Geriatric conditions	
Frailty: Fried score ≥ 3 points	118 (34)
Frailty: Green score ≥ 5 points	163 (48)
Physical disability: Barthel index <100 points	85 (24)
Instrumental disability: Lawton-Brody ≥ 4 points	104 (30)
Cognitive impairment: Pfeiffer ≥ 4	42 (11)
Comorbidity: Charlson index ≥ 4	42 (11)
Comorbidity: Simple index ≥ 3	77 (22)
Management	
Coronary angiogram	275 (80)
Aspirin at discharge	305 (89)
Clopidogrel at discharge	256 (75)
β -Blockers at discharge	297 (87)
Statins at discharge	321 (94)
ACE inhibitors of ARA-II at discharge	293 (86)

Values are n (%), unless otherwise indicated.

Abbreviations: ACE, Angiotensin-converting enzyme; ARA-II, angiotensin receptor II antagonists.

Charlson, and the simple comorbidity indexes.^{13,14}

Geriatric conditions were assessed by 2 nurses trained for this purpose using predefined standard instruments. Table II describes the instruments used to assess frailty, whereas the instruments for evaluation of the other geriatric conditions are shown in the Appendix.

End points

The primary end point was postdischarge all-cause mortality, and the secondary end point was the

Table II. Frailty assessment

			Points
Fried score⁸ (0-5 points)			
Weight loss	Self-reported unintentional weight loss of >4.5 kg in the preceding year	1	
Physical activity	Minnesota Leisure Time Activity questionnaire. Men <383 kcal/wk, women <270 kcal/wk	1	
Walk time	Time to walk 4.57 m: ≥ 7 s for height ≤ 173 cm in men or ≤ 159 cm in women, ≥ 6 s for height >173 cm in men or >159 cm in women	1	
Grip strength	Lowest 20% (by sex, body mass index) using a hand-held isometric dynamometer (kg)	1	
Exhaustion	Self-reported based on 2 questions from the Center for Epidemiological Studies–Depression scale: "I felt that everything I did was an effort" and "I could not get going," with answers graded from 0 to 3. If 2 or 3 = exhaustion	1	
Green score⁹ (0-12 points)			
Serum albumin	Quartiles (g/dL): ≤ 3.49 , 3.50-3.69, 3.70-3.99, ≥ 4.0		0-3 in descending order
Physical activity	Katz ADLs (activities of daily living survey, 6 activities)		0 = independence, 3 = need for assistance with any of the 6 ADLs
Gait speed	Dividing 4.57 m by time to walk this distance (m/s). Quartiles: ≤ 0.57 , 0.58-0.67, 0.68-0.89, ≥ 0.9		0-3 in descending order
Grip strength	Sex based quartiles (kg): women: ≤ 7.2 , 7.3-11.3, 11.4-15.6, ≥ 15.7 ; men: ≤ 18.9 , 19-25.6, 25.7-30.5, ≥ 30.6		0-3 in descending order

composite of death or readmission for nonfatal acute myocardial infarction (defined by acute chest pain with troponin elevation). The follow-period was considered to start at discharge. Information on the end points was collected in the outpatients' department. In patients who did not return to the outpatients' department, the information was obtained by establishing contact with the patient, his general physician, or the regional registry on mortality. Cardiac death was considered if attributed to cardiac cause or of unknown origin. Acute myocardial infarction was adjudicated in the case of readmission by angina or other equivalent symptoms at criterion of the treating physician, along with troponin elevation. The median follow-up time was 25 months (25th-75th interquartile intervals 31-72 months). Follow-up for alive patients was 30 months (25th-75th interquartile intervals 25-34 months).

Statistical analysis

Continuous data are presented as mean $\pm$ SD and were compared using the unpaired *t* test. Categorical variables are expressed as the absolute values and percentages and were compared using the χ^2 test. The univariable relation between each geriatric condition and the end points was analyzed with the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).

A basic clinical predictive model was calculated for each outcome. Indeed, clinical (age, sex, smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, prior myocardial infarction, prior coronary angiography, prior coronary surgery, prior stroke, peripheral artery disease, prior use of antiplatelet drugs or statins), hemodynamic (admission systolic and diastolic blood pressure, heart rate, and Killip grade), electrocardiogram (ST-segment elevation, ST-segment depression, any ST-segment devi-

ation, T-wave inversion, atrial fibrillation at admission), laboratory (troponin elevation, admission hemoglobin, white blood cell count, and glomerular filtration rate), LVEF, and invasive management data were tested for significance in an univariable setting. Only those variables that were significant at 5% were introduced in a multivariable Cox regression (backward conditional method) to build the basic clinical model. Next, each of the 5 geriatric conditions (ie, frailty, cognitive impairment, physical disability, instrumental disability, and comorbidity) was separately introduced into the clinical model in order to analyze the independent association of each one with the outcomes. Finally, those geriatric conditions that proved to be independently associated were added to the clinical model to build the final predictive model (backward conditional method). Hazard ratios (HRs) and their 95% CIs were estimated.

Because frailty measured with the Green score was the strongest predictor, we estimated its adjusted survival probabilities by using a parametric proportional hazard regression (Royston-Parmar models).¹⁵ The Green score was dichotomized (≥ 5 points) according to the best cutoff from the quartile distribution for mortality. We proceeded to calculate the incremental information added of a Green score ≥ 5 points over the clinical model and over the GRACE score, using the following measures: (1) calibration metrics (Hosmer-Lemeshow test), (2) increment in the AUC, (3) net reclassification improvement (NRI), and (4) integrated discrimination improvement (IDI) index.¹⁶ Net reclassification improvement requires a previous definition of the risk categories. We used quartiles for the risk of death ($<6\%$, 6%-13.8%, 13.9%-32%, $>32\%$) and for the risk of death or myocardial infarction ($<13.4\%$, 13.4%-25.6%, 25.7%-41.6%, $>41.6\%$), respectively.

Table III. Univariable and multivariable analysis of each geriatric condition for the outcomes

Geriatric condition (points)	Univariable AUC		Multivariable HR (95% CI)	
	Death	Death/AMI	Death	Death/AMI
Comorbidity				
Charlson	0.733	0.718	1.19 (1.02-1.39)	1.17 (1.0-1.37)
SCI	0.746	0.717	ns	ns
Frailty				
Green	0.762	0.688	1.25 (1.15-1.36)	1.15 (1.07-1.23)
Fried	0.714	0.681	ns	ns
Cognitive impairment				
Pfeiffer	0.611	0.560	1.19 (1.08-1.32)	1.12 (1.01-1.23)
Physical disability				
Barthel	0.662	0.610	ns	ns
Instrumental disability				
Lawton-Brody	0.666	0.600	ns	ns

Abbreviations: AMI, Acute myocardial infarction; SCI, simple comorbidity index; ns, not significant. The adjusting clinical model included clinical, hemodynamic, electrocardiogram, laboratory, LVEF, and invasive management data. Each geriatric condition (i.e. comorbidity, frailty, cognitive impairment, physical disability, and instrumental disability) was separately introduced into the clinical model.

Statistical analysis was performed using SPSS version 18.0 software (SPSS, Inc, Chicago, IL) and STATA 13.1 (STATACorp, College Station, TX).

This work was supported by grants from Spain's Ministry of Economy and Competitiveness through the Carlos III Health Institute (HERACLES RD12/0042/0010, RD12/0042/0052, and RD12/0042/0068) and FEDER Health Research Fund (FIS PI11/01595, PI12/00467, and PI13/00617). The authors are solely responsible for the design and conduct of this study, all study analyses and drafting and editing of the manuscript, and its final contents.

Results

Baseline patient characteristics

Table I shows the baseline patient characteristics and management. Mean age was 77 ± 7 years, and 196 (57%) patients were men. One hundred one (30%) presented with heart failure (Killip ≥ 2) at admission. Troponin elevation was observed in 314 (92%) patients. Seventy-two (21%) patients had ST-segment elevation acute myocardial infarction; 25 of them were treated with primary coronary angioplasty, whereas 24 received fibrinolytic treatment followed by rescue coronary angioplasty in 6. A total of 275 (80%) patients underwent coronary angiography during hospitalization, and 152 (44%) underwent percutaneous coronary intervention. The GRACE scores for 6-month mortality and mortality or myocardial infarction were 137 ± 25 and 187 ± 38 points, respectively.

At discharge, the values of the geriatric conditions were as follows: comorbidity (Charlson index: 1.8 ± 1.4 points and simple comorbidity index: 1.5 ± 1.6 points), frailty (Fried score: 2.0 ± 1 points and Green score: 4.8 ± 3.1 points), cognitive impairment (Pfeiffer questionnaire:

0.8 ± 1.8 errors), physical disability (Barthel index: 94.3 ± 13.5 points), and instrumental disability (Lawton-Brody scale: 5.4 ± 2.2 , points). The proportion of patients showing geriatric conditions, defined as categorical variables, is shown in Table I. In those geriatric conditions with standard defined cutpoints, these cutpoints were selected: Fried score (frail if ≥ 3 points), Barthel index (dependence if <100 points), and Pfeiffer test (cognitive impairment if ≥ 3 errors). The remaining geriatric conditions were dichotomized according to the best cutoff from the quartile distribution for mortality: Green score ≥ 5 points, Lawton-Brody scale ≥ 4 points, Charlson index ≥ 4 points, and simple comorbidity index ≥ 3 points.

During follow-up, 74 (22%) patients died and 41 (12%) had an acute myocardial infarction. A total of 105 (31%) patients died or had a nonfatal myocardial infarction. The number of cardiac deaths was 54 (16%).

Geriatric conditions and outcomes

Table III exhibits the AUC of each geriatric condition for the outcomes. In the univariable analysis, all indexes were associated with outcomes. As a whole, the strongest association was for mortality, with the frailty Green score being the strongest predictor (AUC 0.76). The contribution of each individual geriatric condition was tested after adjusting for the basic clinical model. The independent predictors were the Charlson index in terms of comorbidity, the Green score regarding frailty, and the Pfeiffer questionnaire as indicative of cognitive impairment (Table III). The physical and instrumental disability indexes lacked predictive value.

Tables IV and V show the multivariable models after adding the predictive geriatric parameters (Green score, Charlson index, and Pfeiffer questionnaire) to the basic clinical model. The Green score was the only condition that remained independently associated with outcomes.

Table IV. Multivariable models for mortality

	HR	95% CI	P
Clinical model			
Age (y)	1.04	1.005-1.08	.03
Peripheral artery disease	1.8	1.0-3.41	.05
Killip ≥ 2	2.1	1.3-3.55	.002
Invasive management	0.5	0.3-0.8	.002
Diastolic blood pressure (mm Hg)	0.98	0.96-0.99	.002
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	0.98	0.96-0.99	.001
Ejection fraction (%)	0.96	0.94-0.98	.0001
Clinical model + geriatric conditions			
Invasive management	0.6	0.4-0.9	.03
Diastolic blood pressure (mm Hg)	0.98	0.97-0.99	.002
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	0.97	0.96-0.99	.0001
Ejection fraction (%)	0.95	0.94-0.97	.0001
Green score (points)	1.25	1.15-1.36	.0001

When using dichotomized values, a Green score ≥ 5 points predicted death (HR 3.4, 95% CI 1.8 to 6.2, $P = .0001$) and death/myocardial infarction (HR 1.8, 95% CI 1.2 to 2.8, $P = .008$). **Figure** depicts the adjusted survival probabilities for the continuous and binary Green score on mortality. The association between a Green score ≥ 5 points and mortality was maintained in the subgroups older (HR 3.1, 95% CI 1.4-6.7, $P = .004$) and younger (HR 4.6, 95% CI 1.6-13.6, $P = .006$) than 75 years, and in the subgroups with ST-segment (HR 6.6, 95% CI 1.4-31.2, $P = .02$) and non-ST-segment (HR 2.9, 95% CI 1.5-5.6, $P = .002$) elevation acute coronary syndrome.

Additive information provided by the Green score

Table VI presents the incremental information provided by the Green score over the basic clinical model and over the GRACE score. As a whole, the calibration (Hosmer-Lemeshow test) of the models was adequate. In terms of discrimination, the AUC for mortality and for death or myocardial infarction increased with the addition of the Green score despite the excellent performance of the clinical models. The shift of the AUC was more evident over the GRACE score. Regarding mortality, the addition of a Green score ≥ 5 points significantly improved the NRI and reclassified 26% of the patients using the basic clinical model and 37% using the GRACE score. The increase in the IDI was also significant in both cases. With respect to death or myocardial infarction, the addition of the Green score to the GRACE score improved the IDI and NRI, although the improvement did not reach statistical significance using the basic clinical model.

