

# Quanto è rilevante la fragilità in cardiologia?

Samuele Baldasseroni<sup>1</sup>, Mario Bo<sup>2</sup>, Tiziana Brambati<sup>2</sup>, Niccolò Marchionni<sup>3</sup>,  
a nome della Società Italiana di Cardiologia Geriatrica (SICGe)

<sup>1</sup>Unità di Terapia Intensiva e Subintensiva Geriatrica, Dipartimento Medico-Geriatrico,  
Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

<sup>2</sup>S.C.D.U. Geriatria e Malattie Metaboliche dell'Osso, A.O.U. Città della Salute e della Scienza-Presidio Molinette, Torino

<sup>3</sup>Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università degli Studi, Firenze, e S.O.D. Cardiologia Generale,  
Dipartimento Cardio-Toraco-Vascolare, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Prevalence and incidence of cardiovascular diseases increase dramatically with advancing age, and older subjects account for the vast majority of patients seeking care either for acute and chronic cardiovascular disorders. In the same time, availability and improvements in drugs and devices, and innovative techniques in interventional cardiology and heart surgery procedures, increased as well, posing crucial challenges in clinical decision-making mainly in older people.

Elderly subjects represent a very heterogeneous population and the interplay between underlying physiological change, chronic disease and multimorbidity can result in health states in older ages that are not fully captured by traditional disease classifications and that are often missing in disease-based assessments of health. Geriatric syndromes have been widely recognized as an essential determinant of health status and well-being of older people, although there is some debate as to what disorders these include. Foremost among the geriatric syndromes is frailty, which can be regarded as a progressive age-related deterioration in physiological systems that results in greater vulnerability to stressors and increased risk of adverse outcomes, including care dependence and death.

This complexity of health states in older ages means that disease-based conceptualizations are inadequate proxies for health in an older person. Rather than the presence or absence of disease, the most important consideration for older subjects is likely to be their functioning. The Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), which evaluates through the use of standardized scales several domains – including comorbidity, cognitive and mood disorders, functional abilities, nutritional status, sarcopenia and frailty – has been demonstrated to be a much better predictor of survival and other outcomes than the presence of diseases or even the extent of comorbidities. Therefore, physicians should be aware that age by itself is probably not the best criterion to rely on for challenging clinical decision-making in this setting. In this clinical context, it becomes mandatory that, beyond age-based decisions or an “eyeballing” perception of “frailty” or “vulnerability”, standardized and valid measures aimed at selecting those patients who may potentially derive the greatest benefit from medical or interventional procedures are made available for daily clinical use.

**Key words.** Comorbidity; Comprehensive geriatric assessment; Disability; Elderly; Frailty.

G Ital Cardiol 2019;20(4):210-222

Come conseguenza del fenomeno di transizione demografica, negli ultimi decenni si è osservato un costante aumento della popolazione anziana nella maggior parte dei paesi occidentali. La prevalenza e l'incidenza delle patologie cardiovascolari aumentano sensibilmente con l'avanzare dell'età; di riflesso i soggetti anziani rappresentano la maggioranza dei pazienti che necessitano di cure per malattie cardiovascolari acute e croniche. Allo stesso tempo e di pari passo si sono rese disponibili e via via perfezionate nuove terapie farmacologiche

e dispositivi medici elettronici, così come tecniche e procedure innovative nel campo della cardiologia interventistica e della cardiocirurgia. L'ampliarsi delle opzioni terapeutiche pone quindi sempre più frequentemente il medico di fronte a complesse scelte decisionali in pazienti anziani, spesso polipatologici ed in variabile stato di salute. Questi pazienti costituiscono una popolazione molto eterogenea, caratterizzata da stati di salute derivanti dall'interazione tra vari fattori – variazioni legate al fisiologico invecchiamento, patologie croniche e condizione di multimorbilità – e che per queste ragioni mal si prestano ad essere inquadrati dai tradizionali sistemi di classificazione nosologica, non rientrando pertanto nella valutazione di salute incentrata sulla presenza di patologie. Queste condizioni sono comunemente conosciute come *sindromi geriatriche*, nonostante vi sia tuttora discussione su quali stati clinici esse includano<sup>1-4</sup>. La principale sindrome geriatrica è la *fragilità*, che può essere considerata come un deterioramento

© 2019 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 07.01.2019; accettato 22.01.2019.

