

Insuficiencia cardíaca en el adulto mayor con fragilidad

Heart failure in the elderly with fragility

Carlos Mario Cortés-Bahamón^{1a,c,d}, Jhon Jairo Tipasoca-Pineda^{2b}, Mauricio Acosta-Franco^{3c},
Nicolás Catellanos-Perilla^{4b,c*}, Ronald Camilo Gómez-Arteaga^{5a,c,d}

RESUMEN

Este artículo de revisión busca mostrar la importancia de conocer y entender la de la fragilidad en el adulto mayor con insuficiencia cardíaca. La fragilidad consiste en una condición sistémica que afecta la mayoría de los órganos. Producto de la unión de factores bio-psico-sociales que confluyen durante el envejecimiento, uno de estos, muy importante por su frecuencia es la insuficiencia cardíaca. Existen varias herramientas para valorar la fragilidad, siendo útiles alguno de los marcadores que existen para morbilidad y mortalidad en la insuficiencia cardíaca. Dentro de las intervenciones que pretenden atenuar el impacto de la fragilidad en la IC, se requiere un abordaje diagnóstico y terapéutico multidimensional. La fragilidad en personas con insuficiencia cardíaca es una condición que los profesionales de la salud deben conocer y buscar de forma activa, para elaborar planes de prevención y de tratamiento.

Palabras clave: Anciano, fragilidad, insuficiencia cardíaca, geriatría.

SUMMARY

This revision highlights the importance of understanding frailty and its relationship with heart failure. Frailty is a systemic condition affecting most organs—a product of the union of bio-psycho-social factors that converge during aging. Heart failure is one of these, which is very important because of its frequency. There are several tools to assess the fragility, and some of the markers for morbidity and mortality in heart failure are useful. Among the interventions that attempt to attenuate the impact of frailty in the heart, a multidimensional diagnostic and therapeutic approach is required. Frailty in people with heart failure is a condition that health professionals should understand and actively seek to develop prevention and treatment plans.

Keywords: Elderly, frailty, heart failure, geriatrics.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.1.15>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4639-2831>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1652-5042>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8992-3298>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7075-7143>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8229-2611>

^aInstituto de Envejecimiento, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Recibido: 10 de agosto 2022

Aceptado: 29 de enero 2024

^bMedicina Interna, Facultad Medicina Fundación Universitaria Juan N Corpas Bogotá D.C., Colombia.

^cHospital Cardiovascular de Cundinamarca, Soacha Colombia.

^dUnidad de Geriatría, Hospital Universitario San Ignacio Bogotá D.C., Colombia.

*Autor de correspondencia:

Carlos Mario Cortés-Bahamón

E-mail: cm-cortes@javeriana.edu.co

Carrera 7 40 62 Hospital Universitario San Ignacio, octavo piso
Facultad de Medicina, Instituto de Envejecimiento.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico que se ha desencadenado por diversas etiologías tanto estructurales como funcionales (1), que siguen siendo motivo de estudio y controversia en la actualidad. El paciente geriátrico se enfrenta a un desafío mayor por sus características, entre ellas múltiples comorbilidades, polifarmacia, disfunción cognitiva y fragilidad (2). Este último factor de riesgo es un punto cardinal para el abordaje del paciente con IC dada su alta frecuencia en relación con el envejecimiento. La fragilidad está presente en más del 70 % de las personas mayores de 80 años, sin que necesariamente la edad sea un prerrequisito (1,3), y se asocia de forma importante con el aumento de hospitalizaciones, deterioro en la calidad de vida, dependencia y mortalidad, en pacientes ancianos con IC (5).

La fragilidad representa la acumulación de condiciones bio-psico-sociales que generan la disminución de la reserva homeostática, aumentando la vulnerabilidad a situaciones de estrés con consecuencias negativas en el estado de salud, además que su evolución hacia la discapacidad puede ser retrasarse o evitarse si se identifica y maneja precozmente (6).

Este conocimiento se ha hecho más relevante en la última década, sobre todo en las personas mayores de 65 años con IC, ya que representa hasta un 50 % en algunos estudios (9-10) y por otro lado la incidencia de IC se duplica con cada década, comenzando en el 5 % entre las edades de 65 y 74 años, y se eleva al 20 % para los mayores de 80 años (8,6), y también dado por la cada vez más amplia aplicación de intervenciones terapéuticas invasivas por profesionales que tratan la IC.

