



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

Programa de doctorat en Medicina. Departament de Medicina.

Impacto de los síndromes geriátricos en el manejo y pronóstico del paciente anciano con enfermedad cardiovascular.

Tesis presentada por
EVA BERNAL LABRADOR
para optar al grado de doctor

Directores:

Manuel Martínez-Sellés d'Oliveira Soares
Antoni Bayés-Genís

Tutor:

Antoni Bayés-Genís

Barcelona, 12 de julio de 2018

El Dr. Antoni Bayés-Genís, Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, jefe de Servicio del Servicio de Cardiología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona, Barcelona) y el Dr. Manuel Martínez-Sellés, profesor titular de la Universidad Europea de Madrid y jefe de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid), hacen constar que la tesis doctoral titulada:

“Impacto de los síndromes geriátricos en el manejo y pronóstico del paciente anciano con enfermedad cardiovascular.”

que presenta la licenciada Eva Bernal Labrador, ha sido realizada bajo su dirección en la Unidad docente del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol de la Facultad de Medicina, la consideran finalizada y autorizan su presentación para ser defendida ante el tribunal que corresponda.

En Barcelona, 12 de julio de 2018.

Dr. Antoni Bayés-Genís

Dr. Manuel Martínez-Sellés

PRODUCCIÓN CIENTÍFICA.

La mayor parte del contenido de esta tesis doctoral procede de trabajos publicados en revistas científicas y/o presentados en congresos.

▪ **Publicaciones:**

1: Bernal E, Bayés-Genís A, Ariza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, Escobar-Robledo LA, Aboal J, Alcoberro L, Guerrero C, Ariza-Segovia I, Hernández de Benito A, Vilardell P, Sánchez-Salado JC, Lorente V, Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M. Interatrial block, frailty and prognosis in elderly patients with myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2018 Jan - Feb;51(1):1-7.

2: Bernal E, Ariza-Solé A, Bayés-Genís A, Formiga F, Díez-Villanueva P, Romaguera R, González-Saldívar H, Martínez-Sellés M. Management of Nonagenarian Patients With Severe Aortic Stenosis: The Role of Comorbidity. *Heart Lung Circ.* 2018 Feb;27(2):219-226.

3: Bernal E, Ariza-Solé A, Formiga F, Abu-Assi E, Carol A, Galián L, Bayés-Genís A, Saldívar HG, Díez-Villanueva P, Sellés MM; Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa (IDEAS) Registry Investigators. Conservative management in very elderly patients with severe aortic stenosis: Time to change? *J Cardiol.* 2017 Jun;69(6):883-887.

ABREVIATURAS:

Estenosis aórtica (EAo).

Área valvular aórtica (AVA).

BNP (péptido natriurético cerebral).

Implantación transcatóter de válvula aórtica (TAVI).

Recambio valvular aórtico quirúrgico (RVAQ).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Acceso transfemoral (TF).

Acceso transapical (TA).

Ensayo PARTNER (Placement of AoRTic TraNscathetER Valve).

NYHA (New York Heart Association).

Índice de Charlson (IdC).

Registro *PEGASO* (*Pronóstico de la Estenosis Grave Aórtica Síntomática del Octogenario*).

Registro *IDEAS* (*Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa*).

Fibrilación auricular (FA).

Bloqueo interauricular (BIA).

Estudio *IFFANIAM* (*Impacto de la Fragilidad y el estado Funcional en el Anciano con Infarto Agudo de Miocardio*).

ÍNDICE:

- I. RESUMEN..... Página 6.
- II. INTRODUCCIÓN..... Página 12.
- III. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO E HIPÓTESIS.....Página 29.
- IV. OBJETIVOS..... Página 31.
- V. ARTÍCULOS.....Página 32.
- VI. RESUMEN GLOBAL RESULTADOS.....Página 55.
- VII. RESUMEN GLOBAL DISCUSIÓN.....Página 60.
- VIII. CONCLUSIONES.....Página 72.
- IX. LÍNEAS DE FUTURO.....Página 74.
- X. BIBLIOGRAFÍA.....Página 75.
- XI. ANEXO.....Página 104.

I. RESUMEN.

El progresivo envejecimiento poblacional y la alta incidencia de enfermedad cardiovascular en el anciano hace de este tema un problema de salud pública de primera magnitud.

El primer bloque de este proyecto analiza las causas del manejo conservador en pacientes con estenosis aórtica (EAo) grave sintomática en nuestro medio, así como las características y pronóstico de estos pacientes en función del motivo del manejo conservador. Para ello, se incluyeron los pacientes con EAo grave sintomática no intervenidos del registro *Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa (IDEAS)* (n=292). Se dividieron en 5 grupos en función del motivo de manejo conservador: grupo I (comorbilidad) con 128 pacientes (43,8%); grupo II (demencia) con 18 (6,2%); grupo III (edad avanzada) con 34 (11,6%); grupo IV (rechazo por parte del paciente) con 62 (21,2%) y grupo V (otras razones) con 50 (17,1%). Se apreció una mayor carga de comorbilidad en el grupo I y un mayor riesgo quirúrgico, así como mayor mortalidad al año (42,2%) y con mayor frecuencia extracardíaca. En contraste, los pacientes del grupo III tenían menos comorbilidades y menor mortalidad (20,6%).

El segundo bloque del proyecto analiza el impacto de la comorbilidad [medido a través del Índice de Charlson (IdC)] en el manejo y pronóstico de los pacientes nonagenarios con EAo (n=177) procedentes de los registros *IDEAS* y *Pronóstico de la Estenosis Grave Aórtica Síntomática del Octogenario (PEGASO)*. Un total de 56 pacientes (31,6%) tenían un grado de comorbilidad bajo (IdC <3). Se apreció una potente

asociación entre el grado de comorbilidad y la mortalidad al año ($p < 0,001$). De todos los pacientes, 150 (84,7%) fueron tratados de forma conservadora. Los predictores de tratamiento conservador fueron: 1) manejo en hospitales sin disponibilidad de implantación transcatóter de válvula aórtica (TAVI) ($p < 0,001$); 2) menor clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) ($p = 0,012$) y 3) menor gradiente transaórtico medio ($p = 0,048$). El manejo no estuvo condicionado por el grado de comorbilidad.

La última parte del proyecto analiza en ancianos consecutivos con infarto de miocardio, la prevalencia de bloqueo interaricular (BIA), su asociación con la fragilidad y otros síndromes geriátricos y su asociación con la incidencia de fibrilación auricular (FA) al año. Se incluyeron 254 pacientes. De los pacientes en ritmo sinusal, 149 presentaban una conducción interauricular normal (67,7%); 37, BIA parcial (16,8%) y 34, BIA avanzado (15,5%). Se apreció una asociación lineal significativa entre el grado de BIA y la prevalencia de hipertensión, ictus previo e insuficiencia mitral. Se apreció una tendencia lineal no significativa entre la prevalencia de fragilidad y el grado de BIA, sin asociación con el resto de síndromes geriátricos. Se apreció asimismo una tendencia no significativa hacia una mayor incidencia de FA o mortalidad en los pacientes con BIA avanzado (razón de riesgos 1,51, intervalo de confianza del 95% 0,85-2,70, $p = 0,164$).

Conclusiones:

a) Los pacientes con EAo grave sintomática tratados de forma conservadora constituyen un grupo heterogéneo. Los pacientes rechazados por edad avanzada tenían menos comorbilidades y riesgo quirúrgico, así como una mejor evolución.

b) Los pacientes nonagenarios con EAo grave son tratados de forma conservadora en casi el 85% de los casos. A pesar de la intensa asociación entre el grado de comorbilidad y el pronóstico, el manejo clínico no estuvo condicionado por el grado de comorbilidad.

c) Alrededor de un tercio de los ancianos con infarto de miocardio en ritmo sinusal presentan BIA en el ECG. Los datos apoyan la hipótesis del BIA como un estado previo a la FA. Se apreció una tendencia lineal no significativa entre la prevalencia de fragilidad y el grado de BIA. El BIA avanzado se asoció con una tendencia a mayor incidencia de muerte o FA al año.

I. SUMMARY.

The progressive aging population and the high incidence of cardiovascular disease in the elderly make this issue a major public health problem.

First, we analyzed the causes of conservative management in patients with severe aortic stenosis (AS), as well as clinical characteristics and prognosis of these patients according to the reason for conservative management. We included all patients with symptomatic severe AS conservatively managed from the *Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa (IDEAS)* registry (n=292). The main reasons for conservative management were: group I (comorbidity) in 128 patients (43.8%); group II (dementia) in 18 (6.2%); group III (advanced age) in 34 (11.6%); group IV (rejection by the patient) in 62 (21.2%) and group V (other reasons) in 50 (17.1%). There was a greater comorbidity burden and a higher surgical risk in group I, as well as a higher rate of mortality at one year (42.2%), more commonly due to non cardiac causes. In contrast, patients from group III had fewer comorbidities and lower mortality (20.6%).

Secondly, we analyzed the impact of comorbidity as measured by the Charlson Index (CI) on the management and prognosis of nonagenarian patients with AS (n=177) from the *IDEAS and Pronóstico de la Estenosis Grave Aórtica Síntomática del Octogenario (PEGASO)* registries. A total of 56 patients (31.6%) had a low degree of comorbidity (CI <3). A strong association was observed between the degree of comorbidity and mortality at one year (p <0.001). Most patients (150/177, 84.7%) were managed conservatively. Predictors of conservative management were hospital management without TAVI facilities (p <0.001); lower functional class (p = 0.012) and lower mean

transaortic gradient ($p = 0.048$). Management was not different according to the degree of comorbidity.

Finally, we analyzed the prevalence of interatrial block (IAB), its association with frailty and other geriatric syndromes and its association with the incidence of atrial fibrillation (AF) at one year in consecutive elderly patients with myocardial infarction. We included 254 patients. Among patients in sinus rhythm, 149 presented a normal interatrial conduction (67.7%), 37 partial IAB (16.8%) and 34 advanced IAB (15.5%). There was a significant linear association between the degree of IAB and the prevalence of hypertension, previous stroke and mitral regurgitation. A non-significant linear trend was observed between the prevalence of frailty and the degree of IAB, without association with the rest of geriatric syndromes. A non-significant trend towards a higher incidence of AF or mortality in patients with advanced BIA in sinus rhythm (hazard ratio 1.51, 95% confidence interval 0.85-2.70, $p = 0.164$).

Conclusions:

- a) Patients with symptomatic severe AS managed conservatively are a heterogeneous group. The patients rejected because of advanced age had lower comorbidity and surgical risk, as well as a better clinical outcomes.
- b) Nonagenarians with severe AS are managed conservatively in almost 85% of cases. Despite the strong association between the degree of comorbidity and prognosis, clinical management was not different according to the degree of comorbidity.
- c) About one third of elderly patients with myocardial infarction presented BIA on the ECG. The data support the hypothesis that BIA is a pre-AF state. A non-significant linear trend was observed between the prevalence of frailty and the degree of IAB.

Advanced BIA was associated with a trend towards a higher incidence of AF or death at one year.

II. INTRODUCCIÓN.

II.a) Etiología y fisiopatología.

Las estimaciones actuales revelan consistentemente un progresivo envejecimiento de la población que será más notable en los próximos años¹. Como consecuencia de ello, la estenosis aórtica (EAo) se ha convertido en la valvulopatía más frecuente en los países desarrollados². A pesar de que existen otras etiologías (congénita en válvula bicúspide, reumática, secundaria a enfermedades sistémicas o trastornos metabólicos), la causa más frecuente de EAo en estos países es la degenerativa o calcificada, típicamente asociada al paciente añoso³⁻⁵. La prevalencia y gravedad de esta entidad aumentan con la edad⁴. La prevalencia de la EAo en la población de edad mayor de 65 años oscila entre el 2 y el 7%⁶⁻⁸, alcanzando en el octogenario una prevalencia del 13%⁸. Es, después de la hipertensión arterial y la cardiopatía isquémica, la enfermedad cardiovascular más frecuente en Europa y Norteamérica⁹. La EAo grave sintomática no tratada tiene una mortalidad de hasta el 50% a los 2 años. La única terapia efectiva es la intervención, ya sea el recambio valvular aórtico quirúrgico (RVAQ) convencional o la implantación transcatóter de una válvula aórtica (TAVI), ya que ambos han demostrado un alivio sintomático y una mejoría de la supervivencia. De hecho, esta patología es la segunda causa de indicación de cirugía cardíaca¹⁰, constituyendo en la actualidad un verdadero problema de salud pública¹¹.

La esclerosis aórtica, considerada precursora de la EAo, se define por la presencia de un engrosamiento valvular focal, normalmente en el centro de la valva, siendo su movilidad y funcionalidad normales [por definición la velocidad de jet aórtico es menor de 2,5 metros por segundo (m/s)]. Durante mucho tiempo se ha considerado consecuencia inevitable del envejecimiento^{6,12,13}, siendo su prevalencia de alrededor del

25% en sujetos de más de 65 años¹². A pesar de que se le ha atribuido poca relevancia clínica, su presencia se asocia a un aumento de la morbimortalidad, de forma independiente a la presencia de factores de riesgo cardiovascular^{14,15}, posiblemente debido a fenómenos de inflamación y aterosclerosis¹¹.

La progresión de la esclerosis aórtica a EAo ha sido objeto de varios trabajos. En un estudio prospectivo de 2.131 pacientes con esclerosis aórtica, un 15,9% desarrolló EAo (leve en el 10,5%, moderada en el 2,9%, y grave en el 2,5%), con un intervalo medio entre el diagnóstico de esclerosis aórtica hasta el desarrollo de EAo de 8 años¹⁶. Por todo ello, los pacientes diagnosticados de esclerosis aórtica deberían ser sometidos a seguimiento clínico.

La progresión de la EAo se debe a un proceso inflamatorio activo que se caracteriza por el depósito de lipoproteínas, inflamación crónica y osificación a nivel valvular¹⁷⁻²¹. Todo ello provoca un aumento del grosor y rigidez valvular, originando la estenosis valvular, que produce un mayor estrés mecánico a la salida de la sangre a través del orificio valvular, y en consecuencia un mayor grado de disfunción endotelial.

La EAo degenerativa y la arterioesclerosis comparten algunos factores de riesgo, como la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión arterial, la dislipemia, y el tabaquismo^{12,22}. Especialmente en edades avanzadas es frecuente que los pacientes con EAo estén afectados también de arteriosclerosis en otras localizaciones^{11,23}.

En condiciones normales, el área efectiva de apertura de la válvula aórtica oscila entre 3 y 4 cm². La esclerosis aórtica se caracteriza por la calcificación valvular en ausencia de gradiente importante. A medida que se desarrolla la EAo aumenta el gradiente transvalvular; considerándose el diagnóstico de EAo establecida cuando la velocidad del jet aórtico supera los 2,5 m/s. La progresión de la EAo condiciona una obstrucción a la eyección ventricular izquierda, con un gradiente transvalvular durante la sístole y un

aumento también de la presión sistólica intraventricular. Como mecanismo adaptativo, se produce un aumento del grosor y de la masa ventricular (hipertrofia ventricular) de carácter concéntrico²⁴. La hipertrofia ventricular podría asociar, no obstante, algunas consecuencias cardíacas negativas, porque conlleva una menor distensibilidad ventricular, con un aumento de las presiones de llenado, incluso aunque el tamaño de la cavidad ventricular sea normal²⁵, lo que puede conducir al desarrollo de insuficiencia cardíaca. La alteración de la función diastólica es especialmente importante en los pacientes con EAo, condicionando y favoreciendo la sintomatología²⁶. El aumento de las presiones de llenado ventricular se transmite también a la aurícula izquierda, que termina por dilatarse, siendo más propensa a desarrollar arritmias, y al lecho vascular pulmonar. La hipertrofia ventricular izquierda tiene implicaciones pronósticas, pues se asocia con una mayor probabilidad de desarrollar síntomas y una peor supervivencia. A pesar de todo ello, la mayor parte de los pacientes ancianos con EAo presentan una función ventricular izquierda conservada.

II.b) Historia natural y sintomatología.

La historia natural de la EAo comprende un periodo inicial más o menos prolongado caracterizado porque el paciente se encuentra asintomático a pesar del desarrollo progresivo de la obstrucción y el consiguiente aumento de presión intraventricular. Existe una considerable variabilidad de unos pacientes a otros en el grado de obstrucción valvular y los síntomas. En general, el paciente asintomático presenta buen pronóstico (sobre todo los pacientes jóvenes)¹¹, si bien, los pacientes con EAo muy grave podrían ser una excepción. Inicialmente, el gradiente transvalvular es mínimo, y se empieza a elevar cuando el área valvular aórtica (AVA) disminuye por debajo de la mitad de lo normal. La velocidad de progresión de la estenosis valvular varía

ampliamente de unos pacientes a otros, aunque en líneas generales, el aumento medio del gradiente de presión transvalvular sistólico varía entre 4 y 7 mmHg por año, el AVA disminuye de media 0,1 cm² por año y la velocidad del jet aórtico aumenta 0,3 m/seg de media por año¹³. La variación entre diferentes individuos justifica plenamente la realización de seguimiento ecocardiográfico.

Existen algunos factores relacionados con la progresión de la estenosis valvular y el desarrollo de síntomas²⁷⁻³⁰, siendo fundamentales el AVA, la velocidad del jet aórtico y la variación en la velocidad del jet, la calcificación valvular, o el grado de hipertrofia ventricular, entre otros. También, se ha identificado el valor pronóstico de algunos marcadores bioquímicos como los péptido natriuréticos (BNP)³¹⁻³⁵.

Los síntomas suelen surgir de forma tardía, pero dicha aparición marca un punto de inflexión en el curso de la enfermedad³⁶. Se sabe que a partir de aquí la progresión de la enfermedad va a ser muy rápida y sus manifestaciones se van a hacer cada vez más frecuentes y graves, con una expectativa vital que puede ser inferior a 2 años o incluso inferior a un año en el octogenario³⁷. Los tres síntomas clásicamente relacionados con la EAo son disnea, síncope y angina, normalmente en relación con el esfuerzo. La disnea de esfuerzo es el síntoma más frecuente en este escenario, aunque con una frecuencia no desdeñable puede atribuirse también en parte a otras patologías frecuentes en el anciano³⁸. Los mareos y el síncope se relacionan con una hipoperfusión cerebral (probablemente mayor en pacientes con enfermedad cerebrovascular) de causa multifactorial (disminución del gasto cardíaco, arritmias, especialmente auriculares, vasodilatación inducida con el ejercicio). Dos tercios de los pacientes con EAo grave presentan angina de esfuerzo, encontrándose enfermedad coronaria hasta en la mitad de los casos^{39,40}. La hipertrofia ventricular puede dar lugar también a angina por reducción de la reserva de flujo coronario junto con un aumento de la demanda miocárdica de

oxígeno, así como alteraciones en el flujo coronario por alteración de la relajación miocárdica. La muerte súbita, por su parte, es una causa frecuente de fallecimiento en pacientes sintomáticos⁹. La supervivencia media de un paciente con EAo y angina es de 5 años; con síncope, de 3 años y con disnea y signos de insuficiencia cardíaca, de 2 años.

Aunque la probabilidad de presentar síntomas se asocia con la gravedad de la lesión valvular⁴¹, existe una cierta variabilidad al respecto. Algunos factores pueden dificultar su detección. En este sentido, la sintomatología depende en gran medida del nivel de actividad física del paciente, por lo que puede ser difícil de determinar en ancianos³⁸, especialmente con una alta carga de comorbilidad y deterioro funcional previo. La presencia de una alta carga de comorbilidades puede asimismo confundir sobre el origen de la sintomatología (astenia, mareos, disnea).