Gli autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

Per la corrispondenza:

**Dr. Samuele Baldasseroni** Unità di Terapia Intensiva e Subintensiva Geriatrica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi,  
Largo Brambilla 3, 50134 Firenze  
e-mail: pesine@libero.it

## CHIAVE DI LETTURA

**Ragionevoli certezze.** L'epidemiologia sanitaria ci conferma come la popolazione ultrasettantacinquenne e prossimamente ultraottantenne sarà la maggioranza di coloro che avrà bisogno di assistenza cardiologica anche avanzata. Questa popolazione mostra una significativa complessità legata al peggioramento età-correlato di organi e apparati e alla progressiva riduzione della funzione fisica e cognitiva e all'elevata comorbidità che rende eterogenea l'espressività fenotipica del malato anziano che risulta vulnerabile ad agenti stressanti non sempre di origine sanitaria. Tale complessità spesso non è intercettata e definita dalle classificazioni e dagli strumenti diagnostici e classificativi della cardiologia tradizionale. La definizione e la misurazione nell'anziano della fragilità, intesa appunto come la riduzione della capacità di resistere ad eventi stressanti, è un elemento fondante per la stratificazione del rischio globale dell'anziano. Dati solidi dimostrano come la fragilità aumenta il rischio di interventi cardiocirurgici e di altre procedure cardiovascolari, aumenta il rischio di mortalità cardiovascolare e non, così come della necessità di futura istituzionalizzazione.

I pazienti fragili possono inoltre andare incontro a un maggior numero di complicanze derivanti da terapie mediche e non beneficiare di alcuni interventi e procedure cardiaci ad alta complessità. Infine l'identificazione della fragilità può costituire un elemento di aiuto nello stabilire in modo affidabile la prognosi, nel determinare i rischi associati alle procedure e nell'indirizzare in modo migliore i pazienti verso opzioni terapeutiche selezionate.

**Aspetti controversi.** Una parte delle controversie e delle difficoltà della misura della fragilità è legata a differenti concettualizzazioni fisiopatologiche di tale sindrome e a molteplici strumenti di misura sia auto-riferiti che basati su prove di performance fisica e cognitiva tali da rendere difficile il confronto dei dati scientifici. A questo bisogna aggiungere che la fragilità è un fenomeno dinamico in cui i processi di invecchiamento fisiologico, l'espressività clinica e di gravità delle patologie associate ne modifica nel tempo la traiettoria verso la disabilità o la morte, per cui sia il valore prognostico che la sua capacità di stratificazione del rischio che devono essere tenuti in considerazione nel processo decisionale diagnostico-terapeutico del paziente anziano cardiopatico necessitano di ripetute rivalutazioni.

**Prospettive.** La misura della fragilità e la valutazione multidimensionale geriatrica trovano la loro ideale collocazione in una moderna visione dell'Heart Team in cui gli aspetti geriatrici fondamentali, quali limitazioni funzionali, livello cognitivo, fragilità, multimorbidità e comportamenti emozionali,

dovrebbero assumere pari dignità rispetto a quella che hanno attualmente dati angiografici, ecocardiografici e anestesiológicos nel delineare il profilo di rischio cardiovascolare e il processo decisionale per i pazienti anziani candidati, secondo l'Heart Team, a diverse complesse procedure cardiovascolari.

progressivo dei sistemi fisiologici correlato all'età che conduce ad una aumentata vulnerabilità ai fattori stressanti e ad un conseguente aumento del rischio di esiti avversi, tra cui la dipendenza dalle cure e il decesso<sup>2</sup>. La complessità degli stati di salute nell'età avanzata rende quindi inadeguato l'utilizzo nella persona anziana della definizione di salute basata esclusivamente sul numero e sulla severità delle diverse patologie presenti. Anzi la presenza o l'assenza di malattia, nel caso di un soggetto anziano dovrebbe essere innanzitutto preso in considerazione il suo stato funzionale. Valutazioni onnicomprensive dello stato di autonomia funzionale in età avanzata sono inoltre migliori predittori di sopravvivenza, così come di altri esiti di salute, rispetto alla presenza di patologia o perfino all'entità delle comorbidità<sup>2,5</sup>.

Di conseguenza, nella pratica clinica quotidiana, le decisioni terapeutiche e procedurali coinvolgenti pazienti anziani sono spesso impegnative; il medico dovrebbe essere consapevole che, in questo ambito, l'età di per se stessa probabilmente non è il miglior criterio su cui basare il processo decisionale clinico. Diviene quindi fondamentale per il medico disporre di un approccio che, al di là della valutazione meramente anagrafica o soggettiva di "fragilità" o "vulnerabilità", mediante misure standardizzate consenta di definire la prognosi del malato prima ancora che della malattia e, successivamente, individuare di volta in volta quei pazienti che potrebbero potenzialmente trarre il maggior beneficio da procedure mediche o interventistiche.