Se han extrapolado otros escenarios de la enfermedad cardíaca, sobre todo en estadios avanzados, como muestra un estudio en el que se tomaron 120 pacientes referidos para trasplante cardíaco, 39 de ellos tenían criterios de fragilidad los cuales obtuvieron un 59 % de supervivencia al año frente al 80 % de supervivencia en paciente no frágiles (11). De igual manera otro estudio prospectivo con 342 pacientes mayores de 65 años diagnosticados con síndrome coronario agudo encontró que la fragilidad es la condición

geriátrica con mayor valor pronóstico de mortalidad a 30 días (12) con lo que se demuestra la asociación existente entre fragilidad e IC con el incremento de la mortalidad. De acuerdo con lo anterior es innegable la importancia de la fragilidad en pacientes con enfermedad cardiovascular.

Fisiopatología de la fragilidad en la insuficiencia cardíaca

La IC se considera un trastorno progresivo que responde a una etiología inicial que produce daño estructural del miocito y/o alteración funcional para contraerse de forma normal generando alteración en la función ventricular. Sin importar la etiología que desencadene la alteración de la función ventricular, la cual puede ser aguda como el infarto agudo de miocardio o crónica como sobrecarga hemodinámica de presión o volumen, generando la activación de mecanismos fisiológicos ante el descenso del gasto cardíaco, buscando obtener homeostasis hemodinámica mediante la activación del sistema nervioso adrenérgico, sistema renina – angiotensina – aldosterona, incremento de vasodilatadores endógenos como los péptidos natriuréticos auricular y cerebral (ANP y BNP, atrial natriuretic peptide y brain natriuretic peptide), prostaglandinas (PGE2 y PGI2) y óxido nítrico (NO); a pesar de que estos mecanismos compensatorios mantendrán aparentemente conservada la función del ventrículo izquierdo y por tanto asintomático al paciente, de manera contradictoria, todos estos cambios fisiológicos producirán efectos conocidos deletéreos a largo plazo.

La fragilidad y la IC tiene vías fisiopatológicas en común en varios sistemas inmunológicos, metabólicos, neurohumorales, los cuales al estar juntos incrementan la morbilidad. Dentro de los factores neurohumorales que alteran la regulación metabólica se encuentra: el cortisol, y el eje de señalización, hormona del crecimiento / factor de crecimiento similar a la insulina-1 (GH / IGF-1), que conducen al desacoplamiento descendente anabólico-catabólico, que conllevan a pérdida de masa muscular y aumento de la sarcopenia (10).

Se describen biomarcadores inflamatorios como la interleucina-1, la interleucina-6, el factor

de necrosis tumoral- α y la proteína C-reactiva, los cuales están asociados a la progresión de la IC crónica que interactúan en la fragilidad como mediadores biológicos del fenotipo de la fragilidad generando pérdida de la masa muscular, y consecuencias asociadas.

La fragilidad es una condición sistémica que se asocia a la alteración de la mayoría de órganos y que se expresa a través de fenotipos como debilidad, fatiga, disminución de la reserva fisiológica, baja tolerancia hacia agentes estresantes, aumento de hospitalizaciones, mayor número de complicaciones en procedimientos, y por consiguiente aumento en la mortalidad, sin embargo, se desconoce la diferencia etiológica y clínica entre fragilidad y los cambios asociada a enfermedad crónica (13) por tanto resulta fundamental comprender la relación que existe entre envejecimiento, fragilidad e insuficiencia cardíaca para guiar la adecuada toma de decisiones terapéuticas.

Fragilidad e Insuficiencia Cardíaca

Las manifestaciones del fenotipo clínico de fragilidad y la progresión de la insuficiencia cardíaca suelen solaparse, así que es necesario

establecer herramientas que permitan evaluar independientemente la presencia y gravedad del fenotipo de fragilidad en pacientes con IC.