II.c) Manejo.

Ningún tratamiento médico para la EAo puede mejorar los resultados de la historia natural. Los pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca no candidatos a intervención o que están a la espera de ella deben recibir tratamiento médico acorde con las guías sobre insuficiencia cardíaca. Debe tratarse la hipertensión arterial si está presente. El tratamiento médico debe ajustarse gradualmente y con precaución para evitar hipotensión. Se debe reevaluar con frecuencia a los pacientes. Como se ha mencionado previamente, la aparición de síntomas en el paciente con EAo grave ensombrece claramente el pronóstico^{42,43}. Por ello, la aparición de síntomas en este contexto constituye, según las recomendaciones actuales, una clara indicación de intervención sobre la válvula aórtica (salvo: rechazo del paciente; contraindicación absoluta por comorbilidades graves con una supervivencia < 1 año o que las

comorbilidades o el estado general hagan improbable que la intervención mejore la calidad de vida o la supervivencia)⁴⁴.

II.d) Valvuloplastia percutánea.

La valvuloplastia percutánea suele conllevar mejoría clínica y hemodinámica precoz en grado variable⁴⁵, aunque no modifica el curso natural de la enfermedad, apareciendo reestenosis en la mayoría de los pacientes en los primeros 6-12 meses¹¹. Se trata, además, de un procedimiento no exento de complicaciones agudas potencialmente graves, como rotura aórtica, insuficiencia valvular o ictus. Algunos escenarios particulares hacen razonable su uso, como es el caso de pacientes con muy alto riesgo quirúrgico o considerados no operables como puente a mejoría o como puente a TAVI. También, se puede realizar en aquellos pacientes sintomáticos con EAo grave que precisan urgentemente una cirugía mayor no cardíaca, como puente a recambio valvular aórtico quirúrgico (RVAQ)²³.

II.e) Tratamiento quirúrgico.

El RVAQ se ha asociado a una mejoría sustancial de la supervivencia, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes con EAo sintomática, siendo el tratamiento de elección hasta hace pocos años, ya que globalmente, el pronóstico de los pacientes sintomáticos que se someten a esta intervención es satisfactorio, con una supervivencia media postoperatoria similar a la de su grupo de edad⁴⁶.

La mayor comorbilidad de los pacientes ancianos con EAo determina que su situación preoperatoria sea peor que la de los pacientes más jóvenes. Una de las comorbilidades más frecuentes en este escenario es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC),

puediendo afectar hasta al 15% de los pacientes⁷. La combinación de enfermedad pulmonar grave, dolor postoperatorio por la esternotomía o la toracotomía y largo tiempo de anestesia en pacientes sometidos a RVAQ puede contribuir al desarrollo de complicaciones respiratorias, alargando o complicando el postoperatorio/recuperación. Existe una relación gradual entre la alteración de la función renal y el aumento de la mortalidad después de la cirugía valvular, particularmente cuando la tasa de filtrado glomerular (TFG) es < 30 ml/min. La enfermedad arterial coronaria, cerebrovascular y periférica tiene un impacto negativo en la supervivencia a corto y largo plazo tras la cirugía. Hasta el 44% de los pacientes mayores de 75 años con EAo grave sintomática tienen al menos una comorbilidad no cardiológica. La edad y las comorbilidades determinan el riesgo operatorio y la esperanza de vida, teniendo por tanto implicaciones importantes en la toma de decisiones. Algunas series quirúrgicas describen una mortalidad operatoria en pacientes octogenarios de alrededor del 10%. Entre los factores relacionados con la mortalidad operatoria del RVAQ en pacientes con EAo destacan la edad avanzada y la cardiopatía grave, así como la existencia de comorbilidades importantes. Además, el riesgo quirúrgico aumenta con la realización de revascularización coronaria concomitante o la cirugía de carácter urgente⁵.

En general, el pronóstico de los pacientes ancianos que sobreviven al periodo perioperatorio es bueno también a largo plazo^{5,47-49}, con una supervivencia a 5 años de hasta el 70% en el octogenario⁴⁷, asociando además mejoría de la calidad de vida. Se han descrito medianas de supervivencia tras RVAQ de 6,8 años entre los pacientes de edad entre los 80 y 84 años, y de 6,2 años en los mayores de 85 años⁵⁰. A pesar de ello, los datos sobre el efecto del RVAQ en la supervivencia de octogenarios no seleccionados con EAo grave sintomática son controvertidos, ya que muchos de estos pacientes rechazan o no son propuestos para RVAQ, a pesar que los datos, como se ha

comentado anteriormente, demuestran que el RVAQ puede realizarse en dichos pacientes seleccionados con una baja mortalidad⁵¹⁻⁵⁵. En general, los pacientes ancianos que se someten a RVAQ parecen tener un mejor pronóstico que aquellos tratados de forma conservadora^{5,56,57}, aunque parte de este mejor pronóstico podría ser debido a un sesgo de selección de los pacientes con menos comorbilidad hacia la cirugía.

II.f) Riesgo quirúrgico.

Los scores de riesgo, desarrollados para estimar la mortalidad operatoria, presentan importantes limitaciones en la población geriátrica, en la que el riesgo quirúrgico es muy variable⁵⁸. El EuroSCORE I sobrestima la mortalidad operatoria y su calibración del riesgo es deficiente. El EuroSCORE II y el score de la Sociedad Norteamericana de Cirujanos Torácicos (STS- PROM), permiten discriminar con más precisión a los pacientes con riesgo quirúrgico alto o bajo y muestra una mejor calibración para predecir el resultado posoperatorio después de la cirugía valvular, postulándose este último como el más fiable⁵⁹⁻⁶¹. Estas escalas no contemplan variables vinculadas al envejecimiento como fragilidad o la dependencia funcional⁶², y tampoco incluyen la contribución de factores tan importantes como son la experiencia o los resultados individuales de cada centro³⁸, la presencia de aorta en porcelana o irradiación torácica previa. Además, los pacientes ancianos están infrarrepresentados en las poblaciones a partir de las cuales se realizan estas escalas de riesgo. Por todo ello, existen con frecuencia diferencias entre la mortalidad observada y la esperada, sobre todo en los pacientes de mayor riesgo^{5,63}. En consecuencia, la indicación de RVAQ en el paciente de edad avanzada sigue siendo un auténtico reto⁶⁴⁻⁶⁶.

II.g) Implantación transcatóter de una válvula aórtica (TAVI).

La TAVI ha surgido en los últimos años como una alternativa al RVAQ para aquellos pacientes considerados inoperables o de alto riesgo quirúrgico (se ha documentado que representan hasta un 30% de los pacientes con EAo grave sintomática)⁶⁷⁻⁶⁹, habiendo supuesto una auténtica revolución en el manejo del paciente anciano con EAo grave sintomática.

La vía retrógrada, mediante acceso transfemoral (TF), es la más sencilla, la menos invasiva y la más accesible, siendo la de elección en la actualidad⁷⁰⁻⁷². Sin embargo, en algunos pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad vascular periférica importante se pueden contemplar otras alternativas, como es el acceso transapical (TA) o transaórtico⁷³⁻⁷⁵.

El ensayo Placement of AoRTic TraNscathetER Valve (PARTNER) es el que sustenta la generalización de la técnica. Se trata de un estudio multicéntrico y aleatorizado que incluyó a pacientes con EAo grave sintomática divididos en dos cohortes. La cohorte A, estaba formada por pacientes de alto riesgo quirúrgico, según un riesgo estimado de mortalidad $\geq 15\%$ a los 30 días (la escala de riesgo quirúrgico de la Society of Thoracic Surgeons [STS] $>10\%$ se utilizó como guía para la inclusión de pacientes), que se aleatorizaron a TAVI (TF o TA) o a RVAQ⁶⁸. El objetivo primario era la ausencia de muerte durante la duración del estudio (diseño de no inferioridad). Se incluyeron 699 pacientes (edad media de 83.6 ± 6.8 años y 84.5 ± 6.4 años para el grupo de TAVI y RVAQ, respectivamente). Las tasas de supervivencia fueron similares en ambos grupos [muerte global a 30 días: 3,4% en el grupo TAVI y 6,5% en el grupo RVAQ ($p=0,07$), y al año: 24,4% y 26,8%, respectivamente ($p=0,44$)]. La mayoría de los pacientes del grupo de TAVI experimentaron una mejoría de los síntomas a los 30 días, si bien no se encontraron diferencias en este punto en ambos grupos a un año. La cohorte B estaba

formada por pacientes inoperables (n=358), valorados por al menos dos cirujanos cardíacos con base en una estimación de mortalidad o morbilidad grave irreversible $\geq 50\%$ a 30 días, que se aleatorizaron a TAVI TF o tratamiento médico⁶⁹. El objetivo primario era la ausencia de muerte al año de seguimiento (diseño de superioridad). La edad media de los pacientes fue de $83,1 \pm 8,6$ años en el grupo TAVI y de $83,2 \pm 8,3$ años en el grupo de tratamiento estándar. En los pacientes sometidos a TAVI se observó una reducción significativa de la mortalidad global al año (el 30,7% frente al 50,7%; $p < 0,001$), así como de la mortalidad cardiovascular (el 20,5% frente al 44,6%; $p < 0,001$) y de la necesidad de rehospitalización (el 22,3% frente al 44,1%; $p < 0,001$). Además, entre los pacientes que sobrevivieron al año, la proporción de pacientes con disnea en clase funcional III o IV de la NYHA era menor en el grupo de TAVI (el 25,5% frente al 58%; $p < 0,001$).

Más recientemente, en un estudio realizado por Adams et al⁷⁶, se compararon la TAVI con prótesis autoexpandible y RVAQ en 795 pacientes con EAo grave y alto riesgo quirúrgico. En el análisis según tratamiento, la tasa de muerte por cualquier causa al año fue menor en el grupo TAVI que en el quirúrgico (el 14,2% frente al 19,1%, con una reducción absoluta del riesgo del 4,9%, $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,04$ para superioridad). Este trabajo supone un hito en la implantación de prótesis percutáneas al ser, por primera vez, superiores a la cirugía en pacientes con EAo grave y alto riesgo quirúrgico.

Estudios recientes describen tasas de éxito del procedimiento superiores al 90%, así como una mortalidad a 30 días inferior al 10%⁷⁷⁻⁷⁹. Globalmente, estos resultados subrayan la seguridad y eficacia de este procedimiento, constituyendo una clara alternativa al RVAQ en pacientes considerados inoperables o de alto riesgo quirúrgico.

Las complicaciones más frecuentes de la TAVI son las relacionadas con el acceso vascular, con una frecuencia entre un 10-15%, siendo la principal causa de morbimortalidad. Otra de las complicaciones relativamente frecuente es el desarrollo de bloqueo en el sistema de conducción eléctrica del corazón por afectación del haz de His, relacionado sobre todo con el implante de válvulas autoexpandibles tipo CoreValve®⁸⁰, y que implica en muchas ocasiones la implantación de un marcapasos definitivo. La insuficiencia paravalvular también es una complicación a resaltar. Otra temida complicación es el accidente cerebrovascular, con una incidencia alrededor del 3%, y un impacto pronóstico evidente⁸¹. Menos frecuentes son la necesidad de hemodiálisis o la malposición o embolización de la válvula, y la necesidad de conversión a cirugía abierta. La mejoría clínica y hemodinámica tras la intervención se relaciona con el aumento del AVA que se consigue (normalmente superior a 1,5 cm²) y de la disminución de los gradientes transvalvulares⁸². Estos parámetros, así como la mejoría de la clase funcional, permanecen estables durante el seguimiento a medio plazo⁷⁸.

Estos trabajos y otros más recientes^{83,84} demuestran que la TAVI puede aumentar la esperanza y la calidad de vida de los pacientes ancianos considerados hasta ahora no tratables, siempre en base a una adecuada selección de los pacientes y a la mejoría en los dispositivos.

Se han descrito una serie de predictores de mortalidad y de ausencia de mejoría sintomática en pacientes sometidos a TAVI. Así, la presencia de un gradiente aórtico medio ≤ 40 mmHg; la presencia de insuficiencia tricúspide moderada o grave; la presencia de insuficiencia aórtica moderada o grave; un valor de *EuroSCORE* elevado; un ingreso previo por insuficiencia cardíaca; el infarto de miocardio previo o periprocedimiento; la insuficiencia renal; niveles elevados de pro-BNP; una mala clase funcional (IV de la NYHA); fracción de eyección $< 30\%$, así como la necesidad de

conversión a cirugía abierta o el desarrollo de infarto cerebral periprocedimiento se asocian con una mayor mortalidad⁸⁵⁻⁸⁷. Otros factores, como la presencia de insuficiencia mitral grave o de insuficiencia aórtica moderada o grave después del procedimiento se asocian con una ausencia de mejoría sintomática⁸⁶.

El pronóstico de los pacientes sometidos a TAVI está también claramente influenciado por su perfil de comorbilidades. Un Índice de Charlson (IdC)⁸⁸ elevado y una peor puntuación en la escala de Karnofsky⁸⁹ antes del procedimiento se han descrito como predictores de mortalidad a 30 días. Otros predictores⁹⁰ preoperatorios independientes de mortalidad tras la TAVI son la presencia de hipertensión pulmonar, EPOC, insuficiencia renal y diabetes insulino dependiente⁹¹, así como factores relacionados con el procedimiento como son la necesidad de soporte hemodinámico o el desarrollo de sepsis. La insuficiencia renal aguda, en relación con el procedimiento, también ha demostrado tener interés pronóstico⁹².

En el momento actual esta técnica está destinada a pacientes con EAO grave sintomática con alto riesgo quirúrgico o con contraindicaciones absolutas para la cirugía⁴⁴. Datos más recientes sugieren también buenos resultados de la TAVI frente a RVAQ en pacientes de riesgo quirúrgico intermedio^{93,94}. Pero de momento, antes de ampliar el abanico de pacientes potencialmente candidatos a TAVI se requieren datos sobre la durabilidad de este tipo de dispositivos. Los datos ecocardiográficos al año de seguimiento del estudio PARTNER confirman los buenos resultados de estudios observacionales previos sobre la estabilidad de los resultados hemodinámicos asociados con las válvulas percutáneas. Sin embargo, en estos momentos hay pocos datos a largo plazo sobre la durabilidad y la ausencia de fallos estructurales de las prótesis percutáneas. No obstante, menos del 5% de las prótesis quirúrgicas presentan fallos estructurales a largo plazo (> 5-10 años de seguimiento), con lo que deberemos esperar

todavía unos años para comprobar si se obtienen los mismos resultados de durabilidad con las prótesis percutáneas. Esta información es de gran importancia para la posible expansión de esta técnica al tratamiento de pacientes más jóvenes con expectativa de vida > 10 años tras el procedimiento.

Hasta la fecha, en general, la mayoría de los pacientes sometidos a TAVI son ancianos con un riesgo estimado de mortalidad operatoria > 20% según el *EuroSCORE* logístico o > 10% según el *STS*. Además, los pacientes con un menor riesgo quirúrgico a los que se ha implantado una TAVI presentaban generalmente otras comorbilidades importantes, como fragilidad extrema y/o aorta de porcelana, ninguna de las cuales está recogida en los scores de cálculo de riesgo quirúrgico.

Los pacientes que se remiten para TAVI constituyen, por lo tanto, una población heterogénea, que incluye pacientes tremendamente frágiles que probablemente no son buenos candidatos a ningún tipo de intervención y pacientes susceptibles de ser operados pero que implica un elevado riesgo quirúrgico. En consecuencia, cardiólogos, cirujanos y otros profesionales implicados en la asistencia a este tipo de pacientes deben trabajar en equipo (“heart team”) para mejorar la selección de los candidatos que más se beneficien de cada intervención y evitar la futilidad, así como evaluar los resultados de forma crítica y constructiva. La selección de un determinado tratamiento depende a menudo de ciertos modelos de riesgo o scores que, como se ha comentado, pueden tener ciertas limitaciones en este escenario. A pesar de ello, es necesario integrar y considerar estas herramientas en la toma de decisiones de estos pacientes.

En conclusión, el tratamiento médico aislado presenta una elevada mortalidad, al no tener impacto en la evolución natural de la enfermedad, mientras que la valvuloplastia con balón puede mejorar la sintomatología de forma transitoria, aunque tampoco

modifica la supervivencia. El RVAQ y la TAVI se pueden llevar a cabo en pacientes ancianos seleccionados con buenos resultados a corto y largo plazo⁹⁵. Dado los buenos resultados de la TAVI a medio y largo plazo en términos de mejoría hemodinámica y sintomática, así como de la supervivencia, se estima que en los próximos años aumente su demanda, y probablemente también se puedan ampliar sus indicaciones.

II.h) Manejo en la práctica clínica cotidiana.

En la práctica clínica habitual una proporción no desdeñable de pacientes ≥ 80 años con EAo grave sintomática se manejan de forma conservadora^{56,96,97}, a pesar de las recomendaciones actuales⁴⁴ y de los buenos resultados descritos. El registro PEGASO⁹⁸ es un registro prospectivo y observacional llevado a cabo en 37 hospitales españoles entre julio del 2008 y junio de 2010 que incluyó 928 pacientes octogenarios con EAo grave sintomática. Sus principales objetivos fueron describir las características clínicas de estos pacientes, analizar los factores determinantes de su manejo clínico y evaluar los factores condicionantes de su pronóstico. Los criterios de inclusión fueron: a) edad ≥ 80 años; b) EAo grave (gradiente transaórtico medio ≥ 40 mmHg o AVA < 1 cm²); c) disnea, angina o síncope atribuible a la EAo (a juicio de los investigadores), y d) la posibilidad de obtener el consentimiento informado (por parte del paciente o de los familiares en caso de sujetos no competentes). En el momento de la inclusión, 496 (53,4%) estaban hospitalizados y 432 (46,6%) fueron evaluados en la consulta ambulatoria. Los criterios de exclusión fueron: a) la realización previa de intervención valvular; b) la imposibilidad de obtener al menos 2 números de teléfono para el seguimiento; o c) la existencia de enfermedad no cardíaca con una expectativa vital inferior a 6 meses. De los hospitales que participaron en el registro: 17 (46%) disponían de Cirugía Cardíaca y de laboratorio de Hemodinámica; 7 (19%), sólo de laboratorio de

Hemodinámica y 13 (35%) de ellos no tenían ni Cirugía Cardíaca ni Hemodinámica. Para la valoración de la comorbilidad y del estado funcional, se utilizaron el Índice de comorbilidad de Charlson y el Índice de Katz de independencia en las actividades de la vida diaria. La media de edad era de $84,2 \pm 3,5$ años. Un 59%, mujeres y sólo el 49% eran independientes (Índice de Katz A). El manejo planteado más frecuente de estos pacientes fue el conservador en 423 pacientes (46%), seguido de TAVI en 261 (28%) y RVAQ en 244 (26%). La principal razón descrita para no recomendar la intervención en 684 pacientes fue: el alto riesgo quirúrgico [322 (47.1%)]; otros motivos médicos [193 (28,2%)]; rechazo por parte del paciente [134 (19,6%)] o rechazo por parte de la familia en caso de pacientes no competentes [35 (5,1%)]. Durante el seguimiento (11,2-38.9 meses), 357 pacientes (38,5%) fallecieron: 226 (53,4%) en el grupo de tratamiento médico, 81 (31%) en el grupo TAVI y 50 (20.5%) en el grupo RVAQ. Tras ajustar por múltiples potenciales confusores, el planteamiento inicial de realizar intervención se asoció con una menor mortalidad en comparación con el manejo conservador [(TAVI Razón de riesgos 0,68; intervalo de confianza 95% 0,49–0,93; $p=0,016$); RVAQ Razón de riesgos 0,56 (intervalo de confianza 95% 0,39–0,8; $p=0,002$)].