Frailty indexes

As shown in **Table III**, the Green score evidenced superior discrimination accuracy than the Fried score. Indeed, using the standard definition of frailty with the

Table V. Multivariable models for death or acute myocardial infarction

	HR	95% CI	P
Clinical model			
Prior myocardial infarction	1.8	1.2-2.7	.005
Killip ≥ 2	1.8	1.2-2.7	.006
Invasive management	0.6	0.4-0.9	.01
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	0.98	0.97-0.99	.001
Ejection fraction (%)	0.98	0.97-0.99	.004
Clinical model + geriatric conditions			
Prior myocardial infarction	1.9	1.3-2.8	.002
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	0.98	0.97-0.99	.001
Ejection fraction (%)	0.98	0.96-0.99	.001
Green score (points)	1.16	1.09-1.24	.0001

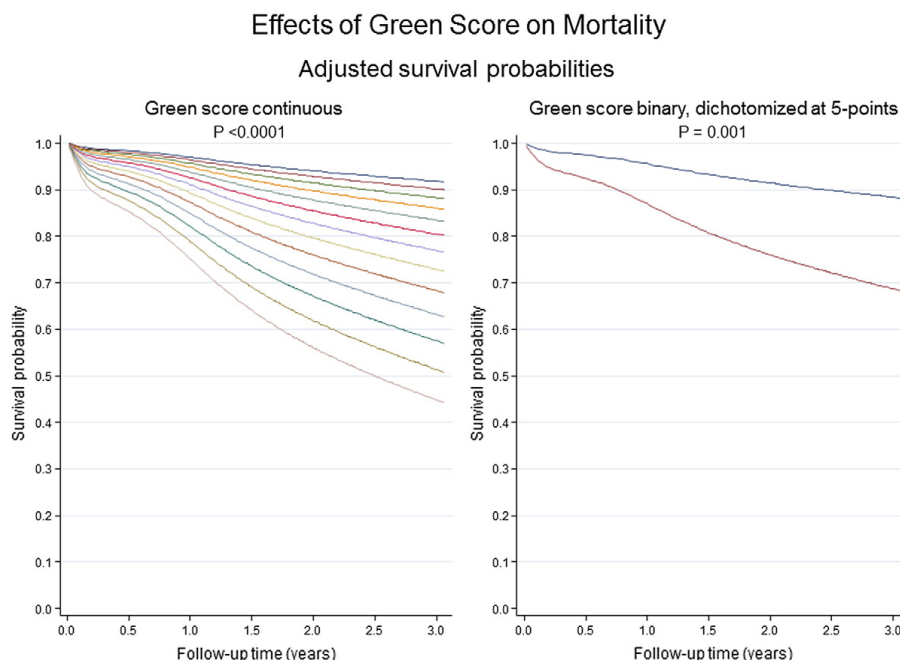
Fried score (≥ 3 points), this was not predictive of mortality ($P = .4$) after adjusting for the Green score. The predictive power of the 4 components of the Green score was as follows: gait speed (HR 1.7, 95% CI 1.3-2.3, $P = .0001$), albumin (HR 1.4, 95% CI 1.1-1.8, $P = .007$), grip strength (HR 1.4, 95% CI 1.1-1.7, $P = .02$), and physical activity (HR 1.2, 95% CI 1.0-1.4, $P = .1$).

Discussion

The present study investigated the prognostic value of 5 geriatric conditions (frailty, physical disability, instrumental disability, cognitive impairment, and comorbidity) in elderly patients admitted with an acute coronary syndrome. Frailty, cognitive impairment and comorbidity were associated with worse long-term prognosis, particularly all-cause mortality, after adjusting for clinical data. Of all of them, frailty assessed with the Green score was the independent predictor. It improved the discrimination and significantly reclassified the mortality risk. The prognostic information added by the Green score was most remarkable over the GRACE score, but also significant over a robust clinical predictive model derived from the study population. In light of these results, frailty assessment should be incorporated into the risk stratification armamentarium in elderly patients with acute coronary syndrome.

The predictive power of the clinical model built in this study is in line with that of other studies on acute coronary syndromes, like the GRACE derivation cohort.^{1,2} It was more robust for death than for the composite of death or myocardial infarction. The discriminative performance of the GRACE score was modest in our population. Several explanations come to our mind. First, the study included only patients older than 65 years. Second, the Grace score was designed to evaluate the risk at 6 months; with longer follow-up, which is our case, we may expect some degradation of its predictive ability, which lead to a reduced c statistics. The poorer predictive capacity of the GRACE score left

Figure



Adjusted survival probabilities for the continuous and binary Green score on mortality. A Green score ≥ 5 points was a powerful predictor of death (HR 3.4, 95% CI 1.8 to 6.2, $P = .0001$).

room for a greater weight of the prognostic information added by the Green score to the GRACE score.

Frailty and cardiovascular disease

Frailty can be defined as a physiologic state of decrease resistance to stressors that results from decreased physiologic reserves of multiple systems and causes vulnerability to adverse outcomes.⁴ Within cardiovascular diseases, frailty status has been associated with not only their prevalence¹⁷ but also the risk of mortality in chronic heart disease,¹⁸ acute coronary syndromes,⁷ after percutaneous coronary intervention,¹⁹ transcatheter aortic valve replacement,⁹ and cardiac surgery.²⁰ The Fried score is the most often used for the evaluation of frailty, including 5 items such as unintentional weight loss, self-reported exhaustion, weakness according to the grip strength response, slow walking speed, and low physical activity.⁸ Of the Fried items, gait speed appears to be the strongest predictor of mortality.^{20–22}

Recently, Green et al⁹ used a modification of the Fried score in patients subjected to transcatheter aortic valve replacement. Unintentional weight loss, self-reported exhaustion, and

low physical activity were substituted for more objective parameters such as serum albumin and physical disability (Katz index). In the present study, we have used both the Fried and Green scores, and the performance of the latter was superior. The Green score requires a blood test for albumin determination, whereas other frailty scores only used questionnaires. Nevertheless, the albumin test is easily available, may avoid some questionnaires, and provides important predictive information according to our results. On the other hand, evaluation of the Green score at discharge in old patients requires a nurse's team devoted to this purpose and trained with the gait speed, hand grip, and Katz tests. It can be argued how practical it is to perform all of these assessments on inpatients outside a research setting, given how quickly they are discharged after an acute coronary syndrome. However, our results suggest that frailty status provides valuable prognostic information.

Frailty and other geriatric conditions

Frailty, cognitive impairment, comorbidity, physical disability, and instrumental disability constitute the main geriatric conditions. The prognostic implications of each of

Table VI. Modification of the predictive models after adding the Green score to the clinical model and to the GRACE score

Mortality		
	Clinical model	Clinical model + Green ≥ 5
Hosmer-Lemeshow	0.753	0.124
AUC	0.823	0.846
IDI (95% CI)		4.0 (0.8-9.0)
Risk category, NRI (95% CI)		26.3 (1.4-43.5)
	GRACE	GRACE + Green ≥ 5
Hosmer-Lemeshow	0.450	0.381
AUC	0.726	0.776
IDI (95% CI)		6.8 (2.5-13.0)
Risk category NRI (95% CI)		50.5 (11.1-82.8)
Death/AMI		
	Clinical model	Clinical model + Green ≥ 5
Hosmer-Lemeshow	0.626	0.588
AUC	0.748	0.756
IDI (95% CI)		1.6 (-0.1-5.9)
Risk category NRI (95% CI)		8.0 (-4.2-36.4)
	GRACE	GRACE + Green ≥ 5
Hosmer-Lemeshow	0.467	0.676
AUC	0.602	0.644
IDI (95% CI)		5.0 (1.6-10.5)
Risk category NRI (95% CI)		39.2 (1.2-67.8)

Abbreviation: AMI, Acute myocardial infarction.

them have been investigated in a variety of medical scenarios and all predicted an adverse outcome in the elderly.^{5,7,9,14,19,23-26} We have analyzed these conditions in the setting of acute coronary syndrome. Although frailty, cognitive impairment, and comorbidity separately demonstrated predictive value, frailty was the only independent predictor. Conceivably, frailty status captures some of the properties of other geriatric conditions. Indeed, physical disability is one of the items of the Green score. Likewise, other items like malnutrition, gait speed, and grip strength are strongly influenced by the cognitive status and the presence of comorbidities.

The geriatric conditions were mainly associated with mortality, suggesting their relationship with a global increased vulnerability more than with the atherosclerosis disease itself. After adjusting for frailty, age did not predict mortality. This highlights the differences between chronologic and biologic ages. Therefore, frailty should be considered before age for risk stratification in the elderly.

Limitations

This study has some limitations. (1) Our findings represent a single-center experience, and therefore, their generalizability cannot be proved. Although the prognostic impact of frailty status is widely accepted, the best tool for its characterization remains to be investigated. In this sense, our results suggest that the Green score performs well after an acute coronary syndrome. (2) Assessment of geriatric conditions at discharge is a limitation. Acute illness can impact aging assessments, such that disease acuity may

contribute as well as prior aging health status; therefore, we cannot eliminate this potential confounding. (3) Geriatric conditions can wax and wane (eg, cognitive impairment can worsen during acute hospitalization), and this study contains no longitudinal data on geriatric impairments. (4) Surgical patients were excluded from the study sample.

Conclusions

Geriatric conditions are strong predictors of worse outcome, mainly mortality, after acute coronary syndrome. Frailty captures most of the prognostic information. Among the frailty indexes, the Green score performed better than the Fried score. Medical care should deal with well-known risk factors in acute coronary syndromes, but also with geriatric conditions, frailty in particular.

Acknowledgements

The authors thank Gemma Romero for her work performing the tests for the evaluation of the geriatric conditions.

References

1. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *J Am Med Assoc* 2004;291:2727-33.
2. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006;333:1091-4.
3. Antman E, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. A method for prognostication and therapeutic decision making. *J Am Med Assoc* 2000;284:835-42.
4. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol Med Sci* 2004;59:255-63.
5. Chaudhry SI, Wang Y, Gill Th, et al. Geriatric conditions and subsequent mortality in older patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:309-16.
6. Singh M, Alexander K, Roger V, et al. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1146-53.
7. Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:2397-404.
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol Med Sci* 2001;56:M146-56.
9. Green Ph, Woglom AE, Genereux Ph, 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. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:974-81.
10. Mahoney FI, Barthel D. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:56-61.

11. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969;9:179-86.
12. Erkinjuntti T, Sulkava R, Wikström J, et al. Short portable mental status questionnaire as a screening test for dementia and delirium among the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1987;35:412-6.
13. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
14. Sanchis J, Núñez J, Bodi V, et al. Influence of comorbidities on one-year outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2011;86:291-6.
15. Royston P, Parmar MK. Flexible parametric proportional-hazards and proportional-odds models for censored survival data, with application to prognostic modelling and estimation of treatment effects. *Stat Med* 2002;21:2175-97.
16. Steyerberg EW, Van Calster B, Pencina MJ. Performance measures for prediction models and markers: evaluation of predictions and classifications. *Rev Esp Cardiol* 2011;64:788-94.
17. Newman AB, Gottdiener JS, McBurnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol Med Sci* 2001;56:M158-66.
18. Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1616-21.
19. Singh M, Rihal Ch S, Lennon RJ, et al. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:496-502.
20. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin J-F, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668-76.
21. Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *J Am Med Assoc* 2006;295:2018-26.
22. Purser JL, Kuchibhatla MN, Fillenbaum GG, et al. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *JAGS* 2006;54:1674-81.
23. Graham M, Galbraith D, O'Neill D, et al. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol* 2013;1610-5.
24. Núñez J, Núñez E, Fácila L, et al. Prognostic value of charlson comorbidity index at 30 days and 1 year after acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol* 2004;57:842-9.
25. O'Donnell M, Teo K, Gao P, et al. Cognitive impairment and risk of cardiovascular events and mortality. *Eur Heart J* 2012;33:1777-86.
26. Carro A, Bastianen R, Kaski JC. Cardiovascular disease in the elderly: comment. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:196-200.