La similitud permite inferir que tanto la fragilidad, como la IC comparten los mismos procesos fisiopatológicos que incluyen cambios inmunológicos, metabólicos, neurohormonales y autonómicos. La Figura 1, es un esquema adaptado de la teoría del ciclo de la fragilidad, planteado por primera vez por Frayled y col. (6,10), donde se propone a la sarcopenia como elemento fundamental, definida como una pérdida de masa muscular progresiva junto con la disminución de la fuerza con respecto a la expectativa del envejecimiento normal (disminuyendo el consumo de oxígeno VO_2 y la tasa de reposo metabólico, también presentes en la IC sintomática), desencadenando la disminución de la capacidad de desplazamiento lo que genera debilidad y dependencia, aumento de la clase funcional; por otro lado, la disfunción neurohumoral (acentuada en el escenario de la IC) produce desnutrición crónica que es potenciada por la disminución del gasto de energía, creando un balance negativo en las necesidades energéticas basales del paciente, lo que genera mayor pérdida de masa muscular, acentuado la sarcopenia y reiniciando el ciclo.

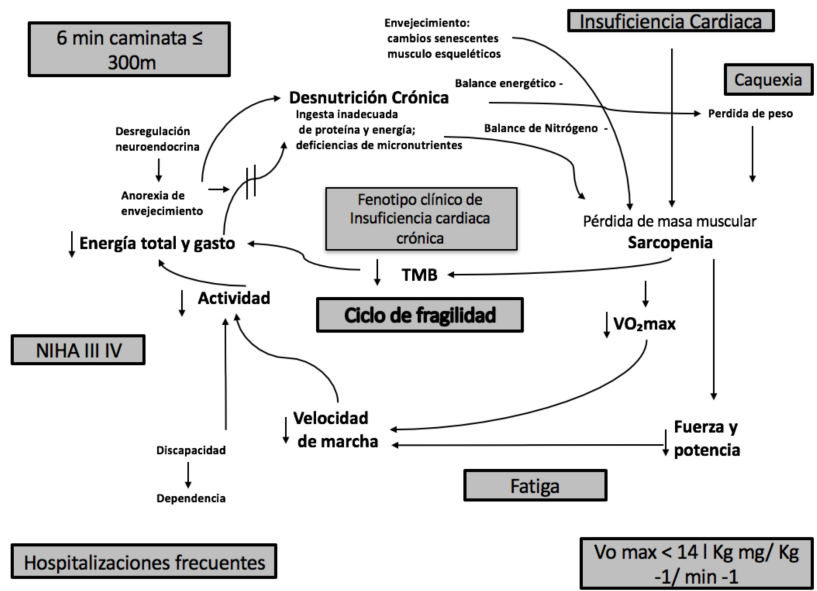


Figura 1. Superposición entre fenotipos clínico de fragilidad y la IC avanzada. Los elementos del ciclo clásico de fragilidad también pueden reflejar marcadores clínicos clave en la progresión de la IC avanzada. Tomado y modificado de Emer Joyce (10). *TMB: tasa metabólica basal.

En el estudio realizado por Fried y col. (6), se consideraron cinco factores que pueden medir los momentos en cada ciclo y que posteriormente evalúan la condición de fragilidad en el paciente anciano. Entre ellos, vale la pena mencionar la caquexia, como una pérdida de más del 5 % del peso corporal total durante los 6 meses anteriores (13,6), y que dieron lugar al fenotipo de fragilidad de Fried, que ha sido validado en varios estudios y relacionado como predictor pronóstico con la IC (14-16).

Importancia de la medición de fragilidad

Se han propuesto múltiples estrategias para estimar fragilidad en el paciente anciano, el fenotipo de Fried es una de ellas y es el que posee mayor validación en los pacientes ancianos con IC avanzada (17-18). En IC puntualmente se asocia con el incremento tanto de morbilidad como de mortalidad en las grandes cohortes de

pacientes mayores de 65 años, con enfermedades cardiovasculares (19,20).

El fenotipo de Fragilidad de Fried, ofrece una mayor cobertura en los aspectos fisiopatológicos al estandarizar criterios clínicos que permiten su comprensión (Figura 2).

Dentro de las ventajas del fenotipo de fragilidad de Fried, se encuentra la amplia validación que se ha hecho, especialmente en el escenario de IC, además su utilización ha pronosticado tanto la morbilidad como la mortalidad en las grandes cohortes de pacientes mayores de 65 años, con enfermedades cardiovasculares (20). Asimismo, no se puede desconocer que existen dificultades, y por lo tanto, desventajas a la hora de aplicarla, como la ausencia de los ítems de valoración cognitiva y estado anímico ya mencionados, sin embargo, recientemente se modificó el índice original incluyendo pruebas de laboratorio, comorbilidades y actividades diarias (19), pero como era de esperarse, el aumento de nuevos criterios dificulta su aplicación.