Por otro lado, el registro IDEAS⁹⁹ se diseñó para analizar los determinantes del manejo y pronóstico de pacientes con EAo atendidos en la práctica clínica cotidiana. Se trata de un registro multicéntrico observacional en que se incluyeron de forma retrospectiva 726 pacientes consecutivos con EAo diagnosticada por ecocardiograma durante el mes de enero de 2014 en 48 hospitales españoles (gradiente aórtico medio ≥ 40 mmHg o AVA por ecuación de continuidad $< 1\text{cm}^2$), sin intervención valvular previa. La edad media de esta serie fue de 77,3 años, y de nuevo el manejo conservador fue la estrategia más frecuentemente utilizada [468 (64,5%)]. Las dos principales causas de la elección de manejo conservador fueron la ausencia de síntomas significativos (29,1%) y la

presencia de comorbilidades (27,4%). Durante el seguimiento, 132 pacientes fallecieron (18,2%), siendo las principales causas la insuficiencia cardíaca y enfermedades no cardíacas. La supervivencia al año en los pacientes tratados de forma conservadora, con TAVI y con RVAQ fue 76,3%, 94,9% y 92,5%, respectivamente ($p < 0,001$). La asociación más potente con la realización de intervención fue el manejo en hospitales terciarios con disponibilidad de Cirugía Cardíaca (OR 2,7, 95% CI 1,8-4,1, $p < 0,001$).

Así pues, existe una discordancia notable entre las recomendaciones actuales y el manejo utilizado en la práctica clínica cotidiana. La presencia de comorbilidades¹⁰⁰ y otras variables vinculadas al envejecimiento (fragilidad, dependencia, deterioro cognitivo) se han sugerido como una de las potenciales causas de esta discrepancia. A pesar de su probable relación con el manejo y pronóstico¹⁰¹⁻¹⁰⁸ del paciente anciano en diferentes escenarios cardiológicos, este tipo de factores, llamados también síndromes geriátricos, han sido hasta hace pocos años escasamente reportados y analizados en los diferentes ensayos y registros en el área cardiovascular. La edad cronológica ha sido, independientemente de la situación funcional y el estado biológico de los pacientes, utilizado frecuentemente como herramienta aislada para la elección de la estrategia terapéutica y como factor pronóstico en pacientes ancianos con EAo. A pesar de que se ha descrito una asociación de la fragilidad con el pronóstico del anciano con EAo¹⁰⁹⁻¹¹², la información sobre el impacto de los síndromes geriátricos en el manejo y pronóstico del paciente anciano con EAo en nuestro medio es escasa.

II.i) Conducción interauricular, fibrilación auricular y envejecimiento.

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en el paciente anciano, y se asocia con una mayor incidencia de ictus y mortalidad. Por lo tanto, optimizar la

predicción de la FA en el anciano podría conllevar importantes consecuencias económicas y sociales.

Varios autores han sugerido que el bloqueo interauricular (BIA) podría ser un precursor de la FA¹¹³⁻¹¹⁵. En el BIA parcial, la alteración de la conducción del impulso en el tejido auricular se manifiesta como una onda P prolongada en el electrocardiograma, con una duración >120 ms. Cuando el estímulo se bloquea por completo en la parte superior de la aurícula (como en el BIA avanzado), una buena parte de la aurícula izquierda es estimulada en dirección caudocraneal, lo que se refleja en el electrocardiograma como una onda P bifásica en derivaciones inferiores. Como en el caso de la FA, la fibrosis auricular ha sido sugerida como un potencial mecanismo asociado a estas alteraciones de la conducción interauricular¹¹⁶. Tanto la fibrosis como la arterioesclerosis se asocian habitualmente con el envejecimiento. Además, como en el caso de la FA, se ha descrito una mayor prevalencia de BIA en el anciano¹¹⁷⁻¹¹⁸. Martínez-Selles et al¹¹⁸ analizaron los registros electrocardiográficos en una serie de 80 pacientes centenarios (edad media 101,4 años) en comparación con un grupo control de 260 septuagenarios. Los centenarios presentaron con menor frecuencia una onda P normal (28.8% vs 53.5%), y tenían con mayor frecuencia BIA avanzado (26,3% vs 8,2%), FA/flutter (25% vs 10%), y latidos auriculares prematuros (28,3 vs 7%) (P=0,01).

Así pues, el envejecimiento es un proceso heterogéneo, y las razones por las que diferentes pacientes presentan diferentes velocidades de envejecimiento son poco conocidas. Durante la última década el estudio de la fragilidad y otras variables vinculadas al envejecimiento ha cobrado un interés creciente. Ningún estudio previo ha analizado la asociación del BIA con la fragilidad, la discapacidad ni otros síndromes geriátricos.

III. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO E HIPÓTESIS DE TRABAJO.

El progresivo envejecimiento poblacional y la alta incidencia de enfermedad cardiovascular en pacientes de edad avanzada está generando un aumento progresivo y exponencial en el número de estos pacientes ingresados por patología cardiovascular. Además, estos pacientes presentan un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, así como gasto de recursos sanitarios, por lo que el manejo del paciente anciano con enfermedad cardiovascular se está convirtiendo en un problema de salud pública de primera magnitud.

La EAo degenerativa es la valvulopatía más frecuente en el paciente anciano. Las guías de práctica clínica recomiendan de forma clara la intervención en pacientes con EAo grave sintomática, aunque dichas recomendaciones se sustentan en series donde los pacientes ancianos con mayor grado de comorbilidad están infrarrepresentados. Probablemente por ello un porcentaje no despreciable de estos pacientes son manejados de forma conservadora en la práctica clínica cotidiana, especialmente los pacientes de mayor edad y con mayor grado de comorbilidades. La información existente en la literatura sobre el perfil de pacientes con EAo grave sintomática manejados de forma conservadora es escasa.

Además, el envejecimiento es un proceso muy heterogéneo, y las razones de las diferencias entre la velocidad de envejecimiento entre unos pacientes y otros son desconocidas. Durante los últimos años el estudio de la fragilidad, la comorbilidad y otras variables vinculadas al envejecimiento ha suscitado un creciente interés, aunque aún no está completamente establecido el rol de la valoración geriátrica en el manejo del paciente muy anciano con EAo.

Por otro lado, se ha descrito previamente una mayor prevalencia de BIA en pacientes muy ancianos. La fibrosis auricular se ha sugerido como un potencial mecanismo asociado al BIA. Tanto la fibrosis como la aterosclerosis se asocian con el envejecimiento. Ningún estudio ha analizado previamente la posible asociación entre el BIA y la fragilidad y otras variables vinculadas al envejecimiento. Además, la presencia de BIA se ha asociado con una mayor incidencia de FA en escenarios cardiológicos diferentes al infarto de miocardio.

Por todo ello, la hipótesis de trabajo planteada en este proyecto es que algunos factores no completamente esclarecidos podrían condicionar de forma significativa el manejo del paciente de edad avanzada con cardiopatía (estenosis valvular aórtica e infarto de miocardio con bloqueo interauricular) y dichos factores podrían, asimismo, estar relacionados con un diferente pronóstico en este tipo de pacientes.

IV. OBJETIVOS.

IV.a) Objetivo principal:

Analizar el impacto de la comorbilidad y otros síndromes geriátricos en el manejo clínico y pronóstico de pacientes ancianos no seleccionados con enfermedad cardiovascular en nuestro medio.

IV.b) Objetivos secundarios:

1. Describir las principales causas de manejo conservador, así como las características clínicas y pronóstico a medio plazo de pacientes no seleccionados con EAo grave sintomática tratados de forma conservadora procedentes de una extensa serie multicéntrica en nuestro medio en función del motivo de dicho manejo conservador.
2. Estudiar el perfil clínico, manejo y pronóstico del paciente nonagenario procedente de una cohorte multicéntrica de 2 registros nacionales de pacientes no seleccionados con EAo grave en nuestro medio, así como la influencia del grado de comorbilidad en el manejo y pronóstico de estos pacientes.
3. Estudiar en una serie multicéntrica de pacientes ancianos no seleccionados con infarto de miocardio en nuestro medio, la prevalencia de BIA; su asociación con la prevalencia de síndromes geriátricos e impacto en la incidencia de FA y mortalidad al año.

V. ARTÍCULOS

1: Bernal E, Ariza-Solé A, Formiga F, Abu-Assi E, Carol A, Galián L, Bayés-Genís A, Saldivar HG, Díez-Villanueva P, Sellés MM; *Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa (IDEAS) Registry Investigators. Conservative management in very elderly patients with severe aortic stenosis: Time to change? J Cardiol.* 2017 Jun;69(6):883-887.

2: Bernal E, Ariza-Solé A, Bayés-Genís A, Formiga F, Díez-Villanueva P, Romaguera R, González-Saldivar H, Martínez-Sellés M. *Management of Nonagenarian Patients With Severe Aortic Stenosis: The Role of Comorbidity. Heart Lung Circ.* 2018 Feb;27(2):219-226.

3: Bernal E, Bayés-Genís A, Ariza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, Escobar-Robledo LA, Aboal J, Alcoberro L, Guerrero C, Ariza-Segovia I, Hernández de Benito A, Vilardell P, Sánchez-Salado JC, Lorente V, Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M. *Interatrial block, frailty and prognosis in elderly patients with myocardial infarction. J Electrocardiol.* 2018 Jan - Feb;51(1):1-7.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Cardiology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jjcc

Original article

Conservative management in very elderly patients with severe aortic stenosis: Time to change?



Eva Bernal (MD)^{a,b}, Albert Ariza-Solé (PhD)^{c,*}, Francesc Formiga (PhD)^c,
 Emad Abu-Assi (PhD)^d, Antoni Carol (MD)^e, Laura Galián (MD)^f,
 Antoni Bayés-Genís (PhD)^{a,b}, Hugo González Saldivar (MD)^g, Pablo Díez-Villanueva (PhD)^h,
 Manuel Martínez Sellés (PhD)^{g,i}, on behalf of the Influencia del Diagnóstico de Estenosis
 Aórtica Severa (IDEAS) Registry Investigators¹

^a Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, Spain^b Universitat Autònoma de Barcelona, Spain^c Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain^d Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, Pontevedra, Spain^e Hospital Moisès Broggi, Sant Joan Despí, Barcelona, Spain^f Hospital de la Vall d'Hebron, Barcelona, Spain^g Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain^h Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spainⁱ Universidad Europea y Universidad Complutense, Madrid, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 June 2016

Received in revised form 14 August 2016

Accepted 18 August 2016

Available online 17 September 2016

Keywords:

Severe aortic stenosis

Conservative management

Comorbidity

Elderly

Mortality

ABSTRACT

Background: Despite current recommendations, a high percentage of patients with severe symptomatic aortic stenosis are managed conservatively. The aim of this study was to study symptomatic patients undergoing conservative management from the IDEAS registry, describing their baseline clinical characteristics, mortality, and the causes according to the reason for conservative management.

Methods: Consecutive patients with severe aortic stenosis diagnosed at 48 centers during January 2014 were included. Baseline clinical characteristics, echocardiographic data, Charlson index, and EuroSCORE-II were registered, including vital status and performance of valve intervention during one-year follow-up. For the purpose of this substudy we assessed symptomatic patients undergoing conservative management, including them in 5 groups according to the reason for performing conservative management [I: comorbidity/frailty (128, 43.8%); II: dementia 18 (6.2%); III: advanced age 34 (11.6%); IV: patients' refusal 62 (21.2%); and V: other reasons 50 (17.1%)].

Results: We included 292 patients aged 81.5 ± 9 years. Patients from group I had higher Charlson index (4 ± 2.3), higher EuroSCORE-II (7.5 ± 6), and a higher overall (42.2%) and non-cardiac mortality (16.4%) than the other groups. In contrast, patients from group III had fewer comorbidities, lower EuroSCORE-II (4 ± 2.5), and low overall (20.6%) and non-cardiac mortality (5.9%).

Conclusions: Patients with severe symptomatic aortic stenosis managed conservatively have different baseline characteristics and clinical course according to the reason for performing conservative management. A prospective assessment of comorbidity and other geriatric syndromes might contribute to improve therapeutic strategy in this clinical setting.

© 2016 Japanese College of Cardiology. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Background

The prevalence of aortic stenosis (AS) increases with age and is especially high in the elderly [1], affecting 8% of patients aged 85 years or older [2]. The progressive aging of populations makes likely a marked increase in the impact of AS on public health during the upcoming years [3,4]. Prognosis clearly worsens when symptoms appear [5], with an impairment in quality of life and

* Corresponding author at: Cardiology Department, Bellvitge University Hospital, Feixa Llarga s/n. 08907, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain.
 Tel.: +34 93 2607924.

E-mail address: aariza@bellvitgehospital.cat (A. Ariza-Solé).

¹ See Annex 1 for the list of Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa (IDEAS) Registry Investigators.

a high mortality in untreated patients, higher than other serious diseases such as breast, lung, or colon cancer [6]. Both surgical intervention, and more recently, transcatheter aortic valve implantation (TAVI) improve survival in this clinical setting [7–9]. Despite current recommendations [10], recent data show that symptomatic patients are commonly managed conservatively in routine clinical practice [11,12]. A conservative approach might be a reasonable option in patients with severe comorbidities and a short life expectancy [10–14]. However, little is known about the clinical profile and prognosis of symptomatic patients undergoing a conservative management in routine clinical practice [13,15,16].

The IDEAS study (*Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa*) [17] is a multicenter Spanish registry, endorsed and coordinated by the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology which included consecutive patients with severe AS. This study was designed to assess the determinants of management and prognosis in these patients showing that most patients were managed conservatively (64.8%). The most common reasons for this conservative management were the absence of symptoms (29.1%) and serious comorbidities (27.4%) [17].

The aim of this substudy was to describe clinical characteristics of symptomatic patients managed conservatively from the IDEAS registry, assessing their overall mortality and its causes according to the main reason for this conservative management.

Methods

The IDEAS registry retrospectively included consecutive patients with AS [mean aortic gradient ≥ 40 mmHg or aortic valve area (AVA) < 1 cm² by continuity equation [10], without previous valve intervention] diagnosed by echocardiography in 48 Spanish centers in January 2014 ($n = 726$) [17]. Clinical characteristics, echocardiographic data, Charlson comorbidity index [18], as well as *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE-II) [19] were registered. Clinical follow-up was performed in all patients at 12 months by review of medical records or by telephone contact, including vital status and requirement for valve intervention (surgical or percutaneous). Death was deemed of cardiac origin when it was due to heart failure, myocardial infarction, or sudden death.

For the purpose of this substudy, we included symptomatic patients from the IDEAS registry in whom their medical team chose a conservative management ($n = 292$). Patients were divided into five subgroups according to the main reason for this conservative management: (I) comorbidities; (II) dementia; (III) advanced age; (IV) patient's refusal; and (V) other reasons/unknown. The degree of comorbidities was assessed by the Charlson index. The diagnosis of dementia was based on medical records. In patients from group V, the more common reasons were unknown and technical issues precluding TAVI. This classification was assigned by the IDEAS registry investigators after review of medical records.

Quantitative variables are expressed as mean (SD). Categorical variables are expressed as n (%). Comparisons of categorical variables were performed by Chi squared test or Fisher test where indicated. Comparisons of quantitative variables were performed by ANOVA test. Survival curves were performed by Kaplan–Meier method, assessing the statistical significance by log rank test. Analyses were performed by the statistical software SPSS 21.0.0 (IBM, Chicago, IL, USA).

Results

We included 292 patients, with mean age 81.5 ± 9 years. The main reasons for conservative management were “comorbidities” in 128 (43.8%) patients; “dementia” in 18 (6.2%); “advanced age” in 34

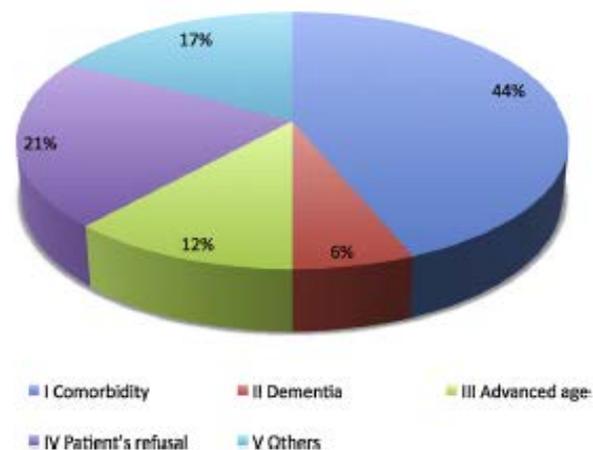


Fig. 1. Frequencies of each of the reasons for conservative management in patients with symptomatic severe aortic stenosis.

(11.6%); “patient's refusal” in 62 (21.2%) and “others” in 50 (17.1%) cases (Fig. 1).

Table 1 shows baseline characteristics, echocardiographic data, and one-year outcomes according to the reason for conservative management. Significant differences regarding baseline characteristics were observed, with a higher prevalence of comorbidities in group I (mean Charlson index 4) and a higher risk for surgery (mean EuroSCORE-II 7.5). In contrast, patients from group III had fewer comorbidities, with the lowest values of Charlson index and EuroSCORE-II. A lower mean transaortic gradient was also observed in patients from group III.

Cumulative survival according to the reason for conservative management is shown in Fig. 2. A significantly higher overall mortality was observed in group I (42.2%). The lowest mortality was observed in groups III (20.6%), IV (24.2%), and II (27.8%).

Non-cardiac causes of mortality were more common in group I (16.4%) and V (10%) as compared to the others (Table 1). Main causes of non-cardiac mortality were infections (9/33, 27.3%), neoplasms (7/33, 21.2%), and stroke (3/33, 9.1%). The most common reason for cardiac death was heart failure in all subgroups.

Discussion

The main findings from our study are: (a) patients with symptomatic severe AS managed conservatively from our series are an heterogeneous group, with relevant differences in their baseline characteristics according to the reason for conservative management; and (b) one-year clinical outcomes were significantly different according to these reasons, with a higher mortality and higher percentage of non-cardiac mortality in patients from groups I and V as compared to the rest.

Despite the clear recommendation of intervention in symptomatic patients with severe AS [10], a considerable number of patients are managed conservatively in routine clinical practice. The information about causes for conservative management in this clinical setting is scarce. In a paper from Bach et al. [16], high risk for surgery due to comorbidities and patient's refusal for intervention were the most common reasons for conservative management in a series of 369 patients with severe AS. Paradoxically, 25% of patients undergoing conservative management had lower risk for surgery as compared to patients undergoing intervention. The PEGASO registry showed as the most common causes of conservative management a high risk for

Table 1
Baseline characteristics, echocardiographic data, and one-year outcomes according to the main reason for conservative management.