Appendix

Instruments to assess geriatric conditions other than frailty

Supplementary Table. Physical disability: Barthel index,¹⁰ number of points

	With Help	Independent
1. Feeding (if food needs to be cut up = help)	5	10
2. Moving from wheelchair to bed and return(includes sitting up in bed)	5-10	15
3. Personal toilet (wash face, comb hair, shave, clean teeth)	0	5
4. Getting on and off toilet (handling clothes,wipe, flush)	5	10
5. Bathing self	0	5
6. Walking on level surface (or if unable towalk, propel wheelchair)	0*	5*
7. Ascend and descend stairs	5	10
8. Dressing (includes tying shoes and fastening fasteners)	5	10
9. Controlling bowels	5	10
10. Controlling bladder	5	10

*Score only if unable to walk.

Instrumental disability: Lawton-Brody index,¹¹ number of points

A. Ability to use telephone

1. Operates telephone on own initiative; looks up and dials numbers (1)
2. Dials a few well-known numbers (1)
3. Answers telephone, but does not dial (1)
4. Does not use telephone at all (0)

B. Shopping

1. Takes care of all shopping needs independently (1)
2. Shops independently for small purchases (0)
3. Needs to be accompanied on any shopping trip (0)
4. Completely unable to shop (0)

C. Food preparation

1. Plans, prepares, and serves adequate meals independently (1)
2. Prepares adequate meals if supplied with ingredients (0)
3. Heats and serves prepared meals or prepares meals but does not maintain adequate diet (0)
4. Needs to have meals prepared and served (0)

D. Housekeeping

1. Maintains house alone with occasion assistance (heavy work) (1)
2. Performs light daily tasks such as dishwashing, bed making (1)
3. Performs light daily tasks, but cannot maintain acceptable level of cleanliness (1)

4. Needs help with all home maintenance tasks (1)
5. Does not participate in any housekeeping tasks (0)

E. Laundry

1. Does personal laundry completely (1)
2. Launders small items, rinses socks, stockings, etc (1)
3. All laundry must be done by others (0)

F. Mode of transportation

1. Travels independently on public transportation or drives own car (1)
2. Arranges own travel via taxi, but does not otherwise use public transportation (1)
3. Travels on public transportation when assisted or accompanied by another (1)
4. Travel limited to taxi or automobile with assistance of another (0)
5. Does not travel at all (0)

G. Responsibility for own medications

1. Is responsible for taking medication in correct dosages at correct time (1)
2. Takes responsibility if medication is prepared in advance in separate dosages (0)
3. Is not capable of dispensing own medication (0)

H. Ability to handle finances

1. Manages financial matters independently (budgets, writes checks, pays rent and bills, goes to bank); collects and keeps track of income (1)
2. Manages day-to-day purchases, but needs help with banking, major purchases, etc (1)
3. Incapable of handling money (0)

Cognitive impairment: Pfeiffer index,¹² number of errors

1. What is the date today? Correct only when the month, date, and year are all correct.
2. What day of the week is it? Correct only when the day is correct.
3. What is the name of this place? Correct if any of the description of the location is given. "My home," the correct city/town, or the correct name of the hospital/institution are all acceptable.
4. What is your telephone number? Correct when the number can be verified or the subject can repeat the same number at a later time in the interview.
- 4a. What is your street address? Ask only if the subject does not have a telephone.
5. How old are you? Correct when the stated age corresponds to the date of birth.
6. When were you born? Correct only when the month, date, and year are correct.
7. Who is the president of your country now? Requires only the correct last name.

8. Who was president just before him? Requires only the correct last name.
9. What was your mother's maiden name? Needs no verification; it only requires a female first name plus a last name other than the subject's.
10. Subtract 3 from 20 and keep subtracting 3 from each new number, all the way down. The entire series must be performed correctly to be scored as correct. Any error in the series—or an unwillingness to attempt the series—is scored as incorrect.

Comorbidity: Charlson index,¹³ number of points

1 point

Myocardial infarction
Dementia
Peptic ulcer disease
Congestive heart failure
Connective tissue disease
Mild liver disease
Cerebrovascular disease
Diabetes mellitus
Chronic pulmonary disease

Peripheral vascular disease

2 points

Hemiplegia
Leukemia
Any tumor
Diabetes with end-organ damage
Moderate or severe renal disease
Lymphoma

3 points

Moderate or severe liver disease

6 points

Acquired immunodeficiency syndrome Limited cases
Metastatic solid tumor

Comorbidity: Simple comorbidity index,¹⁴ number of points

Prior myocardial infarction (1)

Prior heart failure (2)

Peripheral artery disease (2)

Dementia (2)

Renal failure

Moderate: GFR 20-50 mL/min per 1.73m^2 (1)

Severe: GFR <20 mL/min per 1.73m^2 (2)

A.4. Cohorte 2: Sanchis J, Sastre C, Ruescas A, Ruiz V, Valero E, Bonanad C, García-Blas S, Fernández-Cisnal A, González J, Miñana G, Núñez J. Randomized Comparison of Exercise Intervention Versus Usual Care in Older Adult Patients with Frailty After Acute Myocardial Infarction. *Am J Med.* 2021 Mar;134(3):383-390.e2.

CLINICAL RESEARCH STUDY

THE AMERICAN
JOURNAL of
MEDICINE®

Randomized Comparison of Exercise Intervention Versus Usual Care in Older Adult Patients with Frailty After Acute Myocardial Infarction

Juan Sanchis, MD, PhD,^a Clara Sastre, BS,^a Arantxa Ruescas, PhD,^b Vicente Ruiz, PhD,^a Ernesto Valero, MD,^a Clara Bonanad, MD, PhD,^a Sergio García-Blas, MD,^a Agustín Fernández-Cisnal, MD,^a Jessika González, MD,^a Gema Miñana, MD, PhD,^a Julio Núñez, MD, PhD^a

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universidad de Valencia, CIBERCV, Valencia, Spain;

^bDepartamento de Fisioterapia. Universidad de Valencia, Valencia, Spain.

ABSTRACT

BACKGROUND: Older adult patients with frailty are rarely involved in rehabilitation programs after myocardial infarction. Our aim was to investigate the benefits of exercise intervention in these patients.

METHODS: A total of 150 survivors after acute myocardial infarction, ≥ 70 years and with pre-frailty or frailty (Fried scale ≥ 1 points), were randomized to control ($n = 77$) or intervention ($n = 73$) groups. The intervention consisted of a 3-month exercise program, under physiotherapist supervision, followed by an independent home-based program. The main outcome was frailty (Fried scale) at 3 months and 1 year. Secondary endpoints were clinical events (mortality or any readmission) at 1 year.

RESULTS: Mean age was 80 years (range = 70–96). In the intervention group, 44 (60%) out of 73 patients participated in the program and 23 (32%) completed it. Overall, there was a decrease in the Fried score in the intervention group at 3 months, with no effect at 1 year. However, in the intention-to-treat analysis, such change did not achieve statistical significance ($P = 0.110$). Only treatment comparisons made among the subgroups that participated in ($P = 0.033$) and completed ($P = 0.018$) the program achieved statistical significance. There were no differences in clinical events. Worse Fried score trajectory along follow-up increased mortality risk (hazard ratio [HR] = 2.38, 95% confidence interval [CI] 1.24–4.55, $P = 0.009$).

CONCLUSIONS: Recruitment and retention for a physical program in older adult patients with frailty after myocardial infarction was challenging. Frailty status improved in the subgroup that participated in the program, although this benefit was attenuated after shifting to a home-based program. A better frailty trajectory might influence midterm prognosis. (ClinicalTrials.govNCT02715453).

© 2020 Elsevier Inc. All rights reserved. • *The American Journal of Medicine* (2021) 134:383–390

KEYWORDS: Acute myocardial infarction; Frailty; Rehabilitation

INTRODUCTION

Cardiac rehabilitation programs after acute myocardial infarction have favorable effects on health status. Originally

designed for young patients, their application is increasingly extended to older people.^{1,2} Around 30% of older adult patients hospitalized for acute myocardial infarction fulfill frailty criteria.^{3–7} There is a rational basis for implementing exercise programs in these patients. Muscular weakness, low mobility, sarcopenia, and other frailty-associated conditions might benefit from tailored rehabilitation programs.^{6,7}

Few randomized trials have investigated exercise programs in patients with frailty after acute myocardial infarction. In the HULK trial (Physical activity intervention for elderly patients with reduced physical performance after acute coronary syndrome), the intervention (4-month

Funding: This work was supported by grants from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness through the Carlos III Health Institute: FIS 15/00837 and CIBER-CV 16/11/00420, Madrid, Spain.

Conflicts of Interest: None.

Authorship: All authors had access to the data and a role in writing this manuscript.

Requests for reprints should be addressed to Juan Sanchis, MD, PhD, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, Spain.

E-mail address: sanchis_juafor@gva.es

physical programs) showed some benefits in frailty status at 6 months after acute coronary syndrome.⁸ However, the mid-long-term sustainability of these benefits is a concern.

The present study is a randomized trial involving older adult patients with pre-frailty or frailty after acute myocardial infarction. A 3-month exercise program targeting physical frailty was compared with a control group. The goals were to analyze its impact on frailty status, measured using the Fried score, and on clinical events after myocardial infarction.

METHODS

Study Design

This is a single-center randomized trial in older adult patients with pre-frailty or frailty hospitalized for acute myocardial infarction (ClinicalTrials.gov [NCT02715453](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study?term=NCT02715453)). From January 2016 to August 2018, 150 participants were recruited with the following inclusion criteria: 1) Survivors after acute myocardial infarction (with or without ST-segment elevation); 2) age ≥ 70 years; and 3) pre-frailty (1-2 points) or frailty (≥ 3 points) according to Fried scale.⁹ Exclusion criteria were severe concomitant disease that could hamper participation in the study or cognitive impairment (>3 mistakes in the Pfeiffer test).¹⁰ A total of 268 patients met the inclusion criteria during the study period, of whom 150 consented to participate. The study was reviewed and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the University Hospital Clinic in Valencia, Spain.

On the day before discharge, frailty was evaluated using the Fried scale,⁹ including the following parameters: unintentional weight loss (self-reported loss of >4.5 kg in the preceding year), low physical activity (Minnesota Leisure Time Activity questionnaire), slowness (time to walk 15 feet), weakness (grip strength using a handheld isometric dynamometer), and exhaustion (self-reported, based on 2 questions from the Center for Epidemiological Studies –Depression scale). Each parameter was categorized as 0 or 1 points according to the Fried definitions. Pre-frailty was defined as 1 or 2 points and frailty as ≥ 3 points. In addition, a number of clinical variables were collected (Table 1). Invasive management and revascularization were indicated at the discretion of the attending physicians.

After frailty assessment, patients were randomized to an interventional program on frailty in addition to usual cardiologist's care ($n = 73$) or to a control group comprising only usual cardiologist's care ($n = 77$). Patients were assigned to both treatment groups using a computer-generated randomization scheme to allocate participants on a 1:1 ratio. The

randomization was done via a website, concealing the process from researchers until interventions were assigned.

Physical Exercise Program

Multicomponent training (combination of strength, endurance, coordination, balance, and flexibility) performed 3 times per week for 3 months can improve functional ability in older people with frailty.¹¹ So our exercise program design took all these requirements into account. Center-based programs also benefit from better patient control and safety, and the home-based program after the 3-month center-based program was designed to maintain functional gains.

A baseline assessment was performed at 2 weeks after hospital discharge in the intervention group. Next, participants were referred to a multicomponent exercise program focused on aerobic, resistance, balance, and flexibility training. Patients attended a 60-minute exercise session performed on alternating days, 3 times per week for 12 weeks.

Two experienced physiotherapists delivered and supervised the group circuit exercise class comprising a set of six 1-minute moderate intensity (50%-70% of heart rate reserve) cardiovascular exercises (tasks similar to daily activities, like walking, stepping up and down, etc.), interrupted by 1-minute active recovery breaks (including resistance and balance training). Resistance exercises were performed with elastic bands or dumbbells (0.5-3 kg) for the major muscles of the upper (deltoids, biceps, triceps, and pectoralis) and lower limbs (quadriceps, gluteus muscles, hamstrings, and gastrocnemius muscles). Two sets of 10-12 repetitions of each exercise were performed per session. A perceived exertion rating of 5 (somewhat strong) on the 0-10 Borg scale was used to set intensity and progression. During sessions participants were monitored continuously by a heart rate monitor (Polar FT1, Kempele, Finland). Exercise intensity was tailored to each participant based on results of the baseline assessment and progression achieved during training. Patients missing 1 exercise session were followed up with weekly telephone calls until they returned or stated intention to quit. Reasons for noncompliance were collected.

After completing the intervention, patients were instructed to continue the program at home and were given a booklet detailing the exercises performed during sessions.