Escala de Fried	
<p>1. <i>Perdida no intencional de peso</i></p> <p>a. $\geq 4.5\text{kg}$ o $\geq 5\%$ del peso corporal en el último año</p> <p>2. <i>Debilidad: reducción en la fuerza de prensión</i></p> <p>a. Quintil más bajo de acuerdo con el índice género/masa corporal, medido con un dinamómetro</p> <p>i. Contracción isométrica en la mano dominante en 3 intentos</p> <p>3. <i>Fatiga: reportada por sí mismo</i></p> <p>a. ≥ 3 días respuesta positiva del CED-D Depresión</p> <p>i. Que tan seguido en la semana pasada sintió que todo se sentía como un esfuerzo?</p> <p>ii. Qué tan seguido sintió que no podía continuar con la actividad?</p> <p>4. <i>Lentitud: baja velocidad de la marcha</i></p> <p>a. Quintil más bajo de acuerdo a género/altura para caminar 4.5 metros</p> <p>5. <i>Inactividad: baja actividad física reportada por sí mismo</i></p> <p>a. Quintil más bajo de kilocalorías (Kcal) quemadas por semana, basado en un cuestionario que vincula el gasto calórico al nivel de actividad física</p> <p>i. Hombres: positivo si <383 Kcal/semana</p> <p>ii. Mujeres: positivo si <270 Kcal/semana</p> <p>Frágil ≥ 3 criterios presentes</p> <p>Intermedio/prefrágil 1 o 2 criterios presentes</p>	<p>Ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Validado extensamente • Ha predicho tanto morbilidad como mortalidad en cohortes grandes de pacientes cardiovasculares • Es relativamente fácil de implementar <p>Desventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Puede no ser útil en poblaciones con IC muy debilitadas que no se puedan movilizar • No incorpora dominios cognitivos, de ánimo o nutrición

Figura 2. Tomado y modificado de Joyce E (10).

Fragilidad en el tratamiento quirúrgico de las etiologías de IC

En los pacientes con IC avanzada el manejo quirúrgico se vislumbra como una nueva frontera en el manejo integral de dicha patología, resultando útil la evaluación de los fenotipos de fragilidad antes del procedimiento logrando además evaluar su pronóstico (supervivencia a un año) (10,21) lo cual ha sido validado en estudios de intervención coronaria percutánea vs injerto de *bypass* en arterias coronaria en pacientes octogenario (22), además actualmente resulta interesante la evaluación de los fenotipos de fragilidad en los pacientes que son candidatos para uso de dispositivo de asistencia ventricular izquierda (en sus siglas en inglés LVDA) y que dadas sus comorbilidades, no son candidatos a trasplante cardíaco, pero, en los que aún se puede esperar mantener vida (23). De acuerdo a reportes oficiales por parte de *Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support reports* (INTERMACS) el 30 % de los implantes LVAD entre 2008 y 2013, ocurrieron en pacientes mayores de 65 años. Ante la presencia de IC y con el advenimiento de nuevas terapias de soporte asistido, son cada vez más los pacientes mayores que son candidatos elegibles, y gracias a la evaluación y corrección de fenotipos de fragilidad a través de entrenamiento físico el cual es eficaz y seguro, se realizan más del 1 % del total de trasplantes cardíacos a pacientes mayores de 75 años de acuerdo a *The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; Focus Theme: Age* (24).

La calidad de vida también es un aspecto a tener en cuenta en el manejo integral del paciente adulto mayor, razón por la cual se han desarrollado modelos donde se valora el efecto de la fragilidad en la calidad de vida de pacientes con diagnóstico de IC, un estudio prospectivo a través del diseño de un cuestionario *The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire* (MLWHFQ) aplicado a 1 405 pacientes con edad media de 65 años, y con criterios de fragilidad. Contra una estrecha relación entre respuestas negativas con su calidad de vida y la presencia de fenotipos de fragilidad, independiente de la edad.