	I: Comorbidity (n = 128)	II: Dementia (n = 18)	III: Advanced age (n = 34)	IV: Patient's refusal (n = 62)	V: Others (n = 50)	p
Age	81.6 (7)	84.3 (5)	87.1 (9)	78.6 (14)	77 (9)	0.001
Male sex	62 (48.4)	3 (16.7)	7 (20.6)	21 (33.9)	31 (62)	0.001
Diabetes mellitus	48 (37.5)	1 (5.6)	7 (20.6)	19 (30.6)	11 (22.4)	0.037
Previous neoplasm	30 (23.4)	2 (11.1)	2 (5.9)	6 (9.7)	11 (22.4)	0.001
COPD	28 (21.9)	1 (5.6)	1 (2.9)	6 (9.7)	13 (26.5)	0.008
Renal failure	53 (41.4)	4 (22.2)	8 (23.5)	9 (14.5)	9 (18.4)	0.001
Previous stroke	26 (20.3)	3 (16.7)	3 (8.8)	10 (16.1)	7 (14.3)	0.036
Previous myocardial infarction	32 (25)	1 (5.6)	8 (23.5)	5 (8.1)	11 (22)	0.034
Charlson index	4 (2.3)	2.1 (1.3)	1.7 (2)	2.2 (1.7)	2.6 (2)	0.001
EuroSCORE-II	7.5 (8)	7.8 (8)	4 (2.5)	4.5 (4.7)	4.8 (7)	0.002
Previous heart failure admission	57 (44.6)	3 (16.7)	17 (50)	18 (29)	20 (41.7)	0.002
LVEF	56 (13)	59 (16)	58 (12)	61 (13)	60 (13)	0.073
Angina	24 (18.8)	2 (11.1)	6 (17.6)	10 (16.4)	11 (22)	0.526
Dyspnea	98 (76.6)	10 (55.6)	24 (70.6)	38 (61.3)	28 (56)	0.059
Syncope	6 (4.7)	0	3 (8.8)	8 (12.9)	5 (10)	0.189
NYHA class \geq III	46 (36)	3 (16.7)	6 (17.6)	13 (20.9)	15 (30)	0.062
Mean aortic gradient (mmHg)	41 (16)	49 (19)	36 (12)	49 (16)	41 (13)	0.003
AVA (cm ²)	0.75 (0.2)	0.62 (0.2)	0.71 (0.2)	0.69 (0.2)	0.81 (0.2)	0.002
One-year mortality	54 (42.2)	5 (27.8)	7 (20.6)	15 (24.2)	16 (32)	0.001
Non-cardiac mortality	21 (16.4)	1 (5.6)	2 (5.9)	4 (6.5)	5 (10)	0.115
Cardiac mortality	30 (23.4)	3 (16.7)	4 (11.8)	9 (14)	9 (18)	
Causes of cardiac death						0.367
Sudden death	2 (6.7)	0	1 (2.5)	1 (11.1)	1 (11.1)	
Heart failure	27 (90)	3 (100)	3 (7.5)	8 (88.9)	7 (77.8)	
Myocardial infarction	1 (3.3)	0	0	0	1 (11.1)	

Categorical variables are expressed as n (%). Quantitative variables are expressed as mean (SD).
COPD, chronic obstructive pulmonary disease; LVEF, left ventricular ejection fraction; NYHA, New York Heart Association; AVA, aortic valve area.

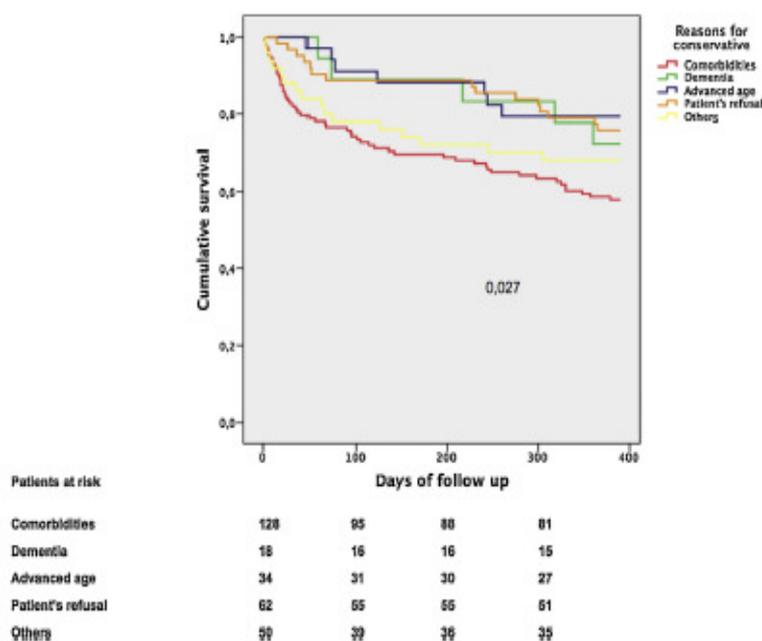


Fig. 2. Cumulative survival according to the reasons for a conservative approach.

surgery (47.1%), other medical reasons (28.2%), and patient's refusal (19.6%). Non-cardiac causes of mortality were more common (28.6% of overall mortality) in patients with more comorbidities (Charlson index \geq 5) [13], but information about causes of mortality according to the reasons for conservative management was not provided.

Vavalle et al. [20] analyzed the possible association between geographic factors and clinical management in AS, assessing 12 111 hospital discharges with this diagnosis in hospitals from

North Carolina, USA during 2010. A higher incidence of admissions with diagnosis of AS was observed in rural areas, with a lower rate of intervention. The authors suggested that a differential access to surgical treatment might justify these findings.

Perera et al. [12] retrospectively assessed a series of 105 consecutive patients with severe AS divided into three groups: 25 patients undergoing conservative management because of absence of symptoms, 41 symptomatic patients rejected for intervention due to comorbidities, and 39 patients undergoing

intervention. As in other series, symptomatic patients who were rejected for intervention were older (83.4 vs 66.1 years), with more comorbidities and higher risk for surgery (logistic EuroSCORE >20%: 62% vs 15%) as compared to patients undergoing intervention. As described previously, symptomatic patients undergoing conservative management had higher mortality (73% vs 18%), longer hospital stay and more symptoms during follow-up (64% vs 0%). The authors stated that conservative management in symptomatic patients was due to a high risk for surgery in almost all patients from this group. Information about other reasons for conservative management and specific causes of death was not provided.

Finally, Freed et al. [21] analyzed a series of 106 patients with severe AS admitted to a tertiary care hospital, of whom 33 (31%) underwent intervention and the rest (73, 69%) were conservatively managed. Symptoms were present in 31 cases (42%) of patients undergoing conservative management. Main causes of this conservative management in symptomatic patients were the assumption of symptoms not due to AS (9 cases, 29%), high risk for surgery (5 cases, 15%), patient's refusal (5 cases, 15%), AS not considered severe (3 cases, 11%), limited life expectancy (3 cases, 11%), and advanced age (2 cases, 6%). Information about causes of mortality and outcomes according to the reasons of conservative management were not provided.

Therefore, the information about the profile of symptomatic patients with severe AS undergoing conservative management is scarce, and in most cases data about characteristics of patients and outcomes according to the reasons for the conservative management are not available.

Data from our series showed important differences regarding clinical profile, outcomes, and causes of death according to the reasons for performing conservative management. Consistently with previous data, the main reason for this approach in our patients was the presence of comorbidities (group I). Probably this was a wise decision in these patients, since they had severe comorbidities, high risk for surgery, and higher one-year mortality, with a higher percentage of non-cardiac mortality as compared to other groups. Interestingly, data from the IDEAS registry [17] showed a high degree of agreement between the registry investigators and the treating medical team of patients when the reason for the conservative management was the presence of comorbidities (around 88%), in contrast to other settings. Patients from group V (other reasons) were probably comparable in terms of comorbidities (mean Charlson index 2.6), also with higher mortality as compared to groups II, III, and IV.

Assessment of comorbidities by the Charlson index has shown a good performance in predicting prognosis in non-cardiac scenarios [22] as well as in patients with severe AS. Data from the PEGASO registry [13] showed that octogenarian patients with symptomatic severe AS and more comorbidities (Charlson index ≥ 5) did not obtain any benefit from valve intervention, with higher degrees of dependence and higher mortality, more commonly due to non-cardiac causes as compared to the rest (28.6% vs 19.5%, $p = 0.008$). On the other hand, the Euro Heart Survey [23], conducted in patients with severe AS aged 75 years or older, showed that Charlson index was the main predictor of one-year mortality. Charlson index is also useful in risk stratification before non-cardiac surgery [24,25] and surgical aortic valve replacement [26], as well as in patients undergoing TAVI [27]. The benefit of valve intervention in elderly patients with severe comorbidities has been put in doubt [14]. The presence of other aging related variables such as cognitive status, frailty, functional status, and nutritional risk has shown a significant prognostic impact in this clinical setting [28]. Therefore, the recommendation of performing a comprehensive geriatric assessment has been consolidated during the last years, including a prospective evaluation of frailty and

other geriatric syndromes in order to optimize the therapeutic strategy in these patients [29,30].

Clinical management in patients rejected for intervention due to advanced age (group III) deserves special comment. Interestingly, these patients had low risk for surgery (with the lowest EuroSCORE-II value between all groups), with fewer comorbidities and a relatively low one-year mortality, less often due to non-cardiac causes. The level of agreement between the IDEAS registry investigators and the treating medical team regarding the therapeutic strategy was lower in this group, around 70%. In our opinion, data from our series do not support a conservative approach in very elderly patients with fewer comorbidities, recommending a comprehensive geriatric assessment in order to improve selection of therapeutic strategy in this clinical setting. The progressive aging of population has led to a progressive increase in the number of elderly patients with AS, many of whom present in a good clinical condition, without comorbidities, frailty criteria, nor other geriatric syndromes. Taking into account our data, these patients might derive special benefit from valve intervention, especially with the widespread use of less invasive techniques such as TAVI, that has shown a good performance in patients at moderate to high risk for surgery.

This study has several limitations. Due to its observational nature, we cannot rule out certain residual confounding. In addition, the small size of some subgroups weakens the strength of our findings. On the other hand, frailty assessment was subjectively performed, without using standardized scores.

Despite these limitations, our data reasonably show the relevant differences regarding clinical profile and outcomes in patients undergoing conservative management according to the reasons for this therapeutic approach in an extensive series of consecutive symptomatic severe AS patients from routine clinical practice. A prospective assessment of frailty and other aging-related variables might contribute to improve clinical management, especially in very elderly patients with fewer comorbidities and a good functional status.

Conclusions

Patients with symptomatic severe AS undergoing conservative management presented significantly different baseline characteristics and outcomes according to the reasons for this conservative management. Rejected patients for intervention because of comorbidities had higher mortality, with a higher percentage of non-cardiac mortality. In contrast, patients rejected because of advanced age had fewer comorbidities, lower risk for surgery, and better outcomes. A comprehensive geriatric evaluation might contribute to better select the therapeutic strategy in patients with symptomatic severe AS.

Conflict of interest

There are no conflicts of interest for any of the authors.

Annex 1

The Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa (IDEAS) registry was coordinated by the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology. The list of investigators is included below.

Hugo González Saldivar; Carlos Rodríguez-Pascual; Teresa Parajes-Vázquez; Marina Montero-Magan; Gonzalo De la Morena; Pedro J Flores-Blanco; Covadonga Fernández-Golfín; Cristina Lozano; Luis Miguel Rincón; Carmen Amorós; Xavier Borrás;

Mario Baquero Alonso; Eva García Camacho; Andrés Sánchez Pérez; Luis Martínez Dolz; Herminio Morillas Ciment; Jorge Sanz Sánchez; María Ferré Vallverdú; Albert Ariza Solé; Gabriela Guzmán-Martínez; Óscar González-Fernández; Juan José Gómez-Doblas; Antonio Arribas Jiménez; María Jesús García Sánchez; Pedro Luis Sánchez Fernández; María Eugenia Fuentes; María Victoria Millán; Laura Galian Gay; Martín Ruiz Ortiz; Pablo Avanzas; Isaac Pascual; César Morís; Emad Abu-Assi; Tomás Ripoll Vera; Yolanda Gómez Pérez; Oscar Díaz Castro; Jesús Jimenez Borreguero; Eduardo Pozo; Amparo Benedicto; Pablo Díez Villanueva; Paula Antuña; María Victoria Mogollón Jiménez; Gonzalo Marcos Gómez; Marcelino Cortés García; Miguel Orejas Orejas; Juan Quiles; Clara Gunturiz; Javier Castrodeza; Javier Tobar; Javier López; Martín Jesús García González; Eva Bernal Labrador; Jorge López Ayerbe; Sonia María Barros; Antoni Carol Ruiz; Javier Botas; Alberto Núñez García; Esther Sanz Girgas; Alfredo Bardají Ruiz; Cesar S Caro Martínez; Alicia Gómez Aguera; Teresa Pareja Sierra; Fiorella Quinte Yarcuri; Irene Mateo Rodríguez; María del Pilar Zuazola Martínez; Teresa Pérez; Vicente Ignacio Arrarte Esteban; Francisco Sogorb Garri; Miguel A Ramirez-Marrero; Sonia Ibars Campaña; Ferrán Padilla Marchan; Jorge Rodríguez-Capitán; Ramón Andion; Leopoldo Pérez de Isla; Patricia Mahía Casado; José Plaza Carrera; Bernardo García de la Villa Redondo; Félix M Valencia-Serrano; Daniel Bravo Bustos; Isaac Lacambra-Blasco; Guillermo Isasti; Alicia Bautista Paves; Eduardo Pereyra; Eva Pueo; Luis Cornide Santos; Ana Garrido Martín; Clara Bonnad Lozano; Manuel Martínez-Sellés.

References

- Yamashita E, Takeuchi M, Seo Y, Izumo M, Ishizu T, Sato K, Suzuki K, Akashi YJ, Aonuma K, Otsuji Y, Oshima S. Prognostic value of paradoxical low-gradient severe aortic stenosis in Japan: Japanese Multicenter Aortic Stenosis Study, Retrospective (JUST-R) Registry. *J Cardiol* 2015;65:360–8.
- Lindroos M, Kupari M, Heikkilä J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: an echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1220–5.
- Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. *Lancet* 2009;374:1196–208.
- Supino PG, Borer JS, Yin A, Dillingham E, McClymont W. The epidemiology of valvular heart diseases: the problem is growing. *Adv Cardiol* 2004;41:9–15.
- Miura S, Arita T, Kumamaru H, Domei T, Yamaji K, Soga Y, Shirai S, Hanyu M, Ando K. Causes of death and mortality and evaluation of prognostic factors in patients with severe aortic stenosis in an aging society. *J Cardiol* 2015;65:353–9.
- National Cancer Institute. SEER Cancer Stat Fact Sheets. <http://seer.cancer.gov/statfacts/> [accessed 16.11.10].
- Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:2130–8.
- Kodali SK, Williams MR, Smith CR, Svensson LG, Webb JC, Makkar RR, Fontana GP, Dewey TM, Thourani VH, Pichard AD, Fischbein M, Szezo WY, Lim S, Greason KL, Teirstein PS, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012;366:1686–95.
- Sabaté M, Cánovas S, García E, Hernández Antolín R, Maroto I, Hernández JM, Alonso Briaies JH, Muñoz García AJ, Gutiérrez-Ibañeta E, Rodríguez-Roda J. Collaborators of the TAVI National Group. In-hospital and mid-term predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: data from the TAVI National Registry 2010–2011. *Rev Esp Cardiol* 2013;66:949–58.
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, Borger MA, Carrel TP, De Bonis M, Evangelista A, Falk V, Jung B, Lancellotti P, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:2451–96.
- Martínez-Sellés M, Gómez Doblas JJ, Carro Hevia A, García de la Villa B, Ferreira-González I, Alonso Tello A, Andión Ogando R, Ripoll Vera T, Arribas Jiménez A, Carrillo P, Rodríguez Pascual C, Casares I, Romeva M, Borrás X, Cornide L, López-Palop R, et al. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention. *J Intern Med* 2014;275:608–20.
- Perera S, Wijesinghe N, Ly E, Devlin G, Pasupati S. Outcomes of patients with untreated severe aortic stenosis in real-world practice. *N Z Med J* 2011;124:40–8.
- Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Sánchez-Sendin D, Carro Hevia A, Gómez Doblas JJ, García de la Villa B, Cornide L, Alonso Tello A, Andión Ogando R, Ripoll Vera T, Arribas Jiménez A, Carrillo P, Rodríguez Pascual C, Casares I, Romeva M, Borrás X, et al. Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol* 2015;189:61–6.
- Van Brabant H, Neyt M, Hulstaert F. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risky and costly. *BMJ* 2012;345:e4710.
- Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pal RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg* 2006;82:2111–5.
- Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister Jr BD, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2:533–9.
- González Saldívar H, Rodríguez-Pascual C, de la Morena G, Fernández-Gollín C, Amorós C, Alonso MB, Dolz LM, Solé AA, Guzmán-Martínez G, Gómez-Doblas JJ, Jiménez AA, Fuentes ME, Gay LG, Ortiz MR, Avanzas P, et al. Comparison of 1-year outcome in patients with severe aortic stenosis treated conservatively or by aortic valve replacement or by percutaneous transcatheter aortic valve implantation. Data from a Multicenter Spanish Registry. *Am J Cardiol* 2016;118:244–50.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockwood D, EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734–44.
- Vavalle JP, Phillips HR, Holeran SA, Wang A, O'Connor CM, Smith PK, Hughes GC, Harrison JK, Patel MR. Analysis of geographic variations in the diagnosis and treatment of patients with aortic stenosis in North Carolina. *Am J Cardiol* 2014;113:1874–8.
- Freed BH, Sugeng L, Furlong K, Mor-Avi V, Raman J, Jeevanandam V, Lang RM. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol* 2010;105:1339–42.
- Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DR, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke* 2004;35:1941–5.
- Jung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, Goikolea-Barwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery. *Eur Heart J* 2005;26:2714–20.
- Mayr R, May M, Burger M, Martini T, Pycha A, Dechet C, Lodde M, Compolj E, Wieland WF, Denzinger S, Otto W, Aziz A, Fritsche HM, Gierth M. The Charlson comorbidity index predicts survival after disease recurrence in patients following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Int* 2014;93:303–10.
- Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4–10.
- Kearney L, Ord M, Buxton B, Matalanis G, Patel S, Burrell L, Srivastava P. Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up. *Am J Cardiol* 2012;110:695–701.
- Toggeweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, Ye J, Cheung A, Wood DA, Webb JG. 5-Year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:413–9.
- Stortedy S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Jüni P, Carrel T, Bischoff S, Schoenenberger CM, Stuck AE, Windacker S, Wenaweser P. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:489–96.
- Langanay T, Flécher E, Fouquet O, Ruggieri VG, De La Tour B, Félix C, Lelong B, Verhoye JP, Corbière H, Leguerrier A. Aortic valve replacement in the elderly: the real life. *Ann Thorac Surg* 2012;93:70–7.
- Green P, Woglom AE, Geneaux 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;5:974–81.

2: Bernal E, Ariza-Solé A, Bayés-Genís A, Formiga F, Díez-Villanueva P, Romaguera R, González-Saldívar H, Martínez-Sellés M. Management of Nonagenarian Patients With Severe Aortic Stenosis: The Role of Comorbidity. *Heart Lung Circ.* 2018 Feb;27(2):219-226. doi: 10.1016/j.hlc.2017.02.033

3: Bernal E, Bayés-Genís A, Ariza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, Escobar-Robledo LA, Aboal J, Alcobarro L, Guerrero C, Ariza-Segovia I, Hernández de Benito A, Vilardell P, Sánchez-Salado JC, Lorente V, Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M. Interatrial block, frailty and prognosis in elderly patients with myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2018 Jan - Feb;51(1):1-7. doi: 10.1016/j.jelectrocard.2017.08.026

VI. RESUMEN GLOBAL DE RESULTADOS.

a) Causas de manejo conservador, características clínicas y pronóstico en pacientes con EAo grave sintomática tratados de forma conservadora.