Endpoints

The primary endpoint was change in the Fried scale at 3 months and 1 year. Secondary endpoints were clinical

CLINICAL SIGNIFICANCE

- In a randomized trial of an exercise intervention in older adults with pre-frailty and frailty after myocardial infarction, recruitment and retention were challenging.
- The exercise intervention was safe and associated with a directionally favorable effect on frailty status at 3 months, which only reached statistical significance in the subgroup that participated in the program, though the effect had dissipated by 1 year.
- There was no difference between groups in the composite outcome of death or readmission for any cause, but the study was not powered for clinical events.

Table 1 Baseline Patient Characteristics			
	Control (n = 77)	Intervention (n = 73)	P
Age (years)	80.4 ± 5.7	79.6 ± 6.2	0.42
Male	51 (66%)	42 (58%)	0.31
Smoking	14 (18%)	11 (15%)	0.66
Hypertension	65 (84%)	65 (89%)	0.48
Hypercholesterolemia	45 (58%)	28 (38%)	0.02
Diabetes	38 (49%)	29 (40%)	0.25
Prior myocardial infarction	24 (31%)	22 (30%)	1.0
Prior percutaneous coronary intervention	19 (25%)	17 (23%)	0.85
Prior coronary surgery	9 (12%)	4 (5.5%)	0.25
Prior admission for heart failure	5 (6.5%)	4 (5.5%)	1.0
Prior stroke	12 (16%)	7 (10%)	0.33
Peripheral artery disease	8 (10%)	7 (10%)	1.0
Chronic lung disease	16 (21%)	10 (14%)	0.29
Admission systolic blood pressure	139 ± 24	133 ± 26	0.14
Admission heart rate	76 ± 16	78 ± 14	0.65
Admission Killip class ≥2	19 (25%)	13 (18%)	0.33
ST-segment elevation myocardial infarction	15 (20%)	14 (19%)	1.0
Admission atrial fibrillation	16 (21%)	8 (11%)	0.12
Hemoglobin (g/dL)	13.0 ± 2	13.1 ± 1.9	0.50
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	60.6 ± 18.9	57.8 ± 21.4	0.43
Left ventricular ejection fraction (%)	54.0 ± 13	55.0 ± 12	0.55
Coronary angiogram	74 (96%)	69 (95%)	0.71
Revascularization	42 (55%)	45 (62%)	0.41
GRACE score (points)	190 ± 47	195 ± 49	0.50
Fried score (points)	2.8 ± 1.1	2.9 ± 1.2	0.70
Aspirin*	72 (94%)	67 (92%)	0.76
Clopidogrel*	61 (79%)	57 (78%)	1.0
Oral anticoagulants*	16 (21%)	6 (8.3%)	0.04
Statins*	72 (94%)	67 (92%)	0.76
Beta-blockers*	29 (38%)	31 (43%)	0.62
*At discharge			

events at 1 year: all-cause mortality and the composite of mortality with readmission for acute myocardial infarction and readmission for any cause. The follow-up period started at hospital discharge. Three patients were lost to follow-up. We registered endpoint data from hospital files or outpatient department, contacting the patient or the general physician if patients did not return to the hospital or outpatient department.

Sample Size

At the time of study design, there were no previous studies of physical intervention programs in older frail patients after acute myocardial infarction. In a previous study recruiting 241 older frail adults without overt illness, an interventional program significantly improved frailty status at 12 months.¹² As convalescence after acute myocardial infarction presents a different scenario, we planned to recruit at least 200 patients, but owing to slow recruitment the study was finally stopped at 150 patients.

Statistical Analysis

Baseline patient characteristics are reported as means and standard deviations (SDs) for continuous variables and as frequencies (percentages) for categorical variables. Continuous variables were compared among treatment groups with *t*-tests for independent samples. Discrete variables were compared using the χ^2 test.

A linear mixed regression model adjusted for clinical covariates was used for primary endpoint analysis.^{13,14} The interaction between intervention and visits, the baseline value of the Fried score, and in-hospital revascularization were locked into the model. The remaining covariates were selected using an automatic selection procedure by backward elimination. The exit criterion for the variable in the model was *P* = 0.25. The final set of covariates were treatment*visit interaction, in-hospital revascularization, age (years), hypertension, ST-segment elevation myocardial infarction, prior percutaneous coronary intervention, prior stroke, glomerular filtration rate (mL/min/1.73m²), and

baseline values of Fried score. Results are presented as least square means (LSM) with 95% confidence intervals (CIs) and *P* values. The Sidak correction was applied for multiple comparisons.

The effect of treatment on clinical outcomes was evaluated with Kaplan-Meier plots and log-rank test, with joint modeling of longitudinal and survival data for the Fried score effect on all-cause mortality as a longitudinal outcome.

As per protocol, all analyses were designed as intention-to-treat. However, due to dropouts in the intervention group, we made 2 sensitivity analyses for the patient subgroup that participated in the intervention arm (exercise treatment subgroup) and the subgroup that completed the program (complete treatment subgroup).

A 2-sided *P* value <0.05 was considered statistically significant. The Sidak correction was applied for multiple comparisons of the primary endpoint (LSM), being the *P* value significant at 0.025. Analysis were performed with Stata 15.1 (Stata Statistical Software, College Station, Tex, USA).

RESULTS

Characteristics of the Patient Population

The mean age was 80 years (range, 70-96). Table 1 shows baseline characteristics in both study groups, with no differences except hypercholesterolemia rate, superior in the control arm (58% vs 38%, *P* = 0.02). Neither were there differences in the baseline Fried score (points; intervention = 2.9 ± 1.2 ; control = 2.8 ± 1.1 ; *P* = 0.70).

Supplementary Figure 1, available online, shows the patient flowchart. Of 77 patients in the control group, 47 (61%) attended the 3-month and 45 (58%) the 12-month frailty evaluations. In the intervention group, 44 (60%) out of 73 patients took part in the program (exercise treatment subgroup); reasons for dropout were death before starting the program in 1 patient, clinical worsening precluding exercise in 12, and refusal to continue the study in 16. Among 44 patients that exercised, 23 performed the complete program ($\geq 80\%$ of the planned exercises = complete treatment subgroup). Regarding adherence to the home-based program, 14 (61%) out of 23 patients performed at least 150 minutes per week moderate intensity aerobic exercise. The dropout causes were death (*n* = 1) or clinical worsening for cardiac or noncardiac causes (*n* = 8).

There were no major adverse events specifically attributable to the intervention. One participant experienced angina, relieved by interrupting exercise, and another palpitation due to inappropriate sinus tachycardia, which did not impede exercise.

There were no differences between eligible patients who agreed (*n* = 150) compared with refused (*n* = 118) to participate in the trial in terms of age (80.0 ± 5.9 vs 80.2 ± 6.7 years, *P* = 0.77), sex (male, 62% vs 62%, *P* = 1), or frailty status (Fried score ≥ 3 , 58% vs 60%, *P* = 0.80).

Frailty Evolution

At 12 months, the Fried score improved in both the intervention (from 2.82 ± 1.15 to 2.37 ± 1.45 points, *P* = 0.02) and control group (from 2.60 ± 1.11 to 2.04 ± 1.30 points, *P* = 0.008). After multivariable adjustment, the intervention group (intention-to-treat) showed a directionally favorable effect on the Fried score at 3 months, but the difference was not significant (Figure 1). Differences in LSM of the Fried

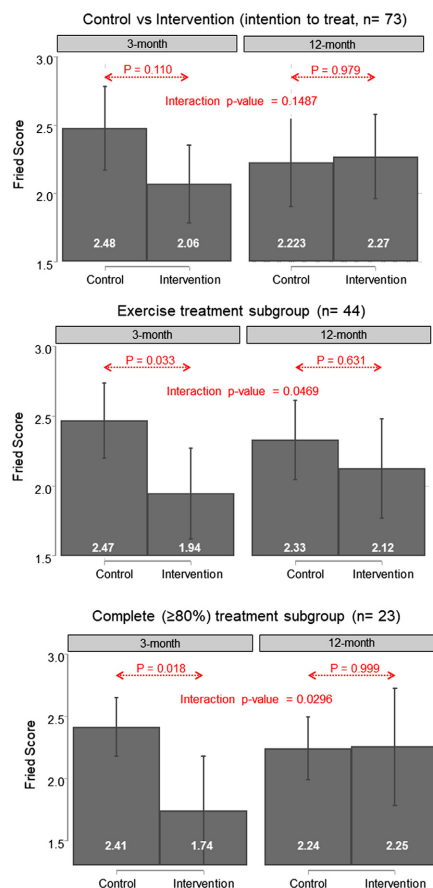


Figure 1 Fried score in the randomization groups and in the sensitive analysis subgroups, at 3 and 12 months. The y-axis represents the least square means values of the Fried score after adjustment by the multivariable model. Model adjusted by the treatment*visit interaction, in-hospital revascularization, age (years), hypertension, ST-segment elevation myocardial infarction, prior percutaneous coronary intervention, prior stroke, glomerular filtration rate (mL/min/1.73m²), and baseline values of Fried score. The Sidak adjustment for multiple comparisons was used.

score between the study groups were -0.410 (95% CI -0.892 to -0.071 , $P = 0.110$) at 3 months and 0.042 (95% CI -0.476 to 0.560 , $P = 0.979$) at 12 months. The interaction P value between the treatment group and date of visit was 0.1487 (Figure 1). The 2 Fried score domains that improved with the exercise program at 3 months were gait speed ($P = 0.0001$) and exhaustion ($P = 0.0001$), while grip strength showed a nonsignificance trend ($P = 0.06$).

Sensitivity analyses of the exercise treatment subgroup ($n = 44$) and complete treatment subgroup ($n = 23$) revealed more robust effects, reaching statistical significance at 3 months (Figure 1). Indeed, treatment*visit time interaction was significant for the exercise treatment subgroup ($P = 0.0469$) and even more so for the complete treatment subgroup ($P = 0.0296$). At 12 months, no significant effect was demonstrated.

Clinical Endpoints

At 1 year, 12 (8%) patients died, 12 (8%) were readmitted for an acute myocardial infarction, and 31 (20.7%) were readmitted for other reasons. Supplementary Table 1, available online, shows the distribution of events between the randomization groups, with no differences in any clinical endpoint (Figures 2 and 3).

Supplementary Figure 2, available online, depicts individual and loess smoothed Fried score trajectories over time according to survival status. Patients who died had higher values in the Fried trajectory over the entire follow-up. Indeed, changes in 1 point on the Fried score along follow-up translated into a 2.3-fold increased risk of mortality (hazard ratio [HR] = 2.38, 95% CI 1.24–4.55, $P = 0.009$).

DISCUSSION

The main findings of the present study were: 1) Implementing physical programs in older patients with pre-frailty or frailty after myocardial infarction is challenging. Around 40% of dropouts occurred due either to clinical deterioration or voluntary refusal. 2) Although frailty status improved as a whole after hospital discharge, the subgroup of patients who did the exercise program had an earlier frailty recovery at 3 months; this recovery, however, was not sustained at 1 year after the 3-month on-site sessions finished. 3) The clinical benefit is uncertain because our study was unpowered for this purpose.

Adherence to the Exercise Program

Patients with frailty and heart disease are not often considered for physical rehabilitation programs.^{2,15} Several factors might account for their exclusion, such as lack of fitness to develop an exercise program, difficulties with transportation to attend the sessions, or a hypothetical lack of benefit due to the poor prognosis conferred by the frailty status itself. Our study confirms that program participation is difficult for these patients because only 60% of the allocated participants actually took part in the program and

32% completed $\geq 80\%$ of the sessions. Causes of dropouts were both clinical worsening and voluntary refusal. In other cohort studies, patients with frailty also frequently failed to complete rehabilitation programs, with a program adherence rate between 58% and 68%.^{15–18}

Frailty as a Target of Exercise Programs

Frailty is a dynamic condition with frequent transitions between frailty states over time, yet acute illness and the hospitalization process itself might impair frailty.^{19–22} Frailty status certainly improved from discharge to 12 months regardless of allocation to a physical intervention program. However, the subgroup of patients who participated in the intervention had faster recovery. This short-term positive effect has been previously observed in randomized trials of older adults without overt heart disease^{12,23,24} and study cohorts of several heart diseases.^{16,18,25,26} The physical domain of frailty seems the easiest area to modify.¹⁶ The Fried score domains of gait speed and exhaustion improved significantly with the intervention. Indeed, gait speed is directly addressed in exercise programs. The improvement in this domain might translate into feeling less exhausted. Unfortunately, the exercise program failed to modify lifetime habits, explaining its lack of effect on other domains.