En el Cuadro 1 (10) se muestran varios estudios en distintos grupos poblacionales (étnicos, demográficos, sociales) que comparan la relación que existe entre presencia de fragilidad e IC, demostrando que la teoría del ciclo de la fragilidad propuesto por Fried y col. (6) influye directamente y de manera poderosa en la historia natural, tratamiento médico - quirúrgico y pronóstico de los pacientes con IC, para lo cual, es deber del médico conocer estrategias que contrarresten la aparición de la fragilidad y detectar la prefragilidad independiente de la edad en la que se encuentre el paciente con IC, situación que se ha demostrado ampliamente en los estudios mencionados que no son directamente proporcionales.

Intervenciones para la reversibilidad de la fragilidad en IC avanzada

La importancia de la fragilidad en el curso de la IC en pacientes mayores, ha estimulado el planteamiento de estrategias que permitan no solo detener el proceso fisiopatológico de la fragilidad, sino también, revertirlo (25), por lo cual dentro de las primeras intervenciones, se encuentra el ejercicio como agente atenuante de la fragilidad, por tanto, en el año 2009, se publicó el estudio *HF-ACTION* (26), que evaluó prospectivamente la influencia y seguridad de practicar ejercicio en la población con IC avanzada y fragilidad, donde se encontró que el ejercicio mejoró la calidad de vida, disminuyó el riesgo de hospitalizaciones y la mortalidad, demostrando además que es seguro en poblaciones con clase funcional NYHA II-IV. A partir de estos hallazgos, múltiples grupos de estudio han evaluado rutinas de ejercicio y el impacto en la IC avanzada, sin embargo, no se ha demostrado molecularmente la incidencia directa del ejercicio y en la reversibilidad de la fragilidad (8).

La rehabilitación cardíaca, resulta ser una intervención importante para disminuir el impacto de la fragilidad en la IC, teniendo presente que las características clínicas de ambas entidades se superponen, sobre todo, en estadios avanzados, y como se mencionó anteriormente, tratamientos de intervención especializadas como el LVDA, mejoran la condiciones clínicas del paciente con IC

INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL ADULTO MAYOR

Cuadro 1. Estudios publicados que evalúan la fragilidad en poblaciones con insuficiencia cardíaca avanzada. Tomado de y modificado de Joyce (10).

Autor	N	Población de pacientes	Herramienta de fragilidad	Prevalencia de la fragilidad	Resultados para frágiles versus no frágiles
D o m í n g u e z - Rodríguez col., 2015	102	FEVI NYHA III-IV <30 % Edad ≥70 años No isquémico sometido a TRC-D	Escala frita ≥3	28 % (n=29)	Riesgo a 1 año de insuficiencia cardíaca aguda descompensada: 56 % frente a 16 %; HR 4,55; IC del 95 %: 1,7 a 12,0
Jha y col., 2016	120	NYHA III-IV FEVI media 27 % ± 14 % Edad 53 ± 12 años Derivado y/o incluido en lista para trasplante de corazón	Escala frita ≥3	33 % (n=39)	Supervivencia actuarial a 1 año: 54 % ± 9 % frente a 79 % ± 5 %, p < 0,005 Supervivencia sin trasplante y BTT-LVAD a 1 año: 58 % ± 12 % frente a 78 % ± 6 %, p < 0,05
Chung y col., 2014	72	NYHA III-IV FEVI media 17,9 % ± 0,6 % Edad 59 ± 2 años sometidos a DAVI	Fuerza de agarre Débil si <25 % del peso corporal total	22 % (n=16)	Supervivencia a los 6 meses: 75 % frente a 93 %, rango logarítmico 0,02 Sangrado posoperatorio: 54 % frente a 17 %, P = 0,002 Infección posoperatoria: 85 frente a 54, P = 0,01
Dunlay y col., 2014	99	Perfil INTERMACS 4 (RIQ 3,5) FEVI media 18,5 % ± 6,8 % Edad 65 ± 9 años En tratamiento con DAVI	Índice de déficit Débil si >32 % de déficit (tercil inferior)	34 % (n = 33) 62% según definición estándar 45	Mortalidad por todas las causas a 1 año: HR ajustado 3,08, IC 95 % 1,2-5,0 Rehospitalizaciones (seguimiento medio de 1,9 ± 1,6 años): HR ajustado 1,42, IC 95 % 0,98-2,1 Días de vida fuera del hospital al año : 250 contra 293
Khawaja y col., 2014	15	Edad 62 ± 7 años sometidos a DAVI frente a 10 controles (sin enfermedad cardíaca, no fumadores)	La fuerza de prensión	Fuerza de prensión media 35,8 ± 7,8 frente a 55,6 ± 12,7 kg (p = 0,001)	Cambio en la fuerza de agarre a los 6 meses con DAVI: +25,5 % ± 27,5 %