Artículo: Bernal E, Ariza-Solé A, Formiga F, Abu-Assi E, Carol A, Galián L, Bayés-Genís A, Saldivar HG, Díez-Villanueva P, Sellés MM; Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa (IDEAS) Registry Investigators. Conservative management in very elderly patients with severe aortic stenosis: Time to change? J Cardiol. 2017 Jun;69(6):883-887.

Se incluyeron 292 pacientes con una media de edad de $81,5 \pm 9$ años. Las razones para la elección de manejo conservador fueron: presencia de comorbilidades (grupo I) en 128 pacientes (43,8%); demencia (grupo II) en 18 pacientes (6,2%); edad avanzada (grupo III) en 34 pacientes (11,6%); rechazo por parte del paciente (grupo IV) en 62 casos (21,2%) y otras razones (grupo V) en 50 casos (17,1%).

Se apreciaron diferencias relevantes en las características basales, con una mayor carga de comorbilidades en el grupo I (IdC medio: 4) y un mayor riesgo quirúrgico (*Euroscore II*¹⁹ medio: 7,5). En contraste, los pacientes del grupo III tenían menos comorbilidades, con los valores más bajos de IdC y de *Euroscore II*, como un menor gradiente transaórtico medio.

Se apreció asimismo una mortalidad significativamente mayor en los pacientes del grupo I (42,2%), mientras que la mortalidad más baja se apreció en los grupos III (20,6%), IV (24,2%) y II (27,8%).

La mortalidad extracardíaca fue más frecuente en los grupos I (16,4%) y V (10%) en comparación con el resto (tabla 1). Las principales causas de mortalidad extracardíaca fueron: las infecciones (9/33, 27,3%), las neoplasias (7/33, 21,2%) y el ictus (3/33, 9,1%). La causa de mortalidad cardíaca más frecuente fue la insuficiencia cardíaca en todos los subgrupos.

b) Perfil clínico, manejo e influencia del grado de comorbilidad en el manejo y pronóstico del paciente nonagenario con EAo grave en nuestro medio.

Artículo: Bernal E, Ariza-Solé A, Bayés-Genís A, Formiga F, Díez-Villanueva P, Romaguera R, González-Saldívar H, Martínez-Sellés M. Management of Nonagenarian Patients With Severe Aortic Stenosis: The Role of Comorbidity. Heart Lung Circ. 2018 Feb;27(2):219-226.

Se incluyeron un total de 177 pacientes (60 hombres y 117 mujeres) nonagenarios consecutivos. La edad media fue 91,1 años, siendo el 66,1% mujeres. El IdC medio fue 3,2 y 56 pacientes (31,6%) tenían un grado de comorbilidad bajo (IdC <3).

Los pacientes con bajo grado de comorbilidad eran ligeramente más jóvenes, con mayor índice de masa corporal y presentaban menos síntomas que los pacientes con mayor grado de comorbilidad. El manejo clínico fue similar en ambos grupos. Se apreció una potente asociación entre el grado de comorbilidad y la mortalidad al año, siendo especialmente marcado el aumento de mortalidad a partir de valores de IdC ≥ 3 . Los pacientes con IdC ≥ 3 presentaron una proporción ligeramente superior de mortalidad extracardíaca.

Un total de 150 pacientes (84,7%) fueron manejados de forma conservadora. Únicamente 2 pacientes fueron sometidos a valvuloplastia percutánea (y posteriormente TAVI). Los pacientes sometidos a manejo conservador eran ligeramente más mayores, y presentaban una mayor prevalencia de diabetes y demencia. Todos los pacientes asintomáticos fueron manejados de forma conservadora. Tanto el gradiente transaórtico medio como máximo fueron significativamente superiores dentro del grupo TAVI. Se apreció asimismo menor proporción de pacientes con insuficiencia mitral y mayor proporción de pacientes con hipertrofia ventricular moderada o grave dentro de este subgrupo. Los pacientes manejados de forma conservadora fueron atendidos con menor frecuencia en centros con disponibilidad de TAVI y presentaban una mejor clase funcional que los pacientes sometidos a TAVI.

Los predictores independientes de manejo conservador identificados en el análisis multivariado fueron manejo en hospitales sin disponibilidad de TAVI ($p < 0,001$), menor clase funcional ($p = 0,012$) y un menor gradiente transaórtico medio ($p = 0,048$).

Se apreció una tendencia no significativa a menor mortalidad en el grupo a TAVI tanto dentro del grupo pacientes con baja carga de comorbilidad (14,3% vs 34,7%, $p = 0,279$), como con alta comorbilidad (50% vs 69,3%, $p = 0,096$), como en el total de la serie (40,7% vs 58%, $p = 0,097$). No se apreciaron diferencias significativas en la proporción de muertes de causa extracardíaca en función del manejo clínico.

Finalmente, los predictores independientes de mortalidad fueron: a) el IdC; b) aclaramiento de creatinina, c) gradiente transaórtico medio; d) fracción de eyección de ventrículo izquierdo; e) insuficiencia mitral significativa y f) la realización de TAVI. No se apreció una interacción significativa entre el impacto de la intervención y el grado de comorbilidad.

c) Prevalencia de BIA, asociación con la prevalencia de síndromes geriátricos e impacto en la incidencia de FA y mortalidad al año en pacientes ancianos con infarto agudo de miocardio.

Artículo: Bernal E, Bayés-Genís A, Ariza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, Escobar-Robledo LA, Aboal J, Alcobarro L, Guerrero C, Ariza-Segovia I, Hernández de Benito A, Vilardell P, Sánchez-Salado JC, Lorente V, Bayés de Luna A, Martínez-Sellés M. *Interatrial block, frailty and prognosis in elderly patients with myocardial infarction. J Electrocardiol. 2018 Jan - Feb;51(1):1-7.*

Se incluyeron 254 pacientes procedentes del registro *IFFANIAM*¹²⁰, con edad media de 82,1 años. Del total, 146 pacientes (57,5%) eran varones. La mayor parte de los pacientes estaba en ritmo sinusal (220/254, 86,6%). La evaluación electrocardiográfica¹²¹ en los pacientes en ritmo sinusal mostró los siguientes datos: 149 presentaban una conducción interauricular normal (67,7%); 37, BIA parcial (16,8%) y 34, BIA avanzado (15,5%). De los pacientes que no estaban en ritmo sinusal, la mayoría estaban en FA/flutter (27; 10,6%), y el resto en ritmo de marcapasos (2; 0,8%) u otras condiciones (5; 2%).

Los pacientes con BIA avanzado eran mayores que el resto. Se apreció una asociación lineal significativa entre el grado de BIA y la prevalencia de hipertensión, ictus previo y el número de fármacos totales de tratamiento habitual. Se apreció asimismo una intensa asociación lineal entre el grado de BIA y la prevalencia de insuficiencia mitral moderada o grave, con la mayor proporción dentro del grupo de pacientes en FA.

No se apreciaron diferencias significativas en la comorbilidad, en el estado funcional¹²², en el riesgo nutricional y en el estado cognitivo¹²³ en función de grado de BIA. Se

apreció únicamente una tendencia lineal no significativa entre la prevalencia de fragilidad¹²⁴ y el grado de BIA y entre los valores de fuerza de prensión digital¹²⁵ y el grado de BIA.

Se apreció una tendencia no significativa hacia una mayor incidencia de FA o mortalidad en los pacientes con BIA avanzado en comparación con el resto de pacientes en ritmo sinusal (razón de riesgos 1,51, IC del 95% 0,85-2,70, p=0,164).

También, se apreció una tendencia lineal entre el grado de BIA y la mortalidad durante el seguimiento. Esta tendencia estuvo cerca de la significación (Razón de riesgos 1,61, IC del 95% 0,93-2,79, p=0,090), con la mayor mortalidad en los pacientes con FA.

Asimismo, se apreció una tendencia no significativa hacia una mayor incidencia de FA de nueva aparición en los pacientes con BIA avanzado en comparación con el resto tanto dentro de grupo de pacientes frágiles (30% vs 16,7%, p=0,358) como en los pacientes sin criterios de fragilidad (28,8% vs 20,6% p=0,172).

VII. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN.

Causas de manejo conservador, características clínicas y pronóstico en función del motivo de no intervención en pacientes con EAo grave sintomática tratados de forma conservadora.

A pesar de la clara recomendación de intervención en pacientes con EAo grave sintomática, un número considerable de pacientes es manejado de forma conservadora en la práctica clínica habitual. La información sobre los motivos de este manejo conservador es escasa. En un trabajo de Bach et al¹²⁶, el alto riesgo quirúrgico y el rechazo de la intervención por parte del paciente fueron las razones más comunes para el manejo conservador en una serie de 369 pacientes con EAo grave. Paradójicamente, un 25% de los pacientes manejados de forma conservadora tenían un bajo riesgo quirúrgico en comparación con los pacientes intervenidos. Las causas más frecuentes de manejo conservador en el registro *PEGASO*⁹⁸ fueron el alto riesgo quirúrgico (47,1%), otros motivos médicos (28,2%) y el rechazo por parte del paciente (19,6%). La mortalidad de causa extracardíaca fue más frecuente (28,6% del total de muertes) en los pacientes con una alta carga de comorbilidad (IdC >5), pero no se describió la mortalidad en función de las causas del manejo conservador. Vavalle et al¹²⁷ analizaron la posible asociación entre factores geográficos y el manejo clínico de la EAo, estudiando 12111 altas hospitalarias con dicho diagnóstico en hospitales de Carolina del Norte durante 2010. Se apreció una mayor incidencia de ingresos con diagnóstico de EAo y una menor tasa de intervención en áreas rurales. Los autores sugirieron que un acceso diferencial a la cirugía podría haber justificado sus hallazgos. Perera et al¹²⁸ estudiaron retrospectivamente una serie de 105 pacientes consecutivos con EAo grave

divididos en 3 grupos: 25 pacientes no intervenidos por encontrarse asintomáticos; 41 pacientes sintomáticos manejados de forma conservadora por su carga de comorbilidades y 39 pacientes sintomáticos sometidos a intervención. De forma consistente con series previas, los pacientes sintomáticos en los que se rechazó la intervención por comorbilidades tenían mayor edad (83,4 vs 66,1 años) y un mayor riesgo quirúrgico en comparación con los pacientes intervenidos (*EuroSCORE* logístico >20%: 62% vs 15%). Además, los pacientes sintomáticos no intervenidos presentaron mayor mortalidad (73% vs 18%), estancia hospitalaria más prolongada y más síntomas durante el seguimiento (64% vs 0%). En dicho trabajo se describe que el manejo conservador en pacientes sintomáticos fue debido en la práctica totalidad de los casos a un alto riesgo quirúrgico, sin describirse información sobre otros posibles motivos ni las causas específicas de mortalidad. Finalmente, Freed et al¹²⁹ estudiaron 106 pacientes con EAo grave ingresados en un hospital terciario, de los que 33 (31%) fueron intervenidos y el resto (73, 69%) se manejaron de forma conservadora. Un total de 31 (42%) de los pacientes no intervenidos presentaban síntomas. Las principales causas de manejo conservador en pacientes sintomáticos fueron la percepción de que los síntomas no eran atribuibles a la EAo (9 casos, 29%); alto riesgo quirúrgico (5 casos, 15%); rechazo por parte del paciente (5 casos, 15%); EAo considerada no grave (3 casos, 11%); expectativa vital limitada (3 casos, 11%) y edad avanzada (2 casos, 6%). No se describieron la evolución clínica ni las causas de muerte en función del motivo de manejo conservador.

Por lo tanto, la información sobre el perfil clínico del paciente con EAo grave sintomática manejado de forma conservadora es escasa, y en la mayoría de casos los

datos sobre las características de los pacientes y su evolución en función de los motivos de dicho manejo conservador no está disponible.

Los datos correspondientes al primer bloque del proyecto muestran importantes diferencias en el perfil clínico, la evolución al año y las causas específicas de muerte en función de los motivos de no intervención. De forma concordante con datos previos, la principal razón para el manejo conservador en esta serie fue la presencia de comorbilidades (grupo I). Probablemente, esta razón fue una decisión acertada en este grupo, pues estos pacientes presentaban mayor carga de comorbilidades, mayor riesgo quirúrgico, mayor mortalidad al año y una mayor proporción de muertes de origen extracardíaco. De forma interesante, los datos del registro *IDEAS*⁹⁹ muestran un alto grado de acuerdo entre los investigadores del registro y el equipo médico tratante en los pacientes rechazados para cirugía por comorbilidades (alrededor del 88%), a diferencia de otros escenarios. Los pacientes del grupo V (otros motivos) eran posiblemente comparables en términos de comorbilidad (IdC medio 2,6) y también con una mayor mortalidad en comparación con los grupos II, III y IV.

La evaluación de la comorbilidad mediante el IdC ha demostrado un buen rendimiento pronóstico en escenarios no cardiológicos¹³⁰, así como en pacientes con EAo grave. Los datos de un subestudio del registro *PEGASO*¹⁰⁰ mostraron que los pacientes octogenarios con EAo grave sintomática y alto grado de comorbilidad (IdC ≥ 5) no obtuvieron ningún beneficio de la intervención valvular, con mayores grados de dependencia y mayor mortalidad, más frecuentemente de origen no cardíaco en comparación con el resto (28,6% vs 19,5%, $p = 0,008$). Por otro lado, el Euro Heart Survey⁵⁴, realizado en pacientes con EAo grave de ≥ 75 años, mostró que el IdC fue el principal predictor de mortalidad al año. El IdC también ha mostrado utilidad en la

estratificación del riesgo previa a la cirugía no cardíaca^{131,132} y en el recambio valvular aórtico quirúrgico¹³³, así como en pacientes sometidos a TAVI¹³⁴. El beneficio de la intervención valvular en pacientes ancianos con alto grado de comorbilidad es controvertido. Asimismo, la presencia de otras variables vinculadas al envejecimiento (estado cognitivo, fragilidad, estado funcional, riesgo nutricional) ha mostrado un impacto pronóstico significativo en este contexto clínico¹³⁵.

El manejo clínico en pacientes rechazados para cirugía por edad avanzada (grupo III) merece un comentario específico. Curiosamente, estos pacientes tenían bajo riesgo quirúrgico (con el menor valor *EuroSCORE-II* de entre todos los grupos), con menos comorbilidades y una mortalidad relativamente baja al año, con menor frecuencia extracardíaca. El grado de acuerdo entre los investigadores del registro *IDEAS*⁹⁹ y el equipo médico tratante con respecto a la estrategia terapéutica fue menor en este grupo, alrededor del 70%. En nuestra opinión, los datos de nuestra serie no respaldan un manejo conservador rutinario en pacientes muy ancianos con menos comorbilidades, siendo altamente recomendable una evaluación geriátrica integral para mejorar la selección de la estrategia terapéutica en este entorno clínico. Una proporción significativa de pacientes llegan a edades avanzadas en un buen estado clínico, sin comorbilidades, ni criterios de fragilidad ni otros síndromes geriátricos. Teniendo en cuenta nuestros datos, este grupo de pacientes podrían obtener beneficio clínico de la intervención valvular, especialmente con el uso generalizado de técnicas menos invasivas como la TAVI.

Este estudio presenta algunas limitaciones. Debido a su naturaleza observacional, no se puede descartar un cierto grado de confusión residual. Además, el pequeño tamaño de algunos subgrupos debilita la fortaleza de nuestros hallazgos. Por otro lado, no se

realizó evaluación reglada de fragilidad. Finalmente, la progresiva diseminación de la TAVI en los últimos años en nuestro medio hace que los hallazgos de este estudio deban ser interpretados en un contexto de un manejo globalmente más conservador que el actual. A pesar de estas limitaciones, estos datos muestran razonablemente diferencias relevantes con respecto al perfil clínico y evolución en una amplia serie de pacientes no seleccionados con EAo grave sintomática sometidos a manejo conservador en función de los motivos de dicho manejo.

Perfil clínico, manejo e impacto del grado de comorbilidad en el manejo y pronóstico del paciente nonagenario no seleccionado con EAo grave.

La proporción de pacientes nonagenarios con EAo probablemente aumentará en los próximos años debido al envejecimiento continuo e imparable de la población. El envejecimiento es, además, un proceso heterogéneo con diferentes velocidades en diferentes pacientes, comúnmente relacionado con la aparición de comorbilidad, fragilidad, discapacidad y otras variables vinculadas al envejecimiento.

Como se ha mencionado, una proporción considerable de pacientes con EAo grave sintomática se someten a un tratamiento conservador en la práctica clínica habitual, especialmente pacientes muy ancianos y pacientes con más comorbilidades. Aunque un abordaje conservador puede ser una opción razonable en pacientes con expectativa vital limitada, la evidencia del manejo clínico óptimo en pacientes muy ancianos con fragilidad y otros síndromes geriátricos es muy escasa.

Una de las posibles razones del manejo conservador en la práctica clínica habitual es la percepción de escaso beneficio clínico mediante la intervención. Los datos del subestudio del registro *PEGASO*¹⁰⁰ mostraron que los pacientes octogenarios con EAo

grave sintomática e IdC ≥ 5 no se beneficiaban de la intervención valvular, presentaban mayores grados de dependencia y mayor mortalidad, especialmente por causa no cardíaca.

Dada la controversia alrededor del potencial beneficio de la intervención valvular en el anciano con EAo y alto grado de comorbilidad, la evaluación mediante el IdC puede contribuir a optimizar el manejo clínico en este escenario. A pesar de ello, el rol del IdC en la predicción de los resultados en pacientes nonagenarios con EAo grave ha sido escasamente estudiado hasta la fecha. Varios autores han descrito buenos resultados en pacientes ancianos seleccionados sometidos a reemplazo valvular quirúrgico^{136,137}. Del mismo modo, se han reportado excelentes resultados en pequeñas series de nonagenarios altamente seleccionados sometidos a TAVI¹³⁸⁻¹⁴⁵, con una mortalidad a 30 días entre 0% a 12% y una mortalidad anual de 10% a 25%, significativamente menor que la mortalidad observada en el presente estudio.

Thourani et al¹⁴⁶ analizaron los datos de los pacientes nonagenarios sometidos a TAVI en el ensayo *PARTNER-1* (n = 531), 329 vía TF y 202 vía TA. Los resultados a corto y medio plazo fueron también aceptables en esta serie (mortalidad 4% a 30 días para TF y 12% para TA, mortalidad a tres años 48% para TF y 54% para TA), con una mejora significativa en las medidas de calidad de vida a los seis meses.

Más recientemente, Arsalan et al¹⁴⁷ describieron la serie publicada más amplia de pacientes nonagenarios sometidos a TAVI (n=3773). Los resultados fueron también aceptables, con una mortalidad a 30 días del 8,8% y al año del 24,8%. Estos datos refuerzan la idea de que no debe descartarse de forma sistemática la TAVI en pacientes nonagenarios únicamente por la edad. Una limitación significativa descrita en la mayoría de estas series es la falta de información sobre los pacientes rechazados por la intervención. En la mayoría de los casos no se dispone de datos sobre comorbilidad,

fragilidad y otras variables vinculadas a la edad, por lo que no es fácil saber el grado de selección de estos pacientes.

Los datos del segundo bloque del proyecto describen una de las series más amplias publicadas sobre el manejo clínico de pacientes nonagenarios no seleccionados con EAo grave atendidos en la práctica clínica habitual. Se apreció una fuerte asociación entre el grado de comorbilidad y la mortalidad global, con un mayor protagonismo de la mortalidad extracardíaca en pacientes con más comorbilidad. Una posible interpretación de estos datos es que la TAVI puede lograr buenos resultados en pacientes seleccionados nonagenarios con bajo grado de comorbilidad, por lo que la edad avanzada por sí sola no debería contraindicar la intervención en este escenario.