Few randomized trials based on exercise programs have been conducted in cardiac patients with frailty. The HULK trial randomized 235 patients to control or intervention (4-month exercise sessions) after acute coronary syndrome.⁸ The primary endpoint was the Short Physical Performance Battery score at 6 months, which was significantly better in the intervention group. We found that the directionally favorable effects on frailty at 3 months were attenuated at 12 months. The durability of benefits provided by a rehabilitation program is a matter of concern. In a retrospective cohort study after cardiac surgery, there were no differences in frailty at 1 year between patients who did or did not complete a rehabilitation program.¹⁷ In our study, frailty improved while sessions were on site. Patients failed to follow subsequent home exercises properly despite being encouraged to continue the exercise program. Physical improvement in patients with frailty tends to regress once exercise training is discontinued.²⁷ In a randomized trial in older adult people with frailty and without overt illness where home-based physiotherapy sessions were supervised by a physiotherapist over 12 months, frailty status was better in treated patients at 12 months.¹² Likewise, in a trial consisting of home exercises after cardiac surgery, patients were strongly encouraged to follow the program at home, and this resulted in a better Short Physical Performance Battery score at 12 months.²⁸ Nonetheless, home-based programs have inherent variability and lack the monitoring provided by facility-based programs. This might translate into lower effectiveness, as happened in our study.

The ongoing Rehabilitation and Exercising Training After Hospitalization: Assessing Benefit in Acute Heart

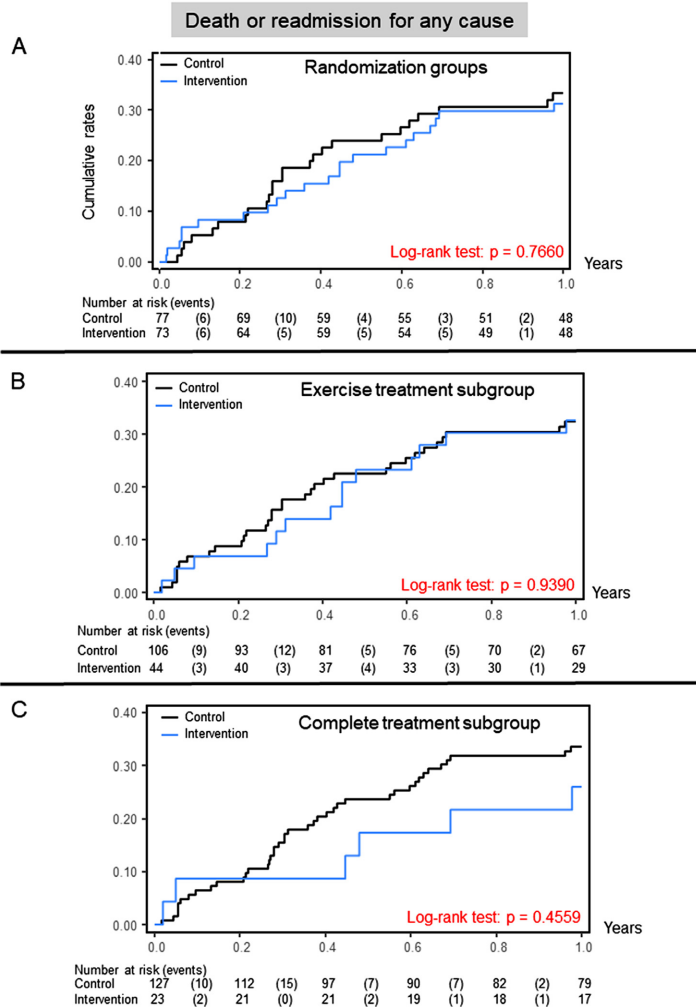


Figure 2 Kaplan-Meier curves for all-cause mortality or readmission for any cause in the study groups. There were no differences in any group analysis (log-rank test).

Failure (REHAB-HF) clinical trial involves older patients hospitalized for acute heart failure.²⁹ Like our study, it targets physical frailty through a 12-week physical intervention program. Although the proportion of patients with physical frailty (Fried score ≥ 3 points) is quite similar to our population, functional status seems to be worse because on the whole acute heart failure is a more disabling condition than acute myocardial infarction. The results of this trial along with our findings could provide valuable

information on how to manage patients with frailty and acute cardiac disease.

Clinical Endpoints

There are no robust data on the clinical impact of exercise programs in adults with frailty. In a prospective cohort registry, improvement in gait speed at 1 year was associated with reduced long-term mortality.³⁰ However, no clinical trial has

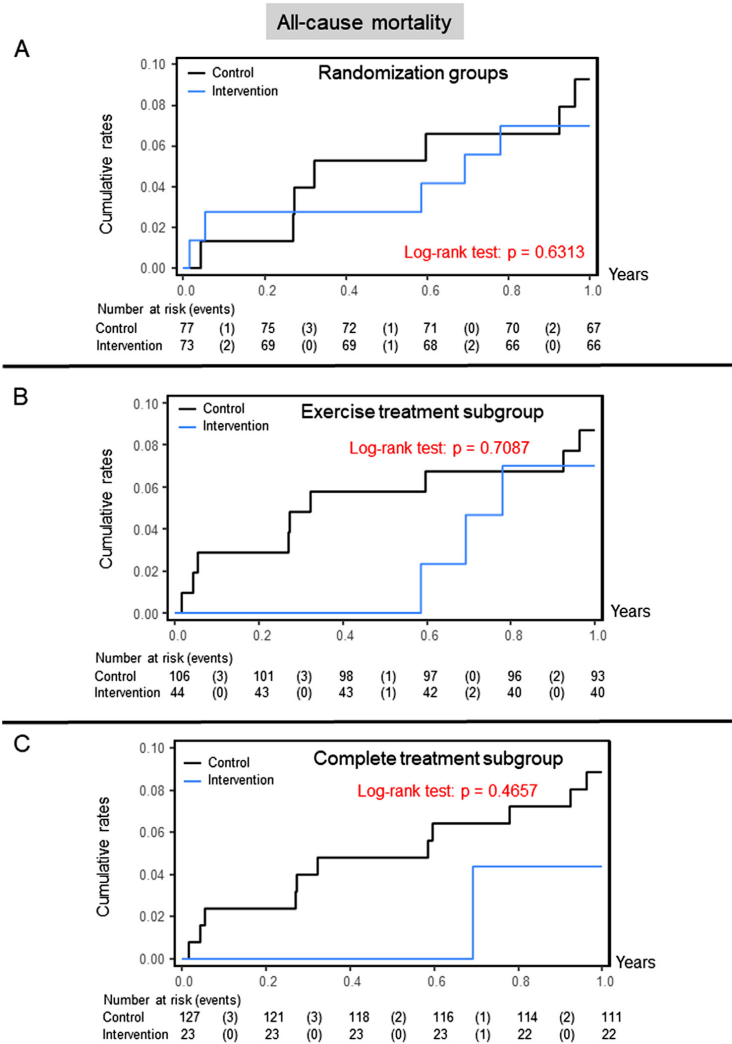


Figure 3 Kaplan-Meier curves for all-cause mortality in the study groups. There were no differences in the Kaplan-Meier curves (log-rank test).

statistical power for clinical events. In a modest size randomized trial not targeted to cardiac patients, there were no differences in clinical events between the intervention and control groups.¹² Our study lacks the statistical power to elucidate the potential clinical repercussion of the intervention program. However, patients who died showed a worse Fried trajectory throughout the 1 year follow-up. We can speculate that physical programs with a high degree of adherence capable of inducing sustained frailty improvement might

influence mortality, meriting properly designed larger randomized trials to demonstrate this hypothesis.

Limitations

First, the intervention program focused on physical exercise rather than nutritional or psychological aspects, thus only affecting the physical domain of frailty; a wider multidisciplinary approach could have achieved better results.

Second, suboptimal patient adherence to the rehabilitation program limits the conclusions of the study. Third, the study might be subject to survivor bias because patients who were ultimately randomized must have survived up to that time.

CONCLUSIONS

Recruitment and retention for physical program in older adult patients with frailty after myocardial infarction was challenging. A physical exercise program was associated with a directionally favorable effect on frailty status at 3 months, which reached statistical significance in the subgroup of patients who participated. However, this benefit was lost after shifting from on-site to home-based programs. A better frailty trajectory might improve mid-term prognosis, warranting further studies to test this hypothesis.

ACKNOWLEDGMENTS

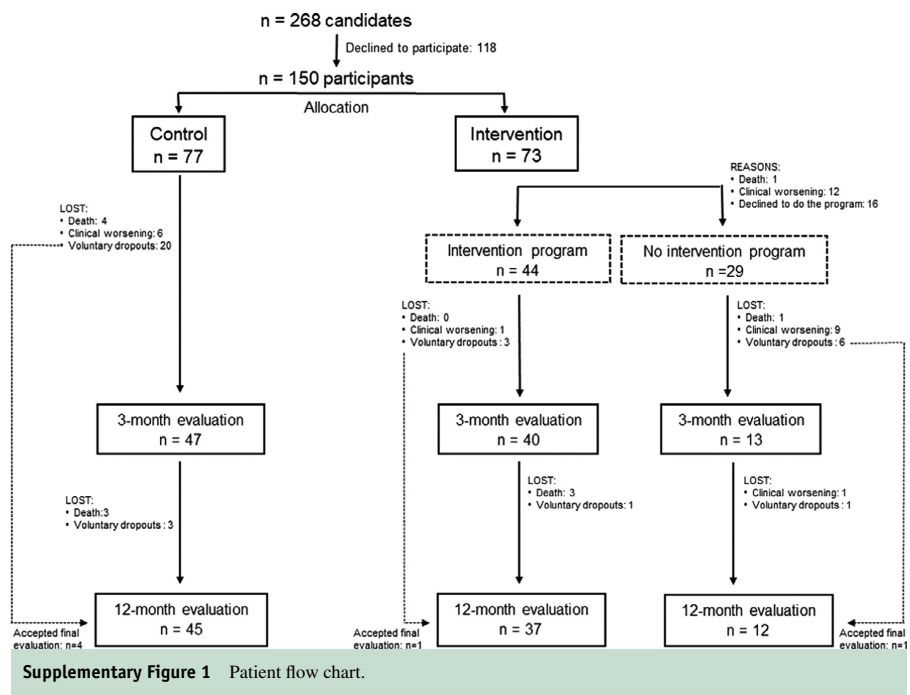
The authors thank MedStat Consulting (USA) for the advice and assistance in the statistical analysis.