Abreviaturas: BTT, puente-trasplante; IC: intervalo de confianza; CRT-D, terapia de resincronización cardíaca-desfibrilador; HR: índice de riesgo; RIC: rango intercuartil; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
a Ajustado por edad, sexo, perfil INTERMACS.

independientemente de la presencia de fragilidad; cabe anotar que los programas de rehabilitación cardíaca fueron diseñados inicialmente para pacientes jóvenes después de infarto de miocardio

o cirugía de bypass coronario, pero revisiones recientes han demostrado que los programas de rehabilitación cardíaca son una valiosa alternativa para que los pacientes recuperen su

independencia además de movilidad, fuerza y equilibrio. Este potencial suele complementarse con esfuerzos para optimizar los medicamentos, la nutrición y otros parámetros pertinentes de la atención. Es preciso mencionar, que existen contraindicaciones y riesgos para pacientes con IC avanzada y fragilidad, lo que infiere en la necesidad de seguir avanzando en esta área, para generar otras alternativas de manejo (27).

La intervención farmacológica y no farmacológica, también ha sido considerada dentro de los programas de prevención primaria y tratamiento quirúrgico de los pacientes con IC y fragilidad (28), dada la importancia fisiopatológica de la disfunción neurohumoral y del sistema nervioso autónomo sobre la

función sistólica en la IC (8) además del papel de la adecuada suplementación nutricional y otras nuevas perspectivas, como el papel de la testosterona en la mejoría de la capacidad funcional de la IC en población de riesgo (29). En la Figura 3, se esquematizan las diferentes intervenciones.

La población con enfermedad terminal concomitante con fragilidad extrema debe ser incluida en programas de cuidado paliativo que permitan la adecuada toma de decisiones en estos casos complejos, donde probablemente no se busque como objetivo principal la extensión de la vida, sino el alivio de síntomas y solventar las necesidades físicas, psicológicas y sociales (30).



Figura 3. Tomado y adaptado de Joyce (10).

Actualizaciones futuras

La fragilidad y la insuficiencia cardíaca avanzada en el paciente adulto mayor, resulta un desafío para los profesionales de la salud, tanto en el campo de la prevención primaria, como en intervenciones especializadas, por las correlaciones fisiopatológicas que se entrelazan, y por supuesto, sus respectivas manifestaciones clínicas establecidas como fenotipos de fragilidad y que requieren de programas terapéuticos seguros.

Las intervenciones como LVDA en los pacientes que no son candidatos para trasplante cardíaco, pero que cuentan con pronóstico de vida, resulta alentador por los resultados mostrados en estudios aleatorios. Por otra parte, la expectativa ante el reciente aumento de pacientes mayores de 70 años que reciben trasplantes cardíacos, supone un nuevo campo de intervención con el objetivo de disminuir la mortalidad posoperatoria.

CONCLUSIÓN

La fragilidad es una condición sistémica que afecta a la mayoría de los órganos y que se expresa a través de fenotipos como debilidad, fatiga, disminución de la reserva fisiológica, baja tolerancia frente a agentes estresantes, aumento en el número de hospitalizaciones, mayor cantidad de complicaciones en procedimientos, y, por consiguiente, aumento en la mortalidad. Sin embargo, se desconoce la diferencia etiológica y clínica entre fragilidad primaria por envejecimiento o fragilidad secundaria a enfermedad crónica (13), por lo tanto, resulta fundamental, comprender la relación que existe entre envejecimiento, fragilidad e insuficiencia cardíaca.

De acuerdo con los datos anteriores, es innegable la importancia de la fragilidad en el paciente anciano con insuficiencia cardíaca avanzada, y a partir de esta premisa, ampliar el horizonte de investigación en aras de mejorar las estrategias terapéuticas y pronósticas para este grupo poblacional.