Los predictores de un manejo conservador en esta serie fueron el tratamiento en centros sin disponibilidad de TAVI, un gradiente transaórtico medio más bajo y una mejor clase funcional. Sorprendentemente, el manejo clínico no estuvo significativamente condicionado por el grado de comorbilidad. Teniendo en cuenta los datos anteriores la inclusión del IdC en el manejo de estos pacientes podría contribuir a mejorar su pronóstico.

Por otro lado, se observó una tendencia no significativa a una menor mortalidad en pacientes sometidos a TAVI tanto en pacientes con valores de IdC bajos como altos.

Probablemente, esta tendencia no alcanzó significación estadística debido al pequeño tamaño de los subgrupos. De forma interesante, la realización de TAVI se asoció de forma independiente con una menor mortalidad en el análisis multivariado.

El análisis de las curvas de supervivencia en función del manejo clínico también revela datos interesantes. La mortalidad en pacientes sometidos a TAVI se produjo principalmente durante los primeros 30 días, y después tendió a estabilizarse. Este hecho fue especialmente llamativo en pacientes con bajo grado de comorbilidad, y

probablemente se relacionó con complicaciones derivadas del procedimiento. Por el contrario, en los pacientes manejados de forma conservadora la mortalidad continuó progresando durante todo el primer año. También, es de destacar que el beneficio de supervivencia parece retrasarse en pacientes con $\text{IdC} \geq 3$. Las complicaciones relacionadas con el procedimiento en estos pacientes comórbidos podría dificultar la obtención del beneficio durante las primeras semanas. Además, los pacientes comórbidos también están expuestos a un mayor riesgo de muerte no cardíaca, a su vez más difícil de evitar con la intervención valvular. Como se ha comentado previamente, la intervención valvular no mostró beneficio de mortalidad en los pacientes octogenarios con índice de $\text{IdC} \geq 5$ del subestudio del registro *PEGASO*¹⁰⁰. El umbral de comorbilidad para obtener beneficio clínico de la intervención valvular podría ser posiblemente menor en pacientes nonagenarios. La ausencia de interacción significativa entre el impacto de la intervención sobre la mortalidad y el grado de comorbilidad observado en nuestra serie podría deberse al pequeño tamaño de la muestra de los subgrupos.

La mayor fortaleza de este estudio es la evaluación de un grupo de pacientes pobremente representados en la mayoría de registros de EAo. Los pacientes nonagenarios representan sólo el 12% de la cohorte de toda la población de *PEGASO*. Además, el manejo de los pacientes nonagenarios de los registros *PEGASO* e *IDEAS* fue significativamente diferente en comparación con el resto de los pacientes. En pacientes nonagenarios el manejo conservador fue con diferencia la estrategia más común (150/178, 84,3%). Por el contrario, los pacientes octogenarios se sometieron a intervención en casi el 45% de los casos (258 pacientes para TAVI (17,5%) y 389 para RVAo (26,4%), $p < 0,001$). Por otro lado, la mortalidad también fue significativamente

mayor en pacientes nonagenarios en comparación con el resto (55,6% frente a 26,4%, $p < 0,001$).

Este estudio presenta algunas limitaciones, como su naturaleza observacional, que impide descartar cierto grado de confusión residual. El pequeño tamaño de algunos subgrupos debilita la fortaleza de nuestros hallazgos. Además, la comorbilidad se evaluó de forma retrospectiva, y no existen datos sobre fragilidad. Por otro lado, se combinaron datos de dos registros realizados en diferentes períodos. Sin embargo, estos registros comparten área geográfica, así como la mayoría de los equipos investigadores. A pesar de estas limitaciones, los datos de este estudio muestran las características clínicas y el manejo de los pacientes nonagenarios con EAo grave en la práctica clínica habitual. La intensa asociación entre el grado de comorbilidad y la mortalidad al año remarca la necesidad de evaluar exhaustivamente la comorbilidad, fragilidad y otros síndromes geriátricos para orientar adecuadamente la estrategia terapéutica en este tipo de pacientes tan complejos.

Prevalencia de BIA en pacientes ancianos con infarto de miocardio y su asociación con los síndromes geriátricos y la incidencia de FA y mortalidad al año.

Varios autores han sugerido que el BIA, particularmente BIA avanzado, podría ser una condición previa a la FA. Se ha descrito previamente una mayor prevalencia de BIA en pacientes muy ancianos^{117,118}. Recientemente, Martínez Sellés et al¹¹⁸ analizaron los datos electrocardiográficos en una serie de 80 centenarios en comparación con un grupo control de 269 septuagenarios. Los centenarios presentaban con menor frecuencia una onda P normal y con mayor frecuencia: BIA avanzado, FA / flutter y latidos auriculares prematuros. La fibrosis auricular se ha sugerido como un potencial mecanismo asociado

al BIA. Tanto la fibrosis como la aterosclerosis se asocian con el envejecimiento. Sin embargo, el envejecimiento es un proceso heterogéneo, y las razones por las que diferentes pacientes tienen diferentes velocidades de envejecimiento son poco conocidas. Durante la última década, la evaluación de la fragilidad y otras variables relacionadas con el envejecimiento, como la discapacidad, la comorbilidad y el deterioro concomitante, han recibido un interés creciente. Ningún estudio ha analizado previamente la posible asociación entre el BIA y las variables vinculadas al envejecimiento.

Los datos del tercer bloque de proyecto muestran una tendencia lineal a una mayor prevalencia de fragilidad en pacientes con BIA avanzado en comparación con el resto de pacientes en ritmo sinusal, pero sin diferencias significativas en el estado funcional, la comorbilidad, el riesgo nutricional o el estado cognitivo. Una posible explicación de estos hallazgos podría ser que el BIA avanzado puede reflejar una mayor velocidad de envejecimiento en el tejido auricular, que ocurre antes que la instauración de la fragilidad y otras variables asociadas al envejecimiento. Sin embargo, se necesitan estudios con mayor tamaño muestral para evaluar esta hipótesis. De forma consistente con estudios previos¹¹⁸, la prevalencia de algunas características (edad, hipertensión, regurgitación mitral, fragilidad) en pacientes con BIA avanzado fue intermedia entre el resto de pacientes en ritmo sinusal y pacientes con FA permanente. Se encontró una fuerte asociación entre la prevalencia de regurgitación mitral y el grado de BIA. En nuestra opinión, estos datos también podrían respaldar la idea de que el BIA avanzado es una condición previa a la FA. Como se ha mencionado anteriormente, el BIA se ha relacionado con una incidencia más alta de FA de nueva aparición en diferentes subconjuntos clínicos^{113-115, 148-153}.

La información sobre la asociación entre BIA y FA en pacientes con cardiopatía isquémica es escasa. Conde et al¹⁵⁴ analizaron una serie de 277 pacientes consecutivos sometidos a cirugía de revascularización coronaria electiva. La prevalencia de BIA fue del 36%. La FA se produjo en el 38% de todos los pacientes, pero no se encontraron diferencias en los pacientes con o sin BIA. En otro estudio, Wong et al¹⁵⁵ analizaron los predictores de FA después de cirugía cardíaca en una serie de 526 pacientes. 208 (40%) pacientes desarrollaron FA posoperatoria. Además de las variables clínicas, se observaron tres parámetros electrocardiográficos asociados con FA posoperatoria: contracción auricular prematura, índice de onda p y p-eje frontal, sin describirse información sobre el rol del BIA. Más recientemente, Alexander et al¹⁵⁶ estudiaron a 322 pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, evaluando la asociación entre BIA, la extensión de las lesiones coronarias y su evolución clínica. Curiosamente, la presencia de coronariopatía difusa se asoció significativamente con el BIA, y los pacientes que desarrollaron FA durante el seguimiento tenían una prevalencia significativamente mayor de BIA y también una mayor prevalencia de coronariopatía difusa ($p=0,001$). Cabe señalar que los pacientes incluidos en el artículo de Alexander et al¹⁵⁶ fueron significativamente más jóvenes que los pacientes incluidos en nuestro estudio (edad media de 65,4 frente a 82,4). Hasta la fecha, ningún estudio ha evaluado la asociación entre el BIA, fragilidad y FA en pacientes ancianos con infarto de miocardio.

Los datos de esta serie mostraron una tendencia hacia una mayor incidencia de FA en los pacientes ancianos con infarto de miocardio sometidos a angioplastia primaria en pacientes con BIA avanzado. Probablemente un seguimiento más prolongado hubiera permitido obtener diferencias significativas. La predicción de FA en este escenario es clínicamente relevante, ya que la mayoría de estos pacientes generalmente necesitan una

terapia antiplaquetaria doble durante un período variable, de varios meses a un año. Evaluar su riesgo de FA (y, por lo tanto, la necesidad de tratamiento anticoagulante) puede ayudar a una mejor selección del tratamiento antitrombótico y su duración después del ingreso, reduciendo potencialmente el riesgo de eventos hemorrágicos y mejorando su evolución clínica.

Este estudio presenta asimismo algunas limitaciones, como el pequeño tamaño de algunos subgrupos o la falta de información sobre variables como el tamaño auricular, el voltaje de la onda P y otros posibles factores de confusión. Por ello, no se puede descartar un cierto grado de confusión residual. Un seguimiento de un año podría no ser suficiente para obtener diferencias significativas con respecto a la incidencia de FA de nueva aparición. Además, aunque los pacientes con episodios previos de FA se excluyeron del análisis de la asociación entre la BIA y FA, es posible que pacientes con episodios previos no documentados de FA no se hubiesen excluido. Finalmente, dado que la FA sólo se capturó a partir del seguimiento clínico, algunos episodios de FA silente podrían no haberse detectado.

A pesar de estas limitaciones, los datos de este estudio pueden contribuir razonablemente a conocer la prevalencia real de BIA en pacientes ancianos no seleccionados con infarto de miocardio, mejorando el conocimiento de la fisiopatología del BIA de acuerdo con el proceso de envejecimiento y el papel pronóstico de BIA en un escenario clínico muy poco estudiado.

VIII. CONCLUSIONES.

- Objetivo 1:

- Los pacientes con EAo grave sintomática tratados de forma conservadora constituyen un grupo heterogéneo, siendo la presencia de comorbilidades la causa más frecuente de dicho manejo. Los pacientes de este grupo tuvieron una mayor mortalidad, con mayor frecuencia extracardíaca. En cambio, los pacientes rechazados por edad avanzada tenían menos mortalidad y riesgo quirúrgico, así como una mejor evolución.

- Objetivo 2.

- Casi un tercio de los pacientes nonagenarios con EAo grave presenta un baja carga de comorbilidades. El manejo conservador es mayoritario (85% de los casos). A pesar de la intensa asociación entre el grado de comorbilidad y el pronóstico, el manejo clínico no estuvo significativamente condicionado por el grado de comorbilidad de los pacientes.
- La realización de TAVI se asoció de forma independiente con una menor mortalidad en estos pacientes.

- Objetivo 3.

- Alrededor de un tercio de los pacientes ancianos con infarto de miocardio en ritmo sinusal presentan BIA en el ECG, apreciándose una asociación lineal entre el grado de BIA y la prevalencia de hipertensión arterial, ictus e insuficiencia mitral, así como una tendencia a mayor prevalencia de fragilidad. Los pacientes

con BIA avanzado tenían una tendencia a mayor prevalencia de fragilidad, sin diferencias en el resto de síndromes geriátricos. Estos datos apoyan el concepto del BIA como un estado previo a la FA. El BIA avanzado se asoció con una tendencia a mayor incidencia de FA o muerte al año.

IX. LÍNEAS DE FUTURO.

Los resultados de este proyecto ponen de manifiesto la potente asociación de la comorbilidad con el pronóstico a medio plazo del paciente con EAo sintomática, junto con la más que discutible implicación actual de estos factores a la hora de decidir el manejo clínico en la práctica clínica cotidiana.

El continuo desarrollo tecnológico y la progresiva mejoría de los dispositivos (especialmente las prótesis percutáneas), junto con los excelentes resultados descritos a corto plazo en pacientes de edades extremas, no debe hacer olvidar que el perfil de comorbilidades es un potente condicionante del pronóstico a medio plazo. En este sentido, incorporar la valoración geriátrica integral en ensayos clínicos y registros en los pacientes con EAo independientemente del manejo clínico realizado es fundamental para reducir las lagunas de conocimiento en este campo. El conocimiento de la expectativa vital adaptada a la edad biológica y la monitorización de la capacidad funcional y la calidad de vida en estudios futuros contribuirá probablemente a evitar la futilidad derivada de tratar pacientes con mal pronóstico a medio plazo a pesar de poderse corregir su EAo. Por un lado, algunos de los pacientes de edades muy avanzadas con baja de comorbilidad podrían ser en el futuro, en caso de confirmarse estos hallazgos, candidatos a intervención (posiblemente TAVI). Por otro lado, la predicción de una patología tan frecuente en el anciano como es la FA podría tener importantes consecuencias y sociales. La confirmación a gran escala del rol predictivo del BIA en la FA podría justificar la realización de estudios aleatorizados en pacientes con BIA sin FA destinados a analizar el impacto de estrategias preventivas de la FA (fármacos, procedimientos) o de ictus (mediante fármacos antitrombóticos), patologías de alta prevalencia e implicaciones pronósticas en el paciente de edad avanzada.

X. BIBLIOGRAFÍA.

1. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: The challenges ahead. *Lancet*. 2009;374:1196-1208.
2. Ferreira-González I, Pinar-Sopena J, Ribera A, Marsal JR, Cascant P, González-Alujas T, Evangelista A, Brotons C, Moral I, Permanyer-Miralda G, García-Dorado D, Tornos P. Prevalence of calcific aortic valve disease in the elderly and associated risk factors: a population-based study in a Mediterranean area. *Eur J Prev Cardiol*. 2013;20:1022-1030.
3. Iung B, Baron G, Tornos P, Gohlke-Barwolf C, Butchart EG, Vahanian A. Valvular heart disease in the community: A european experience. *Curr Probl Cardiol*. 2007;32:609-661.
4. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: A population-based study. *Lancet*. 2006;368:1005-1011.
5. Iung B. Management of the elderly patient with aortic stenosis. *Heart*. 2008;94:519-524.
6. Lindroos M, Kupari M, Heikkila J, Tilvis R. Prevalence of aortic valve abnormalities in the elderly: An echocardiographic study of a random population sample. *J Am Coll Cardiol*. 1993;21:1220-1225.

7. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Barwolf C, Levang OW, Tornos P, Vanoverschelde JL, Vermeer F, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. A prospective survey of patients with valvular heart disease in europe: The euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2003;24:1231-1243.
8. Iivanainen AM, Lindroos M, Tilvis R, Heikkila J, Kupari M. Natural history of aortic valve stenosis of varying severity in the elderly. *Am J Cardiol.* 1996;78:97-101.
9. Baumgartner H. Aortic stenosis: Medical and surgical management. *Heart.* 2005;91:1483-1488.
10. Roberts WC, Ko JM. Frequency by decades of unicuspid, bicuspid, and tricuspid aortic valves in adults having isolated aortic valve replacement for aortic stenosis, with or without associated aortic regurgitation. *Circulation.* 2005;111:920-925.
11. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: Pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation.* 2005;111:3316-3326.
12. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, Kitzman DW, Otto CM. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:630-634.

13. Faggiano P, Antonini-Canterin F, Baldessin F, Lorusso R, D'Aloia A, Cas LD. Epidemiology and cardiovascular risk factors of aortic stenosis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2006;4:27.
14. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older subjects with and without valvular aortic sclerosis. *Am J Cardiol*. 1999;83:599-600, A598.
15. Rossi A, Gaibazzi N, Dandale R, Agricola E, Moreo A, Berlinghieri N, Sartorio D, Loffi M, De Chiara B, Rigo F, Vassanelli C, Faggiano P. Aortic valve sclerosis as a marker of coronary artery atherosclerosis; a multicenter study of a large population with a low prevalence of coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2014.
16. Cosmi JE, Kort S, Tunick PA, Rosenzweig BP, Freedberg RS, Katz ES, Applebaum RM, Kronzon I. The risk of the development of aortic stenosis in patients with "benign" aortic valve thickening. *Arch Intern Med*. 2002;162:2345-2347.
17. Rajamannan NM, Subramaniam M, Rickard D, Stock SR, Donovan J, Springett M, Orszulak T, Fullerton DA, Tajik AJ, Bonow RO, Spelsberg T. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype. *Circulation*. 2003;107:2181-2184.
18. Mohler ER, 3rd, Gannon F, Reynolds C, Zimmerman R, Keane MG, Kaplan FS. Bone formation and inflammation in cardiac valves. *Circulation*. 2001;103:1522-1528.

19. Steiner I, Kasparova P, Kohout A, Dominik J. Bone formation in cardiac valves: A histopathological study of 128 cases. *Virchows Arch.* 2007;450:653-657.
20. Saikrishnan N, Kumar G, Sawaya FJ, Lerakis S, Yoganathan AP. Accurate assessment of aortic stenosis: A review of diagnostic modalities and hemodynamics. *Circulation.* 2014;129:244-253.
21. Sanchez PL, Santos JL, Kaski JC, Cruz I, Arribas A, Villacorta E, Cascon M, Palacios IF, Martin-Luengo C. Relation of circulating c-reactive protein to progression of aortic valve stenosis. *Am J Cardiol.* 2006;97:90-93.
22. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, Gersh BJ, Siscovick DS. Association of aorticvalve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med.* 1999;341:142-147.
23. Ramaraj R, Sorrell VL. Degenerative aortic stenosis. *BMJ.* 2008;336:550-555.
24. Hill JA, Karimi M, Kutschke W, Davisson RL, Zimmerman K, Wang Z, Kerber RE, Weiss RM. Cardiac hypertrophy is not a required compensatory response to short-term pressure overload. *Circulation.* 2000;101:2863-2869.
25. Kupari M, Turto H, Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: Preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? *Eur Heart J.* 2005;26:1790-1796.

26. Dahl JS, Christensen NL, Videbaek L, Poulsen MK, Carter-Storch R, Hey TM, Pellikka PA, Steffensen FH, Moller JE. Left ventricular diastolic function is associated with symptom status in severe aortic valve stenosis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:142-148.
27. Rosenhek R, Klaar U, Schemper M, Scholten C, Heger M, Gabriel H, Binder T, Maurer G, Baumgartner H. Mild and moderate aortic stenosis. Natural history and risk stratification by echocardiography. *Eur Heart J*. 2004;25:199-205.
28. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Schwaegler RG. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis. Clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. *Circulation*. 1997;95:2262-2270.
29. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, Maurer G, Baumgartner H. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2000;343:611-617.
30. Pohle K, Maffert R, Ropers D, Moshage W, Stilianakis N, Daniel WG, Achenbach S. Progression of aortic valve calcification: Association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors. *Circulation*. 2001;104:1927-1932.
31. Ikeda T, Matsuda K, Itoh H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T, Nakao K, Ban T. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left

ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 1997;133:307-314.

32. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjornerheim R, Endresen K, Hall C. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 2001;142:725-732.

33. Gerber IL, Stewart RA, Legget ME, West TM, French RL, Sutton TM, Yandle TG, French JK, Richards AM, White HD. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation.* 2003;107:1884-1890.

34. Bergler-Klein J, Klar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, Binder T, Pacher R, Maurer G, Baumgartner H. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation.* 2004;109:2302-2308.

35. Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, López-Rodríguez E, Agra-Bermejo R, Pereira-López EM, Calvo-Iglesias F, Íñiguez-Romo A. NT-proBNP for risk stratification of nonagenarian patients with severe symptomatic aortic stenosis. *Int J Cardiol.* 2016;223:785-786.