## FRAGILITÀ: MODELLI CONCETTUALI E MISURE

Nella sua accezione più largamente condivisa, la fragilità è una sindrome caratterizzata da una diminuita riserva fisiologica e funzionale e da una ridotta capacità di fronteggiare fattori stressanti, dovuta a molteplici difetti nella rete di interconnessione fra i diversi sistemi dell'organismo, che comporta una riduzione della riserva omeostatica e della resilienza<sup>6</sup>. Di conseguenza, la fragilità è associata a un aumentato rischio di esiti avversi di salute, quali un accelerato decadimento fisico e cognitivo, un maggior rischio di cadute, progressiva disabilità, ricorso all'assistenza sanitaria, reazioni avverse ai farmaci, ospedalizzazione, istituzionalizzazione e, infine, mortalità<sup>7</sup>. Negli ultimi 25 anni sono stati proposti differenti modelli concettuali e operativi di fragilità<sup>6</sup>, e proprio per questo sulla sua definizione non è stato ancora raggiunto un consenso generale<sup>8</sup>. Vi sono, tuttavia, solide evidenze a supporto dell'identificazione di vari fattori come indicatori chiave di fragilità, quali ridotta velocità del cammino, bassa attività fisica, perdita di peso e deterioramento cognitivo<sup>9</sup>.

Un'estesa descrizione delle molteplici scale di fragilità disponibili, della loro concettualizzazione e del loro significato clinico e prognostico, va oltre lo scopo di questa trattazione;

il lettore interessato potrà far riferimento ad una recente pubblicazione in merito<sup>8</sup>. In sintesi, vi sono due concetti di fragilità che differiscono sostanzialmente l'uno dall'altro:

1. il "fenotipo fragile" concettualizzato da Fried et al.<sup>10</sup>, derivato dal Cardiovascular Health Study, che include riduzione della forza muscolare, affaticamento, riduzione della velocità del cammino, perdita di peso (ridotta massa magra) e ridotta attività fisica;
2. l'accumulo di deficit misurato mediante il Frailty Index, concettualizzato da Rockwood<sup>11</sup>, che comprende deficit sensoriali, disabilità e comorbidità, condizioni che sono considerate correlate alla fragilità ma che costituiscono allo stesso tempo entità distinte.

Da questi due diversi concetti di fragilità sono scaturite diverse scale, le principali delle quali sono riassunte nella Figura 1.

Queste due diverse concettualizzazioni di fragilità coinvolgono differenti basi patogenetiche, componenti principali e implicazioni prognostiche, che è bene evidenziare. Gli elementi fondamentali del "fenotipo fragile" includono scarsa riserva e forza fisica, le quali rendono il soggetto vulnerabile di fronte ad eventi stressanti biomedici, psicosociali e ambientali<sup>12</sup>. Il "fenotipo fragile" non implica necessariamente la presenza di disabilità o comorbidità e, sebbene la probabilità di sviluppare fragilità aumenti con il crescere del numero di malattie croniche associate – quali scompenso cardiaco, insufficienza renale cronica o pneumopatia cronica ostruttiva, che concorrono tutte ad alterare la riserva funzionale<sup>8,13</sup> –, esso può originare anche da fattori età-correlati, come ad esempio un invecchiamento "sfavorevole" (*unsuccessful aging*), la deprivazione e l'isolamento sociale, l'infiammazione di basso grado, la disregolazione ormonale e la malnutrizione<sup>8,10,14,15</sup>.

I meccanismi fisiopatologici sottostanti questa sindrome, riassunti nella Figura 2<sup>7</sup>, consistono in una cascata che origina da un processo di disfunzione dello stress ossidativo molecolare, danno al DNA e senescenza cellulare, progredendo verso la disregolazione del sistema immunitario ed endocrino, associata a infiammazione cronica di basso grado. La sarcopenia rappresenta la via comune finale di questi processi, con diminuzione della massa e della forza muscolare, ridotta funzione del sistema immunitario e alterato metabolismo glucidico, fattori che contribuiscono allo sviluppo del "fenotipo fragile"

caratterizzato da perdita di peso, debolezza, affaticamento e ridotta tolleranza all'esercizio fisico<sup>16</sup>.