REFERENCIAS

- Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;70(1):43. e1-e84.
- Butrous H, Hummel S. Heart Failure in Older Adults. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:1140-1147.
- Vidán MT, Sánchez E, Fernández-Avilés F, Serra-Rexach JA, Ortiz J, Bueno H. FRAIL-HF, a study to evaluate the clinical complexity of heart failure in nondependent older patients: Rationale, methods and baseline characteristics. *Clin Cardiol.* 2014;37:725-732
- Madan S, Fida N, Barman P, Sims D, Shin J, Verghese J, et al. Frailty assessment in advanced heart failure. *J Cardiac Failure.* 22(10):840-844.
- Salvatore Maugeri Foundation, Institute of Care and Scientific Research. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest.* 2005;35(12):723-730.
- Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty In Older Adults: Evidence of Phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56(3):M146-56.
- Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, Fernández J, García-Blas S, Mainar L, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2014;168(5):784-791.
- Pinney G. Frailty in Advanced Heart Failure: A Consequence of Aging or a Separate Entity? *Clinical Medicine Insights: Cardiology.* 2015;9(S2) 39-46.
- Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: Implications for management. *Heart Fail Rev.* 2012;17:581-588.
- Joyce E. Frailty in Advanced Heart Failure. *Heart Failure Clin.* 2016;12:363-374.
- Jha SR, Hannu MK, Chang S, Montgomery E, Harkess M, Wilhelm K, et al. The prevalence and prognostic significance of frailty in patients with advanced heart failure referred for heart transplantation. *Transplantation J.* 2016;100(2):429-436.
- Rajabali N, Rolfson D, Bagshaw S. Assessment and Utility of Frailty Measures in Critical Illness, Cardiology, and Cardiac Surgery. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:1157-1165.
- Afilalo J. Conceptual Models of Frailty: The Sarcopenia Phenotype. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:1051-1055.
- Forman DE, Alexander KP. Frailty: A vital sign for older adults with cardiovascular disease. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:1082-1087.
- Butrous H, Hummel SL. Heart Failure in Older Adults. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:1140-1147.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, Bergman H, Hogan DB, McDowell I, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173:489-495.
- Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, Gill TM, Rockwood K. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr.* 2008;8:24.
- Newman AB, Boudreau RM, Naydeck BL, Fried LF, Harris TB. A physiologic index of comorbidity: Relationship to mortality and disability. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:603-609.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: Evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:M146-156.
- Zhang Q, Zhao X, Gu H, Xu Z, Yang Y. Clinical outcomes of coronary artery bypass grafting vs percutaneous coronary intervention in octogenarians

- with Coronary Artery Disease. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:1166. e21 - 1166.e28
21. Kirklin JK, Naftel DC, Pagani FD, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Seventh INTERMACS annual report: 15 000 patients and counting. *J Heart Lung Transplant.* 2015;34:1495-1504.
 22. Lund LH, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Dipchand AN, Benden C, Christie JD, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report—2013; focus theme: age. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32:951-964.
 23. Gastelurrutia P, Lupón J, Altimir S, de Antonio M, González B, Cabanes R. Effect of Fragility on Quality of Life in Patients with Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2013;112:1785-1789.
 24. O'Connor C, Whellan D, Lee KL, Keteyian SJ, Cooper LS, Ellis S. Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients with Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *NIH Public Access. JAMA.* 2009;301(14):1439-1450.
 25. Schopfer DW, Forman DE. Cardiac Rehabilitation in Older Adults. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:1088-1096.
 26. Barry AR, O'Neill DE, Graham MM. Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Older Adults. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:1074-1081.
 27. Toma M, McAlister F, Coglianese E, Vidi V, Vasaiwala S, Bakal J. Testosterone supplementation in heart failure: A meta-analysis. *Circ Heart Fail.* 2012;5:315-321.
 28. Meyers DE, Goodlin SJ. End-of-Life Decisions and Palliative Care in Advanced Heart Failure. *Canadian J Cardiol.* 2016;32:1148e1156.
 29. Martínez-Reig M, Flores Ruano T, Fernández Sánchez M, Noguerón García A, Romero Rizos L, Abizanda Soler P. Fragilidad como predictor de mortalidad, discapacidad incidente y hospitalización a largo plazo en ancianos españoles. Estudio FRADEA. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2011;46(2):81-88.
 30. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson L, Loscalzo Harrison J. *Principios de Medicina Interna.* 19ª edición. New York, EE.UU: Editorial Mc GrawHill; 2016;2.