36. Pierri H, Nussbacher A, Decourt LV, Medeiros C, Cattani A, Serro-Azul JB, Gebara O, Barreto AC, Pinto LB, Wajngarten M, Ramires JA. Clinical predictors of prognosis in severe aortic stenosis in unoperated patients \geq 75 years of age. *Am J Cardiol.* 2000;86:801-804, A810.

37. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Survival in elderly patients with severe aortic stenosis is dramatically improved by aortic valve replacement: Results from a cohort of 277 patients aged \geq 80 years. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2006;30:722- 727.
38. Vahanian A, Otto CM. Risk stratification of patients with aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2010;31:416-423.
39. Hakki AH, Kimbiris D, Iskandrian AS, Segal BL, Mintz GS, Bemis CE. Angina pectoris and coronary artery disease in patients with severe aortic valvular disease. *Am Heart J.* 1980;100:441-449.
40. Levinson JR, Akins CW, Buckley MJ, Newell JB, Palacios IF, Block PC, Fifer MA. Octogenarians with aortic stenosis. Outcome after aortic valve replacement. *Circulation.* 1989;80:149-56.
41. Aronow WS, Ahn C, Shirani J, Kronzon I. Comparison of frequency of new coronary events in older persons with mild, moderate, and severe valvular aortic stenosis with those without aortic stenosis. *Am J Cardiol.* 1998;81:647-649.
42. Horstkotte D, Loogen F. The natural history of aortic valve stenosis. *Eur Heart J.* 1988;9 Suppl E:57-64.
43. Pellikka PA, Sarano ME, Nishimura RA, Malouf JF, Bailey KR, Scott CG, Barnes ME, Tajik AJ. Outcome of 622 adults with asymptomatic, hemodynamically 98

significant aortic stenosis during prolonged follow-up. *Circulation*. 2005;111:3290-3295.

44. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, Iung B, Lancellotti P, Lansac E, Rodriguez Muñoz D, Rosenhek R, Sjögren J, Tornos Mas P, Vahanian A, Walther T, Wendler O, Windecker S, Zamorano JL; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38:2739-2791.

45. Eltchaninoff H, Cribier A, Tron C, Anselme F, Koning R, Soyer R, Letac B. Balloon aortic valvuloplasty in elderly patients at high risk for surgery, or inoperable. Immediate and mid-term results. *Eur Heart J*. 1995;16:1079-1084.

46. Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:566-573.

47. Asimakopoulos G, Edwards MB, Taylor KM. Aortic valve replacement in patients 80 years of age and older: Survival and cause of death based on 1100 cases: Collective results from the uk heart valve registry. *Circulation*. 1997;96:3403-3408.

48. Olsson M, Granstrom L, Lindblom D, Rosenqvist M, Ryden L. Aortic valve replacement in octogenarians with aortic stenosis: A case-control study. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:1512-1516.

49. Kvidal P, Bergstrom R, Horte LG, Stahle E. Observed and relative survival after aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:747-756.
50. Likosky DS, Sorensen MJ, Dacey LJ, Baribeau YR, Leavitt BJ, DiScipio AW, Hernandez F, Jr., Cochran RP, Quinn R, Helm RE, Charlesworth DC, Clough RA, Malenka DJ, Sisto DA, Sardella G, Olmstead EM, Ross CS, O'Connor GT. Long-term survival of the very elderly undergoing aortic valve surgery. *Circulation.* 2009;120:S127-133.
51. Bouma BJ, van Den Brink RB, van Der Meulen JH, Verheul HA, Cheriex EC, Hamer HP, Dekker E, Lie KI, Tijssen JG. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: The decision and its consequences. *Heart.* 1999;82:143-148.
52. Martinez-Selles M, Hortal J, Barrio JM, Ruiz M, Bueno H. Treatment and outcomes of severe cardiac disease with surgical indication in very old patients. *Int J Cardiol.* 2007;119:15-20.
53. Martinez-Selles M. [aortic valve replacement: The answer to aortic stenosis epidemic in the elderly?]. *Med Clin (Barc).* 2010;134:114-115.
54. Iung B, Cachier A, Baron G, Messika-Zeitoun D, Delahaye F, Tornos P, GohlkeBarwolf C, Boersma E, Ravaud P, Vahanian A. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: Why are so many denied surgery? *Eur Heart J.* 2005;26:2714-2720.

55. Bouma BJ, van den Brink RB, Zwinderman K, Cheriex EC, Hamer HH, Lie KI, Tijssen JG. Which elderly patients with severe aortic stenosis benefit from surgical treatment? An aid to clinical decision making. *J Heart Valve Dis.* 2004;13:374-381.

56. Kojodjojo P, Gohil N, Barker D, Youssefi P, Salukhe TV, Choong A, Koa-Wing M, Bayliss J, Hackett DR, Khan MA. Outcomes of elderly patients aged 80 and over with symptomatic, severe aortic stenosis: Impact of patient's choice of refusing aortic valve replacement on survival. *QJM.* 2008;101:567-573.

57. De Carlo M, Giannini C, Etori F, Fiorina C, Guarracino F, Curello S, Sciotti G, Minzioni G, Chizzola G, Matteo D, Petronio AS. Impact of treatment choice on the outcome of patients proposed for transcatheter aortic valve implantation. *EuroIntervention.* 2010;6:568-574.

58. Logeais Y, Langanay T, Roussin R, Leguerrier A, Rioux C, Chaperon J, de Place C, Mabo P, Pony JC, Daubert JC, et al. Surgery for aortic stenosis in elderly patients. A study of surgical risk and predictive factors. *Circulation.* 1994;90:2891-2898.

59. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, Herbert MA, Prince SL, Mack MJ. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:180-187.

60. Descoutures F, Himbert D, Lepage L, Iung B, Detaint D, Tchetché D, Brochet E, Castier Y, Depoix JP, Nataf P, Vahanian A. Contemporary surgical or percutaneous management of severe aortic stenosis in the elderly. *Eur Heart J.* 2008;29:1410-1417.

61. Collart F, Feier H, Kerbaul F, Mouly-Bandini A, Riberi A, Mesana TG, Metras D. Valvular surgery in octogenarians: Operative risks factors, evaluation of euroscore and long term results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:276-280.
62. Florath I, Albert A, Boening A, Ennker IC, Ennker J. Aortic valve replacement in octogenarians: Identification of high-risk patients. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37:1304-1310.
63. Maslow A, Casey P, Poppas A, Schwartz C, Singh A. Aortic valve replacement with or without coronary artery bypass graft surgery: The risk of surgery in patients > or =80 years old. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2010;24:18-24.
64. Bakaeen FG, Chu D, Huh J, Carabello BA. Is an age of 80 years or greater an important predictor of short-term outcomes of isolated aortic valve replacement in veterans? *Ann Thorac Surg.* 2010;90:769-774.
65. Chiappini B, Camurri N, Loforte A, Di Marco L, Di Bartolomeo R, Marinelli G. Outcome after aortic valve replacement in octogenarians. *Ann Thorac Surg.* 2004;78:85-89.
66. Krane M, Voss B, Hiebinger A, Deutsch MA, Wottke M, Hapfelmeier A, Badiu CC, Bauernschmitt R, Lange R. Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: Risks and benefits. *Ann Thorac Surg.* 2011;91:506-513.

67. Moat NE, Ludman P, de Belder MA, Bridgewater B, Cunningham AD, Young CP, Thomas M, Kovac J, Spyt T, MacCarthy PA, Wendler O, Hildick-Smith D, Davies SW, Trivedi U, Blackman DJ, Levy RD, Brecker SJ, Baumbach A, Daniel T, Gray H, Mullen MJ. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: The U.K. TAVI (United Kingdom transcatheter aortic valve implantation) registry. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:2130-2138.

68. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Williams M, Dewey T, Kapadia S, Babaliaros V, Thourani VH, Corso P, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock SJ. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2011;364:2187-2198.

69. Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med.* 2010;363:1597-1607.

70. Paniagua D, Condado JA, Besso J, Velez M, Burger B, Bibbo S, Cedeno D, Acquatella H, Mejia C, Induni E, Fish RD. First human case of retrograde transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis. *Tex Heart Inst J.* 2005;32:393-398.

71. Webb JG, Pasupati S, Humphries K, Thompson C, Altwegg L, Moss R, Sinhal A, Carere RG, Munt B, Ricci D, Ye J, Cheung A, Lichtenstein SV. Percutaneous transarterial aortic valve replacement in selected high-risk patients with aortic stenosis. *Circulation*. 2007;116:755-763.

72. Webb JG, Chandavimol M, Thompson CR, Ricci DR, Carere RG, Munt BI, Buller CE, Pasupati S, Lichtenstein S. Percutaneous aortic valve implantation retrograde from the femoral artery. *Circulation*. 2006;113:842-850.

73. Svensson LG, Dewey T, Kapadia S, Roselli EE, Stewart A, Williams M, Anderson WN, Brown D, Leon M, Lytle B, Moses J, Mack M, Tuzcu M, Smith C. United states feasibility study of transcatheter insertion of a stented aortic valve by the left ventricular apex. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:46-54; discussion 54-45.

74. Walther T, Falk V, Kempfert J, Borger MA, Fassl J, Chu MW, Schuler G, Mohr FW. Transapical minimally invasive aortic valve implantation; the initial 50 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2008;33:983-988.

75. Walther T, Simon P, Dewey T, Wimmer-Greinecker G, Falk V, Kasimir MT, Doss M, Borger MA, Schuler G, Glogar D, Fehske W, Wolner E, Mohr FW, Mack M. Transapical minimally invasive aortic valve implantation: Multicenter experience. *Circulation*. 2007;116:1240-245.

76. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, Yakubov SJ, Coselli JS, Deeb GM, Gleason TG, Buchbinder M, Hermiller J Jr, Kleiman NS, Chetcuti S, Heiser J, Merhi W, Zorn G,

Tadros P, Robinson N, Petrossian G, Hughes GC, Harrison JK, Conte J, Maini B, Mumtaz M, Chenoweth S, Oh JK; U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med*. 2014;370:1790-1798.

77. Webb JG, Altwegg L, Boone RH, Cheung A, Ye J, Lichtenstein S, Lee M, Masson JB, Thompson C, Moss R, Carere R, Munt B, Nietlispach F, Humphries K. Transcatheter aortic valve implantation: Impact on clinical and valve-related outcomes. *Circulation*. 2009;119:3009-3016.

78. Muñoz-García AJ, Hernández-García JM, Jiménez-Navarro MF, Alonso-Briales JH, Domínguez-Franco AJ, Rodríguez-Bailón I, Molina-Mora MJ, Hernández-Rodríguez P, Such-Martínez M, de Teresa-Galván E. Survival and predictive factors of mortality after 30 days in patients treated with percutaneous implantation of the CoreValve aortic prosthesis. *Am Heart J*. 2012;163:288-294.

79. Mack MJ, Brennan JM, Brindis R, Carroll J, Edwards F, Grover F, Shahian D, Tuzcu EM, Peterson ED, Rumsfeld JS, Hewitt K, Shewan C, Michaels J, Christensen B, Christian A, O'Brien S, Holmes D. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA*. 2013;310:2069-2077.

80. Jilaihawi H, Chakravarty T, Weiss RE, Fontana GP, Forrester J, Makkar RR. Metaanalysis of complications in aortic valve replacement: Comparison of Medtronic CoreValve, Edwards-Sapien and surgical aortic valve replacement in 8,536 patients. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012;80:128-138.

81. Eggebrecht H, Schmermund A, Voigtlander T, Kahlert P, Erbel R, Mehta RH. Risk of stroke after transcatheter aortic valve implantation (TAVI): A meta-analysis of 10,037 published patients. *EuroIntervention*. 2012;8:129-138.
82. Rodes-Cabau J. [progress in transcatheter aortic valve implantation]. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:439-450.
83. Al-Attar N, Himbert D, Descoutures F, Iung B, Raffoul R, Messika-Zeitoun D, Brochet E, Francis F, Ibrahim H, Vahanian A, Nataf P. Transcatheter aortic valve implantation: Selection strategy is crucial for outcome. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1757-1762.
84. Himbert D, Descoutures F, Al-Attar N, Iung B, Ducrocq G, Detaint D, Brochet E, Messika-Zeitoun D, Francis F, Ibrahim H, Nataf P, Vahanian A. Results of transfemoral or transapical aortic valve implantation following a uniform assessment in high-risk patients with aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:303-311.
85. Giordana F, D'Ascenzo F, Nijhoff F, Moretti C, D'Amico M, Biondi Zoccai G, Sinning JM, Nickenig G, Van Mieghem NM, Chieffo A, Dumonteil N, Tchetché D, Barbash IM, Waksman R, D'Onofrio A, Lefevre T, Pilgrim T, Amabile N, Codner P, Kornowski R, Yong ZY, Baan J, Colombo A, Latib A, Salizzoni S, Omedè P, Conrotto F, La Torre M, Marra S, Rinaldi M, Gaita F. Meta-analysis of predictors of all-cause mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2014;114:1447-1455.

86. Gotzmann M, Pljakic A, Bojara W, Lindstaedt M, Ewers A, Germing A, Mugge A. Transcatheter aortic valve implantation in patients with severe symptomatic aortic valve stenosis-predictors of mortality and poor treatment response. *Am Heart J*. 2011;162:238-245 e231.
87. Zahn R, Gerckens U, Linke A, Sievert H, Kahlert P, Hambrecht R, Sack S, AbdelWahab M, Hoffmann E, Schiele R, Schneider S, Senges J. Predictors of one-year mortality after transcatheter aortic valve implantation for severe symptomatic aortic stenosis. *Am J Cardiol*. 2013;112:272-279.
88. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-383.
89. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncol*. 1984;2:187-193.
90. Rodes-Cabau J, Webb JG, Cheung A, Ye J, Dumont E, Feindel CM, Osten M, Natarajan MK, Velianou JL, Martucci G, DeVarennes B, Chisholm R, Peterson MD, Lichtenstein SV, Nietlispach F, Doyle D, DeLarochelliere R, Teoh K, Chu V, Dancea A, Lachapelle K, Cheema A, Latter D, Horlick E. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: Acute and late outcomes of the multicenter canadian experience. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1080-1090.

91. Conrotto F, D'Ascenzo F, Giordana F, Salizzoni S, Tamburino C, Tarantini G, Presbitero P, Barbanti M, Gasparetto V, Mennuni M, Napodano M, Rossi ML, La Torre M, Ferraro G, Omede P, Scacciarella P, Marra WG, Colaci C, Biondi-Zoccai G, Moretti C, D'Amico M, Rinaldi M, Gaita F, Marra S. Impact of diabetes mellitus on early and midterm outcomes after transcatheter aortic valve implantation (from a multicenter registry). *Am J Cardiol.* 2014;113:529-534.

92. Johansson M, Nozohoor S, Bjursten H, Ola Kimblad P, Sjogren J. Acute kidney injury assessed by cystatin c after transcatheter aortic valve implantation and late renal dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:960-5.

93. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, Kleiman NS, Søndergaard L, Mumtaz M, Adams DH, Deeb GM, Maini B, Gada H, Chetcuti S, Gleason T, Heiser J, Lange R, Merhi W, Oh JK, Olsen PS, Piazza N, Williams M, Windecker S, Yakubov SJ, Grube E, Makkar R, Lee JS, Conte J, Vang E, Nguyen H, Chang Y, Mugglin AS, Serruys PW, Kappetein AP; SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med.* 2017;376:1321-1331.

94. Søndergaard L, Steinbrüchel DA, Ihlemann N, Nissen H, Kjeldsen BJ, Petursson P, Ngo AT, Olsen NT, Chang Y, Franzen OW, Engstrøm T, Clemmensen P, Olsen PS, Thyregod HG. Two-Year Outcomes in Patients With Severe Aortic Valve Stenosis Randomized to Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement: The All-Comers Nordic Aortic Valve Intervention Randomized Clinical Trial. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016 Jun;9(6). pii: e003665. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003665.

95. Petronio AS, Giannini C, Misuraca L. Current state of symptomatic aortic valve stenosis in the elderly patient. *Circ J*. 2011;75:2324-2325.
96. Varadarajan P, Kapoor N, Bansal RC, Pai RG. Clinical profile and natural history of 453 nonsurgically managed patients with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2006;82:2111-2115.
97. Pierard S, Seldrum S, de Meester C, Pasquet A, Gerber B, Vancraeynest D, El Khoury G, Noirhomme P, Robert A, Vanoverschelde JL. Incidence, determinants, and prognostic impact of operative refusal or denial in octogenarians with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1107-1112.
98. Martínez-Sellés M, Gómez Doblas JJ, Carro Hevia A, García de la Villa B, Ferreira-González I, Alonso Tello A, Andión Ogando R, Ripoll Vera T, Arribas Jiménez A, Carrillo P, Rodríguez Pascual C, Casares i Romeva M, Borrás X, Cornide L, López-Palop R; PEGASO Registry Group. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention. *J Intern Med*. 2014;275:608-620.
99. González-Saldivar H, Rodríguez-Pascual C, de la Morena G, Fernández-Golfín C, Amorós C, Alonso MB, Dolz LM, Solé AA, Guzmán-Martínez G, Gómez-Doblas JJ, Jiménez AA, Fuentes ME, Gay LG, Ortiz MR, Avanzas P, Abu-Assi E, Ripoll-Vera T, Díaz-Castro O, Osinalde EP, Martínez-Sellés M; Influencia del Diagnóstico de Estenosis Aórtica Severa—Influence of the Severe Aortic Stenosis Diagnosis (IDEAS) Investigators. Comparison of 1-Year Outcome in Patients With Severe Aorta Stenosis Treated Conservatively or by Aortic Valve Replacement or by Percutaneous

Transcatheter Aortic Valve Implantation (Data from a Multicenter Spanish Registry).
Am J Cardiol. 2016;118:244-250.

100. Martínez-Sellés M, Díez-Villanueva P, Sánchez-Sendin D, Carro Hevia A, Gómez Doblas JJ, García de la Villa B, Cornide L, Alonso Tello A, Andi3n Ogando R, Ripoll Vera T, Arribas Jiménez A, Carrillo P, Rodríguez Pascual C, Casares I Romeva M, Borrás X, Vázquez S, López-Palop R; PEGASO Registry Group. Comorbidity and intervention in octogenarians with severe symptomatic aortic stenosis. Int J Cardiol. 2015;189:61-6.

101. Yamada S, Kamiya K, Kono Y. Frailty may be a risk marker for adverse outcome in patients with congestive heart failure. ESC Heart Fail. 2015;2:168-170.

102. White HD, Westerhout CM, Alexander KP, Roe MT, Winters KJ, Cyr DD, Fox KA, Prabhakaran D, Hochman JS, Armstrong PW, Ohman EM; TRILOGY ACS investigators. Frailty is associated with worse outcomes in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Insights from the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medicallY manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care. 2016;5:231-42.

103. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Jimenez-Sosa A, Gonzalez J, Caballero-Estevez N, Martín-Casañas FV, Lara-Padron A, Aranda JM Jr. The impact of frailty in older patients with non-ischaemic cardiomyopathy after implantation of cardiac resynchronization therapy defibrillator. Europace. 2015;17:598-602.