References

- Schopfer DW, Forman DE. Cardiac rehabilitation in older adults. *Can J Cardiol* 2016;32:1088–96.
- Afilalo J. Evaluating and treating frailty in cardiac rehabilitation. *Clin Geriatr Med* 2019;35:445–57.
- Bebb O, Smith FG, Clegg A, Hall M, Gale CP. Frailty and acute coronary syndrome: a structured literature review. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:166–75.
- Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014;168:784–91.
- Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, et al. Prognostic value of geriatric conditions beyond age after acute coronary syndrome. *Mayo Clin Proc* 2017;92:934–9.
- Walker DM, Gale CP, Lip G, et al. Frailty and the management of patients with acute cardiovascular disease: a position paper from the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2018;7:176–93.
- Diez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the assessment of frailty in elderly patients with heart disease. *Rev Esp Cardiol* 2019;72:63–71.
- Campo G, Tonet E, Chiaranda G, et al. Exercise intervention to improve functional capacity in older adults after acute coronary syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:2948–50.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–56.
- Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;23:433–41.
- Theou O, Stathokostas L, Roland KP, et al. The effectiveness of exercise interventions for the management of frailty: a systematic review. *J Aging Res* 2011;2011 [569194].
- Cameron ID, Fairhall N, Langron C, et al. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. *BMC Med* 2013;11:65.
- Kahan BC, Jairath V, Doré CJ, Morris TP. The risks and rewards of covariate adjustment in randomized trials: an assessment of 12 outcomes from 8 studies. *Trials* 2014;15:139.
- Mallinckrodt C, Lipkovich I. *Analyzing longitudinal clinical trial data. A practical guide*. Boca Raton, FL: CRC press Taylor & Francis Group; 2017 ISBN 978-1-4987-6531-2.
- Flint K, Kennedy K, Arnold SV, Dodson JA, Cresci S, Alexander KP. Slow gait speed and cardiac rehabilitation participation in older adults after acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e008296.
- Rengo JL, Savage PD, Shaw JC, Ades PA. Directly measured physical function in cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017;37:175–81.
- Kimber DE, Kehler DS, Lytwyn J, et al. Pre-operative frailty status is associated with cardiac rehabilitation completion: a retrospective cohort study. *J Clin Med* 2018;7:560.
- Kehler DS, Giacomantonio N, Firth W, Blanchard CM, Rockwood K, Theou O. Association between cardiac rehabilitation and frailty. *Can J Cardiol* 2020;36:482–9.
- TM Gill, EA Gahbauer, Allore HG, Han L. Transitions between frailty states among community-living older persons. *Arch Intern Med* 2006;166(4):418–23.
- Herr M, Cesari M, Landre B, et al. Factors associated with changes of the frailty status after age 70: findings in the MAPT study. *Ann Epidemiol* 2019;34:65–70.
- Freiheit EA, Hogan DB, Patten SB, et al. Frailty trajectories after treatment for coronary artery disease in older patients. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2016;9(3):230–8.
- Krumholz HM. Post-hospital syndrome—an acquired, transient condition of generalized risk. *N Engl J Med* 2013;368:100–2.
- Kim H, Suzuki T, Kim M, et al. Effects of exercise and milk fat globule membrane (MFGM) supplementation on body composition, physical function, and hematological parameters in community-dwelling frail Japanese women: a randomized double blind, placebo-controlled, follow-up trial. *PLoS One* 2015;10:e0116256.
- Ng TP, Feng L, Nyunt MS, et al. Nutritional, physical, cognitive, and combination interventions and frailty reversal among older adults: A randomized controlled trial. *Am J Med* 2015;128:1225–36.
- Baldasseroni S, Pratesi A, Francini S, et al. Cardiac rehabilitation in very old adults: Effect of baseline functional capacity on treatment effectiveness. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1640–5.
- Eichler S, Salzwedel A, Reibis R, et al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: predictors of functional and psychocognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol* 2017;24:257–64.
- Bibas L, Levi M, Bendayan M, Mullie L, Forman DE, Afilalo J. Therapeutic interventions for frail elderly patients: part I. Published randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;57:134–43.
- Molino-Lova R, Pasquini G, Vannetti F, et al. Effects of a structured physical activity intervention on measures of physical performance in frail elderly patients after cardiac rehabilitation: a pilot study with 1-year follow-up. *Intern Emerg Med* 2013;8:581–9.
- Warraich HJ, Kitzman DW, Whellan DJ, et al. Physical function, frailty, cognition, depression, and quality of life in hospitalized adults ≥60 years with acute decompensated heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2018;11:e005254.
- Hardy SE, Perera S, Roumani YF, Chandler JM, Studenski SA. Improvement in usual gait speed predicts better survival in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:1727–34.

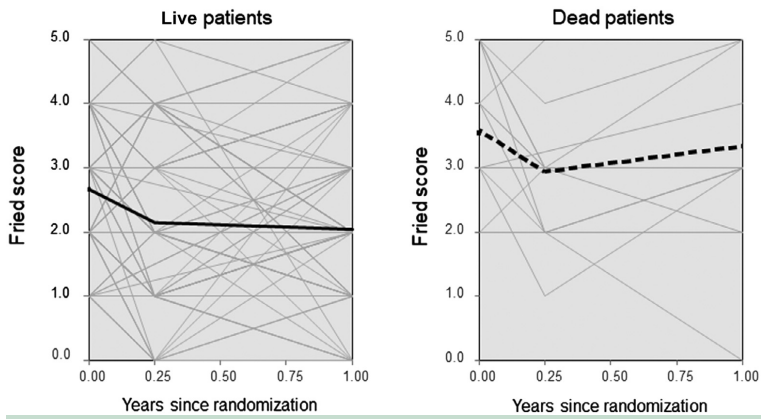
SUPPLEMENTARY DATA

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.09.019>.



Supplementary Table 1 Distribution of Clinical Events Between Randomization Groups

Intention to treat	Control (n = 77)	Intervention (n = 73)	P (log rank)
All-cause mortality	7 (9.1%)	5 (6.8%)	0.63
All-cause mortality or readmission for acute myocardial infarction	9 (11.7%)	12 (16.4%)	0.62
All-cause mortality or readmission for any cause	25 (32.5%)	21 (28.8%)	0.99
Exercise treatment subgroup	Control (n = 106)	Intervention (n = 44)	
All-cause mortality	9 (8.5%)	3 (6.8%)	0.57
All-cause mortality or readmission for acute myocardial infarction	13 (12.3%)	8 (18.2%)	0.57
All-cause mortality or readmission for any cause	33 (31.1%)	13 (29.5%)	0.69
Complete treatment subgroup	Control (n = 127)	Intervention (n = 23)	
All-cause mortality	11 (8.7%)	1 (4.3%)	0.75
All-cause mortality or readmission for acute myocardial infarction	18 (14.2%)	3 (13.0%)	0.67
All-cause mortality or readmission for any cause	41 (32.3%)	5 (21.7%)	0.95



Supplementary Figure 2 Fried score longitudinal trajectories. Observed values. Longitudinal trajectories of Fried score values of living (left) and deceased (right) patients. A loess smoothed line is fitted over individual patient trajectories as an average curve. Dead patients show higher values in the Fried trajectory.

A.5.Publicación relacionada con la tesis: Predictive Biochemical Model of Frailty and Mortality After Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol.* 2023; 205:283-289. doi:10.1016/j.amjcard.2023.07.146

Predictive Biochemical Model of Frailty and Mortality After Acute Myocardial Infarction



Adela Pozo, PhD^{a,*}, Enrique Rodríguez, PhD^a, José M. Calderón, PhD^b, Arturo Carratalá, PhD^a, and Juan Sanchis, PhD^c

Frailty, characterized by reduced resistance to stressors, is associated with adverse outcomes in patients with myocardial infarction. The Fried score is commonly used to assess frailty but has several limitations. This study aimed to evaluate the relation between frailty and blood biomarkers and their predictive value for long-term mortality using a biochemical model. A total of 2 cohorts of elderly patients (>65 years old) hospitalized for acute coronary syndrome were included. Geriatric assessments and several blood biomarkers were measured. The predictive models for frailty were developed using logistic regression. The survival models were also developed using Cox regression. Among 466 patients, 9 biomarkers were significantly associated with frailty. Between these biomarkers, white blood cells count, hemoglobin, and fibrinogen showed the highest predictive power. Model 1, without growth differentiation factor 15 (GDF-15), showed a better accuracy in predicting the mortality than the Fried score. Model 2, with GDF-15, had a stronger correlation with frailty but had a lower predictive power for survival. Frailty is associated with dysregulation in the physiological systems and several biomarkers were linked to this fact in our study. However, the inclusion of GDF-15 did not significantly improve the model's predictive ability. Frailty assessment using blood biomarkers can provide valuable prognostic information in elderly patients with acute coronary syndrome. © 2023 Elsevier Inc. All rights reserved. (Am J Cardiol 2023;205:283–289)

Keywords: frailty, biomarkers, acute coronary syndromes, mortality

Frailty, characterized by reduced resistance to stressors owing to diminished physiologic reserves, is associated with adverse outcomes and has been recognized as a critical prognostic factor for survival after myocardial infarction.^{1–4} The Fried score,⁵ commonly used to assess frailty, includes subjective elements and requires expert evaluation, presenting challenges in patient triage. To address these issues, some studies have explored the correlation between frailty and several blood biomarkers, such as inflammatory proteins, hematology and coagulation tests, renal function analytes, and hormonal and nutritional alterations.^{6,7} Our study focused solely on the biochemical data and the growth differentiation factor 15 (GDF-15), a biomarker that could be potentially related to frailty,^{8,9} aimed to investigate their association with frailty and their predictive value for long-term mortality in elderly patients who survived acute coronary syndrome (ACS). Using, a biochemical model exclusively, we aimed to improve frailty identification and prognosis assessment after ACS.

Methods

The study population included patients from 2 cohorts of elderly (mean age 78.3 ± 7.0 years) patients hospitalized for ACS at University Clinic Hospital in Valencia, Spain.

The first cohort consisted of consecutive patients from October 1, 2010, to February 1, 2012, older than 65 years, and survivors of ACS (either ST-segment elevation or non-ST-segment elevation ACS).¹⁰ The second cohort included patients from the Randomized comparison between a strategy of intervention in frailty versus the usual care in frail patients after an acute myocardial infarction¹¹ study. This trial started in January 2016 and its recruitment period finished in October 2018. The inclusion criteria for the trial were survivors after an acute myocardial infarction (with or without ST-segment elevation), older than 70 years, and with prefrailty (1 to 2 points) or frailty (≥3 points) according to the Fried scale assessed 24 hours before hospital discharge.

The exclusion criteria for both cohorts were missing values for any biomarker (except GDF-15), previous diagnosis of heart disease other than ischemic heart disease, and the indication for coronary artery surgery during hospitalization because the frailty assessment was scheduled at discharge and the consequences of the surgical procedure would confound this assessment.

After signing the written informed consent form on the day of hospital discharge, patient geriatric conditions were evaluated in all of them. In addition, several blood samples were drawn for biochemical markers measurement.

Geriatric assessment: geriatric conditions were found in all patients as frailty, using the Fried score; this scale

^aClinical Biochemistry Department, University Clinic Hospital of Valencia, Valencia, Spain; ^bCardiovascular and Renal Research Group, INCLIVA Research Institute, University of Valencia, Valencia, Spain; and ^cDepartment of Cardiology, University Clinic Hospital of Valencia. School of Medicine, University of Valencia, Valencia, Spain. Manuscript received May 29, 2023; revised manuscript received and accepted July 30, 2023.

Funding: none.

See page 288 for Declaration of Competing Interest.

*Corresponding author: Tel: 0034645885481.

E-mail address: adelapozogiraldez@gmail.com (A. Pozo).

Table 1
Baseline patient characteristics

Baseline patient characteristics	- Age (years)
	- Admission heart rate (bpm)
	- Left ventricle ejection fraction (%)
	- Admission systolic blood pressure (mmHg)
	- Previous coronary angioplasty (yes/no)
	- Peripheral artery disease (yes/no)
	- Prior coronary surgery (yes/no)
	- ST-segment depression (yes/no)
	- Diabetes mellitus (yes/no)
	- ST-segment elevation (yes/no)
	- COPD (yes/no)
	- Admission atrial fibrillation (yes/no)
	- Hypertension (yes/no)
	- Prior myocardial infarction (yes/no)
	- Prior heart failure (yes/no)
	- Prior stroke (yes/no)
	- Killip 2 (yes/no)
	- Active smoker (yes/no)
	- Sex (Female/Male)

COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

required the evaluation of 5 items:⁵ weight loss (self-reported unintentional weight loss), physical activity (Minnesota leisure time activity questionnaire), walk time (defined as the time taken to walk 4.57 m); grip strength (using a hand-held isometric dynamometer), and exhaustion (self-reported based on 2 questions from the Center for Epidemiological Studies Depression scale). In addition, a number of variables were collected including clinical patient characteristics. Table 1 lists the clinical characteristics collected for all the patients. A total of 2 years after the event, data from mortality were retrieved from the patient's history.

Regarding biologic specimens, blood sample was drawn before discharge, collected in dipotassium ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tubes for hematological parameters, glycated hemoglobin, and GDF-15 in sodium citrate tubes for hemostasis biomarkers and in tubes without additives for the rest of the biomarkers. The samples were immediately centrifuged, analyzed, and subsequently frozen in aliquots stored at -80°C at the Biochemical Department of the University Clinic Hospital in Valencia, Spain.

The following blood markers potentially linked to the frailty status were measured: inflammation (C-reactive protein [CRP]), coagulation (fibrinogen and D-dimer), hormonal dysregulation (25-hydroxycholecalciferol or vitamin D, dehydroepiandrosterone sulfate [DHEAS], insulin and the homeostatic model assessment for insulin index, and glycated hemoglobin), nutrition parameters (albumin, prealbumin, ferritin, and zinc), renal dysfunction (cystatin-C and glomerular filtration rate), hematologic parameters (hemoglobin, white cells count, lymphocytes total count, percentage of lymphocytes, monocytes total count, and lymphocytes percentage or ratio), and heart dysfunction (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide [NT-proBNP] and carbohydrate antigen 125 [CA 125]). Subsequently, a

smaller cohort ($n = 228$) was also tested for GDF-15 as a biomarker of cardiac dysfunction.

A total of 23 biochemical variables were selected for predicting Fried score as a dichotomic value, where 0 and 1 corresponded to Fried score <3 and ≥ 3 , respectively. A cross-validation method was used to evaluate the accuracy of the final model. We constructed a function in R (v3.6.1; R. Core Team, 2019) that randomly splits the data set in 10 groups (10-fold). For each unique group, the function took it as a test data set and the remaining groups as the training data set. Then, this function fitted a logistic regression model with the train data set and evaluated it with the test data set, saving the evaluation and discarding the model. Once the function made this step up to 10 times with different sets of training and test data set by the 10-fold partition, it summarized the measurements of the 10 models' performance.

A biochemical model with 466 final patients was created (frailty score – biochemically modeled 1 or model 1) and a subgroup logistic regression with the same covariates used in the previous models including GDF-15 in a subpopulation of 228 patients (frailty score – biochemically modeled 2 or model 2). We used an analysis of variance test for the selection of the most influential biomarkers using the pack-

age *arsenal* in R (v3.6.1; R. Core Team, 2019).

For both models, several performance indicators were calculated: sensitivity, specificity, negative predictive value (NPV), positive predictive value (PPV), and accuracy. Receiver operating characteristic (ROC) curves and area under the curve (AUC) for each predictive model were also obtained. We compared the models, following the tools provided by the R caret library (Max Kuhn [2020]) based on Hothorn et al (2005) and Eugster et al (2008).¹²

The survival models were obtained with respect to death. Within the available variables, following the principle of parsimony, the smallest number of variables with the possibility of greater significance and clinical meaningfulness were selected. The model was adjusted for clinical variables such as, age, gender, admission heart rate, peripheral arterial disease, previous coronary surgery, diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, admission atrial fibrillation, hypertension, left ventricle ejection fraction, Killip 2, and both biochemical models (models 1 and 2) obtained previously. The Cox model was obtained through the R statistical package,¹³ together with the survival library.¹⁴

The variables "left ventricle ejection fraction" and "Killip 2" showed no proportionality when the hazards proportionality analysis was performed. Those variables were considered time-dependent and were modeled in steps,¹⁵ a first period of 1.5 years and a second period with the rest of the time. We estimated the Cox curves and we summarized the hazard ratio associated with the covariates.

Results

A total of 466 patients fulfilled the study criteria. Most patients (289/466 [58.7%]) were male. The mean age of all the patients included was 78.2 ± 7 years. From these, 208 had a Fried score ≥ 3 (42.3%). During the follow-up, 98 patients (19.9%) died.

Table 2
Biochemical variables and dichotomous Fried score prediction.

Biomarkers. Mean (SD)	Fried Score < 3 (N=265)	Fried Score ≥ 3 (N=201)	Total Total (N=466)	Anova test p value
Inflammation parameters				
C-reactive protein (mg/L)	30.88 (50.18)	28.27 (41)	29.78 (46.5)	0.54
Coagulation parameters				
Fibrinogen(g/L)	5.74 (1.37)	5.47 (1.39)	5.63 (1.38)	0.034
D-dimer (ng/mL)	493.69 (648.67)	882.11 (3604.63)	656.63 (2390.67)	0.082
Hormonal dysregulation				
Vitamin D (ng/mL)	17.71 (9.35)	17.14 (11.91)	17.48 (10.49)	0.563
DHEAS (ng/mL)	65.67 (38.21)	54.82 (35.42)	61.12 (37.42)	0.002
Insulin (mU/mL)	13.19 (10.37)	14.01 (15.35)	13.53 (12.65)	0.490
HbA1c (%)	6.48 (1.18)	6.56 (1.09)	6.52 (1.15)	0.422
Nutrition parameters				
Albumin (g/dL)	3.81 (0.45)	3.71 (0.48)	3.77 (0.47)	0.02
Prealbumin (mg/dL)	20.88 (5.35)	21.29 (5.91)	21.05 (5.58)	0.444
Zinc (mg/dL)	71.75 (13.65)	73.43 (16.35)	72.45 (14.84)	0.237
Ferritin (ng/mL)	197.51 (170.46)	190.35 (212.31)	194.45 (189.19)	0.68
Renal dysfunction				
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	56.61 (14.92)	50.22 (18.34)	53.91 (16.73)	< 0.001
Cystatin-C (mg/L)	1.183 (0.47)	1.444 (0.49)	1.292 (0.49)	0.60
Haematological parameters				
Haemoglobin (g/dL)	12.96 (1.98)	12.15 (2.04)	12.62 (2.04)	< 0.001
White blood cell count (cells/mL)	8595.43 (2534.42)	9322.88 (3505.40)	8902.97 (3002.01)	0.008
Lymphocytes ratio (%)	22.42 (8.8)	19.52 (10.44)	21.19 (9.62)	< 0.001
Monocytes (cells/mL)	636.2 (266.64)	669.81 (282.24)	650.41 (273.57)	0.178
Heart dysfunction				
NT-proBNP (pg/mL)	2299.6 (4236.44)	4475.43 (6884.31)	3223.09 (5615.32)	< 0.001
CA-125 (U/ml)	17.59 (17.11)	23.53 (34.96)	20.78 (28.2)	0.222
Cell senescence	N=120	N=108	Total (N=228)	
GDF15 (pg/mL)	2607.32 (1512.55)	3285.18 (1664.69)	2978.02 (1627.01)	0.018

A biochemical model with 466 final patients was created (Fried score – biochemically modeled 1 or model 1) and a subgroup logistic regression with the same covariates used in the previous models including GDF-15 in a sub-population of 228 patients (Fried score – biochemically modeled 2 or model 2) ([Supplementary data](#)). From all the 23 biomarkers measured, only 9 were statistically significant (p value <0.05) given a dichotomous Fried score (≥ 3 or <3) and therefore were considered for the predicting model generation ([Table 2](#)). These final variables were hemoglobin, glomerular filtration rate, white cell count, lymphocytes (%), DHEAS, fibrinogen, albumin, NT- proBNP, and GDF-15. Accuracy, sensitivity, specificity, NPV, PPV, and AUC for biochemical models 1 and 2 are listed in [Table 3](#), also the logistic regression for each model ([Figures 1 and 2](#)).

Biochemical model 1 showed a poor discrimination accuracy for frailty, defined by a Fried score ≥ 3 points. Instead, the biochemical model 2 (which includes GDF-15) showed a better performance predicting frailty (AUC = 0.69; 95% confidence interval [CI] 0.53 to 0.86). A comparison between both models (with and without GDF-15) was made for all the metrics calculated and a p value of 0.9589 was obtained, showing no differences in their performance.

The results for mortality and selected biomarkers for model generation are listed in [Table 4](#) for model 1 patients and model 2 patients, respectively. There were no statistical differences between both mortality and selected biomarkers between the 2 models.

Table 3
Clinical and biomarker score for frailty diagnosis

Performance	MODEL 1 Value	MODEL 2 Value
Accuracy	0.54	0.56
Sensitivity	0.50	0.62
Specificity	0.57	0.50
Pos Pred Value	0.45	0.52
Neg Pred Value	0.62	0.60
AUC	0.59	0.69
	(95% CI: 0.47-0.70)	(95% CI: 0.53-0.86)

CI = confidence interval.

[Tables 5 and 6](#) list the clinical variables considered for the development of the survival models for model 1 and 2 patients, respectively. In both cases, the biochemical models showed a better performance than the continuous Fried score (in terms of hazard ratio) in mortality prediction (hazard ratio 2.77 [95% CI 1.68 to 4.56] and hazard ratio 2.49 [95% CI 1.2 to 5.14] for models 1 and 2, respectively).

Discussion

The main findings of this study demonstrate that our models, which use readily accessible blood biomarkers, hardly identified fragile patients with a high accuracy. These patients were survivors of acute myocardial infarction and were rated as fragile by the Fried score scale.

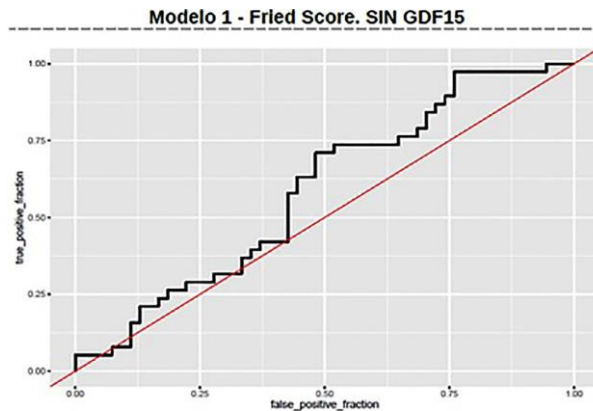


Figure 1. Logistic regression for Model 1.

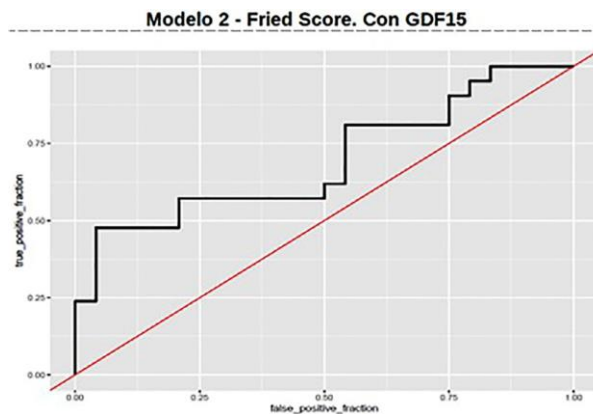


Figure 2. Logistic regression for Model 2.

Table 4
Distribution for mortality and biomarkers in both biochemical models

	Model 1 (466)	Model 2 (with GDF-15) (228)
Mortality at two years (#/%)	93 (20%)	44 (19.3%)
Mortality time (years)	1.75 § 0.55	1.76 § 0.52
Haemoglobin (g/dL)	12.62 § 1.91	12.62 § 2.02
Glomerular filtration rate (mL/min per 1.73 m ²)	53.76 § 16.42	55.13 § 17.39
White cells count (cells/mL)	8880.9 § 2989.14	9146.36 § 3053.29
Lymphocytes (%)	21.31 § 9.72	21.3 § 9.99
Fibrinogen (g/L)	5.64 § 1.39	5.57 § 1.45
DHEAS (ng/mL)	66.15 § 61.05	66.86 § 60.64
Albumin (g/dL)	3.77 § 0.47	3.8 § 0.45
NT-proBNP (pg/mL)	3172.01 § 5607.14	3075.02 § 5632.32
GDF-15 (pg/mL)	Not available	3212.16 § 2377.3

Hemoglobin, DHEAS, glomerular filtration rate, white blood cell count, lymphocytes ratio, fibrinogen, albumin, NT-proBNP, and GDF-15 were the 9 biomarkers used in the model, selected based on their statistical significance among patients with Fried score ≥ 3 and < 3 .

Although our models could not predict the exact dichotomized Fried score, model 1 (without GDF-15) showed a better accuracy in predicting death than the continuous Fried score, indicating a stronger predictive power. Model 2, which included GDF-15, had a stronger correlation with the dichotomized Fried score but had a lower predictive power for survival than model 1. However, comparing the models, no significant differences were found, implying that the inclusion of GDF-15 did not contribute significantly to the model's predictive ability.

Table 5

Clinical variables considered for the development of the survival models for Model 1 patients

	Original Fried Score	Model 1
Continuous Fried Score (HR; CI 95%)	1.32 (1.07,1.62)	1.29 (1.05,1.59)
Biochemical Model 1	-	2.77 (1.68,4.56)
Age (years)	1.06 (1.03,1.1)	1.04 (1.01,1.08)
Admission heart rate	0.99 (0.98,1)	0.99 (0.98,1)
Peripheral artery disease	1.65 (0.85,3.19)	1.57 (0.82,3.01)
Prior coronary surgery	0.97 (0.45,2.08)	0.9 (0.43,1.9)
Diabetes mellitus	1.71 (1.12,2.62)	1.56 (1.01,2.4)
COPD	1.72 (1.05,2.8)	1.69 (1.04,2.75)
Admission atrial fibrillation	2.02 (1.22,3.34)	1.75 (1.05,2.91)
Hypertension	0.76 (0.42,1.36)	0.77 (0.43,1.39)
Male	0.65 (0.41,1.03)	0.67 (0.42,1.06)
Left ventricle ejection fraction: strata tgroup=1	0.97 (0.95,0.98)	0.97 (0.95,0.98)
Left ventricle ejection fraction:	1.02 (0.97,1.07)	1.02 (0.97,1.07)
Killip 2: strata tgroup=1	2.04 (1.26,3.29)	1.83 (1.14,2.95)
Killip 2: strata tgroup=2	1.33 (0.4,4.45)	1.17 (0.35,3.92)

The tgroup is a variable created to give the variables the freedom to display various HR as a function of time. The HR with tgroup = 1 represents the HR for the first year and a half, the HR with tgroup = 2 represents the HR for the rest of the time.

HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

Frailty and mortality have been linked to biomarkers related to various physiological systems. In a large cohort of men aged 71 to 92 years from the British Regional Heart Study, frail people were more likely to have impaired renal function, an elevated white blood cell count, low hemoglobin, and low albumin than nonfrail people.¹⁶ In addition, there are correlations between frailty fibrinogen, white blood cell count, and CRP, according to a meta-analysis of 35 cross-sectional studies.¹⁷

Finally, heart failure and cardiovascular (CV) death risk are well recognized to be predicted by NT-proBNP. NT-proBNP also predicts all-cause mortality and the risk of frailty-related noncardiac diseases, such as sepsis, chronic obstructive pulmonary disease, and hemodynamic instability, in general populations and in patients without a history of heart failure.¹⁸ Except for CRP, all of the described biomarkers were statistically significant in our cohort and were thus included in our model. Frailty in the elderly is correlated with higher serum levels of inflammatory biomarkers like CRP, which are inversely correlated with poor physical activity, muscle weakness, and increased disability.¹⁹ Elevated CRP levels are also associated with biochemical and angiographic evidences of myocardial damage in frail older subjects,²⁰ but it is not always a significant mortality predictor.^{21,22}

Frailty and prefrailty are associated with higher inflammatory parameters levels; however, the analyses from our studies, like other meta-analyses,^{17,23} did not confirm these findings. The lack of relation might be owing to the paucity of data; however, it may well also indicate that these inflammatory markers are not associated with a predisposition for developing frailty and may arise once frailty has set in.

GDF-15, which is closely linked to multisystem physiological failure and usually gets worse with age, has drawn a lot of interest as a potential biomarker of frailty. Most

Table 6

Clinical variables considered for the development of the survival models for Model 2 patients

	Original Fried Score	Model 2
Continuous Fried Score (HR; CI 95%)	1.42 (1.06,1.9)	1.46 (1.08,1.99)
Biochemical Model 2	-	2.49 (1.2,5.14)
Age (years)	1.05 (0.99,1.11)	1.03 (0.98,1.09)
Admission heart rate	0.99 (0.98,1)	0.99 (0.98,1)
Peripheral artery disease	1.47 (0.53,4.08)	1.62 (0.6,4.4)
Prior coronary surgery	1.86 (0.73,4.73)	1.8 (0.73,4.47)
Diabetes mellitus	1.41 (0.72,2.76)	1.37 (0.7,2.72)
COPD	1.46 (0.68,3.12)	1.44 (0.68,3.05)
Admission atrial fibrillation	1.54 (0.62,3.79)	1.39 (0.57,3.41)
Hypertension	0.45 (0.18,1.12)	0.48 (0.19,1.21)
Male	0.69 (0.36,1.32)	0.76 (0.39,1.47)
Left ventricle ejection fraction: strata tgroup=1	0.98 (0.95,1.01)	0.98 (0.95,1.01)
Left ventricle ejection fraction:	1.04 (0.98,1.11)	1.04 (0.98,1.11)
Killip 2: strata tgroup=1	1.49 (0.71,3.17)	1.29 (0.61,2.75)
Killip 2: strata tgroup=2	3.11 (0.75,12.93)	2.45 (0.59,10.24)

The tgroup is a variable created to give the variables the freedom to display various HR as a function of time. The HR with tgroup = 1 represents the HR for the first year and a half, the HR with tgroup = 2 represents the HR for the rest of the time.

HR = hazard ratio; CI = confidence interval.

healthy cells release GDF-15, a member of the transforming growth factor cytokine family, in small amounts in response to a variety of cellular stressors. Concentrations in the blood are higher in both patients with CV disease (CVD) and without CVD. In older general populations, GDF-15 is a strong predictor of both CV and non-CV mortality, regardless of geriatric status.^{7,24} This was the primary justification for the inclusion of GDF-15 in our model. In fact, given its degree of significance in our cohort, GDF-15 was included in a logistic regression with the same covariates used in the previous mode in a subpopulation of patients (model 2).

The Fried score scale might benefit from the addition of our model 1. We propose it as complimentary because, despite not being able to predict frailty according to Fried score, it is highly effective at predicting death. It would have the advantage of merely requiring a quick blood test, with results often being available in under 24 hours, eliminating the staff training, expertise, and time required to produce a clinical or composite score.

According to the definition of frailty and a new knowledge available of the needs of older inpatients, interventions and new clinical trials in hospital care need to be deeply reviewed. Hospitalized frail older patients who receive interventions have shown to effectively manage their frailty.²⁵ To identify patients within a population with a relatively low risk who are likely to benefit from a more thorough evaluation or an alternative treatment pathway, we may, therefore, include our simple model for risk stratification (including screening). Furthermore, the identification of the types of patients who are referred to or use a service is also important for estimating future needs and for clinical decision-making for specific patients.

It is important to point out several restrictions of our investigation. The performance of the model based on

clinical data and biomarkers needs to be confirmed in additional cohorts because this is a single-center study. Our study only includes Caucasian European men and women, which limits how far it may be applied to other racial or ethnic groupings. However, our findings are comparable to those of other studies involving other racial or ethnic groups.^{26,27}

Although GDF-15 may be a potential marker because it has not been examined in the whole research population, the model 2 capacity for frailty prediction may be compromised. Although our model 1 does not predict frailty as we had hoped, we must remember that we have defined frailty in a strictly clinical examination that has been dichotomized and therefore simplified. In addition, the Fried score in the terms that are currently in place might not capture every facet of a multicausal entity such as frailty. This association might be improved by adding more subjects, but we are not quite sure.

Frailty is a new, complex, and multidimensional concept and, unfortunately, there is no gold standard for its measurement.^{28,29} Frail patients with CVD have poorer outcomes than those who are not frail. Furthermore, similar routes increase the risk of both frailty and CVD. Aging, CVD, and non-CVD are all linked to biomarkers of dysfunction in a variety of physiological systems. Given that the inclusion of these biomarkers could aid in the estimation of frailty risk and that their determination only requires a blood draw, we firmly believe that developing a biochemical risk calculation tool would be extremely beneficial in improving the management and approach to these patients in clinical practice.

Declaration of Competing Interest

The authors have no competing interests to declare.

Supplementary materials

Supplementary material associated with this article can be found in the online version at <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.07.146>.

- Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1616–1621.
- Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, Alfredsson J, L  fmark R, Lindenberg M, Carlsson P. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:2397–2404.
- Green P, Woglom AE, Genereux P, Daneault B, Paradis JM, Schnell S, Hawkey M, Maurer MS, Kirtane AJ, Kodali S, Moses JW, Leon MB, Smith CR, Williams M. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:974–981.
- Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, Bergman H, Monette J, Noiseux N, Perrault LP, Alexander KP, Langlois Y, Dendukuri N, Chamoun P, Kasparian G, Robichaud S, Gharacholou SM, Boivin JF. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668–1676.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146–M156.
- Singh M, Alexander K, Roger VL, Rihl CS, Whitson HE, Lerman A, Jahangir A, Nair KS. Frailty and its potential relevance to cardiovascular care. *Mayo Clin Proc* 2008;83:1146–1153.
- Sanchis J, Ruiz V, Bonanad C, Sastre C, Ruescas A, Díaz M, Rodríguez E, Valero E, García-Blas S, Carratalá A, N  n  ez E, N  n  ez J. Growth differentiation factor 15 and geriatric conditions in acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2019;290:15–20.
- 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;59:255–263.
- Sanchis J, N  n  ez E, Ruiz V, Bonanad C, Fernández J, Cauli O, García-Blas S, Mainar L, Valero E, Rodríguez-Borja E, Chorro FJ, Hermenegildo C, N  n  ez J. Usefulness of clinical data and biomarkers for the identification of frailty after acute coronary syndromes. *Can J Cardiol* 2015;31:1462–1468.
- Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, Ventura S, Rodríguez-Borja E, Chorro FJ, Hermenegildo C, Bertomeu-González V, N  n  ez E, N  n  ez J. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014;168:784–791.
- Sanchis J, Sastre C, Ruescas A, Ruiz V, Valero E, Bonanad C, García-Blas S, Fernández-Cisnal A, González J, Mi  nana G, N  n  ez J. Randomized comparison of exercise intervention versus usual care in older adult patients with frailty after acute myocardial infarction. *Am J Med* 2021;134:383–390. e2.
- Kuhn M. Building predictive models in R using the caret package. *J Stat Softw* 2008;28:1–26.
- R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. Available at: <https://www.R-project.org/>. Accessed on June 5, 2012.
- Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Berlin, Germany: Springer; 2000.
- Zhang Z, Reinikainen J, Adeleke KA, Pieterse ME, Groothuis-Oudshoorn CGM. Time-varying covariates and coefficients in Cox regression models. *Ann Transl Med* 2018;6:121.
- Ramsay SE, Arianayagam DS, Whincup PH, Lennon LT, Cryer J, Papacosta AO, Iliffe S, Wannamethee SG. Cardiovascular risk profile and frailty in a population-based study of older British men. *Heart* 2015;101:616–622.
- Soysal P, Stubbs B, Lucato P, Luchini C, Solmi M, Peluso R, Sergi G, Isik AT, Manzato E, Maggi S, Maggio M, Prina AM, Cosco TD, Wu YT, Veronese N. Inflammation and frailty in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2016;31:1–8.
- Stewart R. Cardiovascular disease and frailty: what are the mechanistic links? *Clin Chem* 2019;65:80–86.
- Velissaris D, Pantzaris N, Koniari I, Koutsogiannis N, Karamouzou V, Kotroni I, Skroumpelou A, Ellul J. C-reactive protein and frailty in the elderly: A literature review. *J Clin Med Res* 2017;9:461–465.
- Bod   V, N  n  ez J, Sanchis J, L  acer A, F  acila L, Chorro FJ. Why does C-reactive protein increase in non-ST elevation acute coronary syndromes? Role of myocardial damage. *Int J Cardiol* 2003;92:129–135.
- Beleigoli AM, Boersma E, de Diniz M, Vidigal PG, Lima-Costa MF, Ribeiro AL. C-reactive protein and B-type natriuretic peptide yield either a non-significant or a modest incremental value to traditional risk factors in predicting long-term overall mortality in older adults. *PLOS ONE* 2013;8:e75809. Kiehl S, ed.
- Jylh   M, Paavilainen P, Lehtimäki T, Goebeler S, Karhunen PJ, Hervonen A, Hurme M. Interleukin-1 receptor antagonist, interleukin-6, and C-reactive protein as predictors of mortality in nonagenarians: the vitality 90+ study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:1016–1021.
- Baylis D, Bartlett DB, Syddall HE, Ntani G, Gale CR, Cooper C, Lord JM, Sayer AA. Immune-endocrine biomarkers as predictors of frailty and mortality: a 10-year longitudinal study in community-dwelling older people. *Age (Dordr)* 2013;35:963–971.
- Daniels LB, Clopton P, Laughlin GA, Maisel AS, Barrett-Connor E. Growth-differentiation Factor-15 is a robust, independent predictor of 11-year mortality risk in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo study. *Circulation* 2011;123:2101–2110.
- Rezaei-Shahsavarloo Z, Atashzadeh-Shoorideh F, Gobbens RJJ, Ebadi A, Ghaedamini Harouni G. The impact of interventions on

- management of frailty in hospitalized frail older adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr* 2020;20:526.
26. Szanton SL, Seplaki CL, Thorpe RJ, Allen JK, Fried LP. Socioeconomic status is associated with frailty: the Women's Health and Aging Studies. *J Epidemiol Community Health* 2010;64:63–67.
27. 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;60:1487–1492.
28. Ap'ostolo J, Cooke R, Bobrowicz-Campos E, Santana S, Marcucci M, Cano A, Vollenbroek-Hutten M, Germini F, D'Avanzo B, Gwyther H, Holland C. Effectiveness of interventions to prevent pre-frailty and frailty progression in older adults: a systematic review. *JBIM Database Syst Rev Implement Rep* 2018;16:140–232.
29. Damluji AA, Cohen MG. The influence of frailty on cardiovascular disease: the time for a "frailty Academic Research Consortium" is now!. *Circ Cardiovasc Interv* 2022;15:e011669.