104. 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, Núñez E, Núñez J. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2014;168:784-91.
105. Chung CJ, Wu C, Jones M, Kato TS, Dam TT, Givens RC, Templeton DL, Maurer MS, Naka Y, Takayama H, Mancini DM, Schulze PC. Reduced handgrip strength as a marker of frailty predicts clinical outcomes in patients with heart failure undergoing ventricular assist device placement. *J Card Fail*. 2014;20:310-315.
106. Veerasamy M, Edwards R, Ford G, Kirkwood T, Newton J, Jones D, Kunadian V. Acute coronary syndrome among older patients: a review. *Cardiol Rev*. 2015;23:26-32.
107. Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, Rolfson DB, Dando C, Norris CM. Frailty and outcome in elderly patients with acute coronary syndrome. *Can J Cardiol*. 2013;29:1610-1615.
108. Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Spertus JA, Nair KS, Roger VL. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2011;4:496-502.
109. 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.

110. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, Baz-Alonso JA, Durán-Muñoz D, González-Babarro E, Sanmartín M, Parajes T, Torres-Torres I, Piñón-Esteban M, Calvo-Iglesias F, Olcoz-Chiva MT, Rodríguez-Artalejo F. The frailty syndrome and mortality among very old patients with symptomatic severe aortic stenosis under different treatments. *Int J Cardiol.* 2016;224:125-131.

111. Afilalo J, Lauck S, Kim DH, Lefèvre T, Piazza N, Lachapelle K, Martucci G, Lamy A, Labinaz M, Peterson MD, Arora RC, Noiseux N, Rassi A, Palacios IF, Généreux P, Lindman BR, Asgar AW, Kim CA, Trnkus A, Morais JA, Langlois Y, Rudski LG, Morin JF, Popma JJ, Webb JG, Perrault LP. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:689-700.

112. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, Kagase A, Kodama A, Koyama Y, Tsuchikane E, Suzuki T, Otsuka T, Kohsaka S, Tada N, Yamanaka F, Naganuma T, Araki M, Shirai S, Watanabe Y, Hayashida K; OCEAN-TAVI Investigators. Impact of the clinical frailty scale on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation.* 2017;135:2013-2024.

113. Bayés de Luna A, Cladellas M, Oter R, Torner P, Guindo J, Martí V, Rivera I, Iturralde P. Interatrial conduction block and retrograde activation of the left atrium and paroxysmal supraventricular tachyarrhythmia. *Eur Heart J.* 1988;9:1112-1118.

114. Alexander B, Sadiq F, Azimi K, Glover B, Antiperovitch P, Hopman WM, Jaff Z, Baranchuk A. Reverse atrial electrical remodeling induced by cardiac resynchronization therapy. *J Electrocardiol.* 2017;50:610-614.
115. Conde D, Baranchuk A, Bayés de Luna A. Advanced interatrial block as a substrate of supraventricular tachyarrhythmias: a well recognized syndrome. *J Electrocardiol.* 2015;48:135-140.
116. Anyukhovskiy EP, Sosunov EA, Chandra P, Rosen TS, Boyden PA, Danilo P Jr, Rosen MR. Age-associated changes in electrophysiologic remodeling: a potential contributor to initiation of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2005;66:353-363.
117. Ariyaratnam V, Puri P, Kranis M, Wilner DA, Spodick DH. Prevalence of interatrial block in the Program of All-Inclusive Care for the Elderly (PACE). *Am J Geriatr Cardiol.* 2006;15:174-177.
118. Martínez-Sellés M, Massó-van Roessel A, Álvarez-García J, García de la Villa B, Cruz-Jentoft AJ, Vidán MT, López Díaz J, Felix Redondo FJ, Durán Guerrero JM, Bayes-Genis A, Bayes de Luna A; Investigators of the Cardiac and Clinical Characterization of Centenarians (4C) registry. Interatrial block and atrial arrhythmias in centenarians: Prevalence, associations, and clinical implications. *Heart Rhythm.* 2016;13:645-651.
119. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, Lockowandt U. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41:734–744.

120. Ariza-Solé A, Formiga F, Vidán MT, Bueno H, Curós A, Aboal J, Llibre C, Rueda F, Bernal E, Cequier A. Impact of frailty and functional status on outcomes in elderly patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary angioplasty: rationale and design of the IFFANIAM study. *Clin Cardiol.* 2013;36:565-569.
121. Bayés de Luna A, Platonov P, Cosio FG, Cygankiewicz I, Pastore C, Baranowski R, Bayés-Genis A, Guindo J, Viñolas X, Garcia-Niebla J, Barbosa R, Stern S, Spodick D. Interatrial blocks. A separate entity from left atrial enlargement: a consensus report. *J Electrocardiol.* 2012;45:445-51.
122. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J.* 1965;14: 61-65.
123. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433–441.
124. Abellan van Kan G, Rolland YM, Morley JE, Vellas B. Frailty: toward a clinical definition. *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:71-72.
125. Stevens PJ, Syddall HE, Patel HP, Martin HJ, Cooper C, Aihie Sayer A. Is grip strength a good marker of physical performance among community-dwelling older people? *J Nutr Health Aging.* 2012;16:769-774.

126. Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD Jr, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2:533-539.

127. Vavalle JP, Phillips HR, Holleran SA, Wang A, O'Connor CM, Smith PK, Hughes GC, Harrison JK, Patel MR. Analysis of geographic variations in the diagnosis and treatment of patients with aortic stenosis in North Carolina. *Am J Cardiol*. 2014;113:1874-1878.

128. Perera S, Wijesinghe N, Ly E, Devlin G, Pasupati S. Outcomes of patients with untreated severe aortic stenosis in real-world practice. *N Z Med J*. 2011;124:40-48.

129. Freed BH, Sugeng L, Furlong K, Mor-Avi V, Raman J, Jeevanandam V, Lang RM. Reasons for nonadherence to guidelines for aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and potential solutions. *Am J Cardiol*. 2010;105:1339-1342.

130. Goldstein LB, Samsa GP, Matchar DB, Horner RD. Charlson Index comorbidity adjustment for ischemic stroke outcome studies. *Stroke*. 2004;35:1941-1945.

131. Mayr R, May M, Burger M, Martini T, Pycha A, Dechet C, Lodde M, Comploj E, Wieland WF, Denzinger S, Otto W, Aziz A, Fritsche HM, Gierth M. The Charlson comorbidity index predicts survival after disease recurrence in patients following radical cystectomy for urothelial carcinoma of the bladder. *Urol Int* 2014;93:303–10.

132. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2005;100:4–10.

133. Kearney L, Ord M, Buxton B, Matalanis G, Patel S, Burrell L, Srivastava P. Usefulness of the Charlson co-morbidity index to predict outcomes in patients >60 years old with aortic stenosis during 18 years of follow-up. *Am J Cardiol* 2012;110:695–701.

134. Toggweiler S, Humphries KH, Lee M, Binder RK, Moss RR, Freeman M, Ye J, Cheung A, Wood DA, Webb JG. 5-Year outcome after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:413–419.

135. Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, Kalesan B, Juni P, Carrel T, Bischoff S, Schoenenberger CM, Stuck AE, Windecker S, Wenaweser P. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:489–496.

136. Langanay T, Flécher E, Fouquet O, Ruggieri VG, De La Tour B, Félix C, Lelong B, Verhoye JP, Corbineau H, Leguerrier A. Aortic valve replacement in the elderly: the real life. *Ann Thorac Surg*. 2012;93:70-7.

137. Murashita T, Greason KL, Suri RM, Nkomo VT, Holmes DR, Rihal CS, Mathew V. Aortic valve replacement for severe aortic valve stenosis in the nonagenarian patient. *Ann Thorac Surg.* 2014;98:1593-7.
138. Havakuk O, Finkelstein A, Steinvil A, Halkin A, Arbel Y, Abramowitz Y, Ben Assa E, Konigstein M, Keren G, Banai S. Comparison of outcomes in patients ≤ 85 versus >85 years of age undergoing transcatheter aortic-valve implantation. *Am J Cardiol.* 2014;113:138-141.
139. Biancari F, D'Errigo P, Rosato S, Pol M, Tamburino C, Ranucci M, Seccareccia F. Transcatheter aortic valve replacement in nonagenarians: early and intermediate outcome from the OBSERVANT study and meta-analysis of the literature. *Heart Vessels.* 2017;32:157-165.
140. Escárcega RO, Baker NC, Lipinski MJ, Koifman E, Kiramijyan S, Magalhaes MA, Gai J, Torguson R, Satler LF, Pichard AD, Waksman R. Clinical profiles and correlates of mortality in nonagenarians with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J.* 2016;173:118-125.
141. Abramowitz Y, Chakravarty T, Jilaihawi H, Kashif M, Zadikany R, Lee C, Matar G, Cheng W, Makkar RR. Comparison of outcomes of transcatheter aortic valve implantation in patients ≥ 90 years versus <90 years. *Am J Cardiol.* 2015;116:1110-1115.

142. Kayatta MO, Thourani VH, Jensen HA, Condado JC, Sarin EL, Kilgo PD, Devireddy CM, Leshnowar BG, Mavromatis K, Li C, Guyton RA, Stewart JP, Simone A, Keegan P, Block P, Lerakis S, Babaliaros VC. Outcomes for transcatheter aortic valve replacement in nonagenarians. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:1261-1267.
143. Mack MC, Szerlip M, Herbert MA, Akram S, Worley C, Kim RJ, Prince BA, Harrington KB, Mack MJ, Holper EM. Outcomes of treatment of nonagenarians with severe aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:74-80.
144. Verouhis D, Yamasaki K, Ivert T, Rück A, Settergren M. Transcatheter aortic valve implantation is feasible and safe in nonagenarians. *J Am Geriatr Soc.* 2014;62:189-190.
145. Pascual I, López-Otero D, Muñoz-García AJ, Alonso-Briales JH, Avanzas P, Morís C. Safety and efficacy of transcatheter aortic valve implantation in nonagenarian patients. *Rev Esp Cardiol.* 2014;67:583-584.
146. Thourani VH, Jensen HA, Babaliaros V, Kodali SK, Rajeswaran J, Ehrlinger J, Blackstone EH, Suri RM, Don CW, Aldea G, Williams MR, Makkar R, Svensson LG, McCabe JM, Dean LS, Kapadia S, Cohen DJ, Pichard AD, Szeto WY, Herrmann HC, Devireddy C, Leshnowar BG, Ailawadi G, Maniar HS, Hahn RT, Leon MB, Mack M. Outcomes in nonagenarians undergoing transcatheter aortic valve replacement in the PARTNER-I Trial. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:785-792.

147. Arsalan M, Szerlip M, Vemulapalli S, Holper EM, Arnold SV, Li Z, DiMaio MJ, Rumsfeld JS, Brown DL, Mack MJ. Should transcatheter aortic valve replacement be performed in nonagenarians?: insights from the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67:1387-1395.
148. Caldwell J, Koppikar S, Barake W, Redfearn D, Michael K, Simpson C, Hopman W, Baranchuk A. Prolonged P-wave duration is associated with atrial fibrillation recurrence after successful pulmonary vein isolation for paroxysmal atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2014;39:131-138.
149. Enriquez A, Sarrias A, Villuendas R, Ali FS, Conde D, Hopman WM, Redfearn DP, Michael K, Simpson C, De Luna AB, Bayés-Genís A, Baranchuk A. New-onset atrial fibrillation after cavotricuspid isthmus ablation: identification of advanced interatrial block is key. *Europace*. 2015;17:1289-1293.
150. Sadiq Ali F, Enriquez A, Conde D, Redfearn D, Michael K, Simpson C, Abdollah H, Bayés de Luna A, Hopman W, Baranchuk A. Advanced interatrial block predicts new onset atrial fibrillation in patients with severe heart failure and cardiac resynchronization therapy. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2015;20:586-591.
151. Gul EE, Baranchuk A. Advanced interatrial block as a predictor of atrial fibrillation following catheter ablation in the left atrium. *J Cardiol*. 2016;68:269.
152. Tekkesin AI, Çinier G, Cakilli Y, Hayroğlu Mİ, Alper AT. Interatrial block predicts atrial high rate episodes detected by cardiac implantable electronic devices. *J*

Electrocardiol. 2017;50:234-237.

153. Alexander B, Rodriguez C, de la Isla LP, Islas F, Quevedo PJ, Nombela-Franco L, Hopman W, Malik P, Baranchuk A. The impact of advanced Interatrial block on new-onset atrial fibrillation following TAVR procedure. *Int J Cardiol.* 2016;223:672-673.

154. Conde D, van Oosten EM, Hamilton A, Petsikas D, Payne D, Redfearn DP, Hopman WM, Bayés de Luna A, Baranchuk A. Prevalence of interatrial block in patients undergoing coronary bypass graft surgery. *Int J Cardiol.* 2014;171:e98-99.

155. Wong JK, Lobato RL, Pinesett A, Maxwell BG, Mora-Mangano CT, Perez MV. Pwave characteristics on routine preoperative electrocardiogram improve prediction of new-onset postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28:1497-1504.

156. Alexander B, MacHaalany J, Lam B, van Rooy H, Haseeb S, Kuchtaruk A, Glover B, Bayés de Luna A, Baranchuk A. Comparison of the extent of coronary artery disease in patients with versus without interatrial block and implications for new-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2017;119:1162-1165.

XI. ANEXO.

El registro *IDEAS* fue coordinado por la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología.

Lista de investigadores:

Hugo González Saldivar; Carlos Rodríguez-Pascual; Teresa Parajes-Vazquez; Marina Montero-Magan; Gonzalo De la Morena; Pedro J Flores-Blanco; Covadonga Fernández Golfín; Cristina Lozano; Luis Miguel Rincón; Carmen Amorós; Xavier Borrás; Mario Baquero Alonso; Eva García Camacho; Andrés Sánchez Pérez; Luis Martínez Dolz; Herminio Morillas Climent; Jorge Sanz Sánchez; María Ferré Vallverdú; Albert Ariza Solé; Gabriela Guzmán-Martínez; Óscar González-Fernández; Juan José Gómez-Doblas; Antonio Arribas Jiménez; María Jesús García Sánchez; Pedro Luis Sánchez Fernandez; María Eugenia Fuentes; María Victoria Millán; Laura Galian Gay; Martín Ruiz Ortiz; Pablo Avanzas; Isaac Pascual; César Morís; Emad Abu-Assi; Tomás Ripoll Vera; Yolanda Gómez Pérez; Oscar Diaz-Castro; Jesús Jimenez Borreguero; Eduardo Pozo; Paula Antuña; Dafne Viliani; María Victoria Mogollón Jiménez; Gonzalo Marcos Gómez; Marcelino Cortés García; Miguel Orejas Orejas; Juan Quiles; Clara Gunturiz; Javier Castrodeza; Javier Tobar; Javier López; Martín Jesús García Gonzalez; Eva Bernal Labrador; Jorge López Ayerbe; Sonia María Barros; Antoni Carol Ruiz; Javier Botas; Alberto Núñez García; Esther Sanz Girgas; Alfredo Bardají Ruiz; Cesar S Caro Martinez; Alicia Gómez Aguera; Teresa Pareja Sierra; Fiorella Quinte Yarcuri; Irene Mateo Rodríguez; María del Pilar Zuazola Martínez; Teresa Pérez; Vicente Ignacio Arrarte Esteban; Francisco Sogorb Garri; Miguel A RamirezMarrero; Sonia Ibars Campaña; Ferrán Padilla Marchan; Jorge Rodríguez-Capitán; Ramón Andion; Leopoldo Pérez de Isla; Patricia Mahía Casado; José Plaza Carrera; Bernardo García de la Villa Redondo; Félix M Valencia-Serrano; Daniel Bravo Bustos; Isaac Lacambra Blasco; Guillermo Isasti; Alicia Bautista Paves; Eduardo Pereyra; Eva Pueo; Luis Cornide Santos; Ana Garrido Martín; Clara Bonanad Lozano; Javier Lopez Diaz; Javier Castrodeza Calvo; Javier Tobar Ruiz; Manuel Martínez-Sellés.

El registro *PEGASO* fue coordinado por la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología.

Lista de investigadores:

MADRID - H. Gregorio Marañón: Manuel Martínez-Sellés, Elisabet María Sánchez García, María Teresa Vidán Astiz, Pedro Luis Sánchez Fernández, Miriam Juárez Fernández, Iago Sousa Casasnovas, Ana María Pello Lázaro, Sandra Vázquez, María José Lorenzo, Lucía Fernández. - H. Clínico de S. Carlos: Camino Bañuelos, Lorena Montes, María del Pilar Bao Alonso - H. Arganda: Luís Cornide - H. Ramón y Cajal: Ángel Candela - H. La Paz: David Dobarro.

ANDALUCÍA- H. Virgen de la Victoria, Málaga: Juan José Gómez Doblas - H. Virgen del Rocío, Sevilla: Gonzalo Barón Esquivias - H. Baza: Guzmán Arquero García - H. Alto Guadalquivir: Carmen Rus Mansilla - H. Jerez de la Frontera: Carlos Pérez Muñoz - H. Virgen de Valmes: José María Cubero.

ASTURIAS - H. Central, Oviedo: Amelia Carro Hevia - H. San Agustín: Víctor Manuel Rodríguez Blanco.

BALEARES - H. Manacor: Bernardo García de la Villa - H. Son Llatzer: Tomás Ripoll Vera - H. Son Dureta: Andrés Grau Sepúlveda.

CATALUÑA - H. Vall d'Hebron, Barcelona: Albert Alonso, Ignacio Ferreira-González - H. Plató, Barcelona: María Casares i Romeva - H. Sant Pau, Barcelona: Xavier Borrás, Carmen Amorós Galitó - H. Aran de Vilanova, Lérida: Dolors Viles Bertran - H. Blanes: Gabriel Vázquez.

CASTILLA Y LEÓN - H. Universitario, Valladolid: Ramón Andión Ogando. - H. Universitario, Salamanca: Antonio Arribas Jiménez.

COMUNIDAD VALENCIANA - H. San Juan, Alicante: Ramón López-Palop, Pilar Carrillo, Albert Cordero Fort - H. General de Alicante: Alejandro Jordan Torrent - H. La Riera Alzira: Margarita Gudín Uriel - H. Francesc de Borja: Jaime Agüero Ramón - H. Marina Baixa: Fernando de la Guía Galipien.

GALICIA - H. Meixoeiro, Vigo, Pontevedra: Carlos Rodríguez Pascual, Francisco Calvo Iglesias.

NAVARRA - H. García Orcoyen: Virginia González Toda.

ARAGÓN - H. Lozano Blesa: Francisco Roncales - H. Miguel Servet: Asunción Araguas Biescas.

CASTILLA LA MANCHA - H. Cuenca : Antonio Melero Pita - H. Albacete: Esther Cambroneró Cortinas.

CANARIAS - H. Ntra. Sra. de la Candelaria: Miriam Victoria Sánchez Testal.

LA RIOJA - H. San Pedro, Logroño: Javier Enjuto Olabera.

MURCIA - H. Virgen de la Arrixaca: Javier Castellote.

Lista de investigadores del registro *IFFANIAM*:

1. Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona:

Albert Ariza-Solé, José Carlos Sánchez-Salado, Victòria Lorente, Alberto Garay, Carme Guerrero, Francesc Formiga.

2. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona:

Antoni Curós, Ferran Rueda, Cinta Llibre, Eva Bernal.

3. Hospital Universitari Josep Trueta, Girona:

Jaime Aboal, Núria Coma Constansó, Pau Vilardell.

4. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid:

Maria T Vidán, Manuel Martínez-Sellés, Ana Hernández de Benito.

Artículo complementario:

Bernal E, Ariza-Solé A, Díez-Villanueva P, Carol A, Romaguera R, Martínez-Sellés M. Selection of the Best of 2017 in Geriatric Assessment of Elderly Patients With Aortic Stenosis. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:121-123.