Contrariamente, il Frailty Index, concettualizzato da Rockwood<sup>11</sup>, è un modello aritmetico che equipara l'accumulo di deficit associato all'età con l'entità della vulnerabilità individuale<sup>17</sup>, includendo in tal modo disabilità e comorbidità, e prendendo virtualmente in considerazione problemi di salute associabili ad ogni contesto. Questo approccio quantitativo alla fragilità prende origine dalla considerazione che, con l'invecchiamento, i soggetti accumulino deficit (sintomi, deficit, malattie, disabilità) che rendono loro più suscettibili a esiti avversi di salute, inclusi l'istituzionalizzazione e il decesso. Il Frailty Index è composto da 70 voci riferite alla gravità delle condizioni patologiche croniche e/o disabilità, come riportate dalla valutazione multidimensionale geriatrica (VMDG) standardizzata (*Comprehensive Geriatric Assessment*, CGA) ed elencate nella Figura 3A<sup>18</sup>, alle quali viene associato un punteggio pari a 0 o 1 a seconda che il deficit sia assente o presente rispettivamente, o pari ad una frazione qualora esso sia presente in forma limitata. La Clinical Frailty Scale (CFS) semplifica questo elenco di voci in un giudizio globale immediato, semiquantitativo, che classifica i pazienti su una scala da 1 a 7, attribuendo un punteggio pari a 1 ai soggetti in piena forma e un punteggio pari a 7 a quelli molto fragili, come riportato nella Figura 3B<sup>11,18</sup>.

Di conseguenza, questi due diversi approcci alla "fragilità" forniscono differenti informazioni prognostiche. Per esempio, il "fenotipo fragile" può fornire ai clinici informazioni sul rischio di sviluppare disabilità in futuro, mentre la perdita delle funzioni basali o strumentali contribuisce di per se stessa alla diagnosi di fragilità secondo il Frailty Index di Rockwood. Inoltre, sebbene entrambi gli approcci alla fragilità siano associati a un aumento della mortalità, vi sono differenze sostanziali tra le due scale nella stima del rischio di mortalità: rispetto ai soggetti definiti fragili secondo i criteri del "fenotipo fragile", i pazienti fragili secondo il Frailty Index presentano una minore aspettativa di vita, con una sopravvivenza residua più simile ai pazienti con disabilità moderata-severa<sup>10,18,19</sup>.

La contemporanea presenza di modelli concettuali di fragilità potenzialmente incoerenti ha quindi generato incertezze che hanno ostacolato il loro utilizzo nella pratica clinica. Ulteriore confusione è derivata dai tentativi di adottare indicatori di fragilità nell'ambito di altre specialità, come in cardiologia. Tali tentativi hanno indotto alla convinzione errata che la fragilità si identifichi con la presenza di complesse multimorbidità o sia un indicatore di disabilità; quest'ultima in realtà non coincide con la fragilità stessa ma può costituirne lo stadio evolutivo finale di un percorso progressivo su cui patologie concorrenti possono potenzialmente intervenire in modo indipendente. Ciò nonostante, in un recente studio che ha preso in esame la percezione clinica di fragilità tra cardiologi europei, Fumagalli et al.<sup>20</sup> hanno dimostrato come i cardiologi partecipanti allo studio abbiano identificato la fragilità principalmente secondo la presenza delle variabili che definiscono il "fenotipo fragile", quali la ridotta massa e forza muscolare, la mobilitazione rallentata, la perdita di peso e la resistenza all'attività fisica.

Un ulteriore ostacolo ad un'ampia valutazione clinica della fragilità è rappresentato dall'onerosità del processo diagnostico, in termini di tempo nella frenetica pratica clinica quotidiana, per la maggior parte dei cardiologi, sia facendo riferimento al "fenotipo fragile" sia utilizzando il Frailty Index. Sono

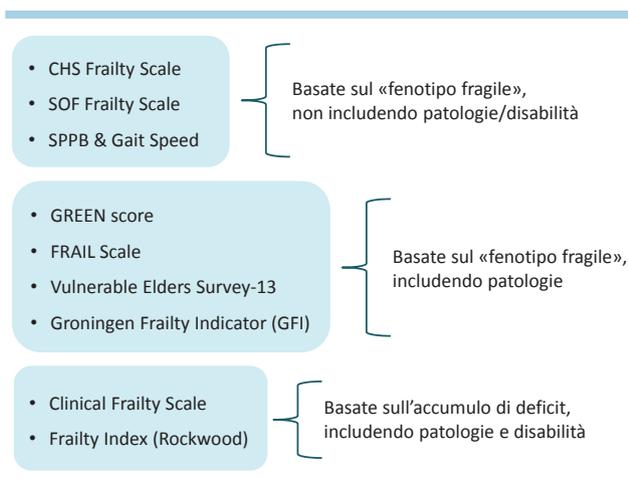
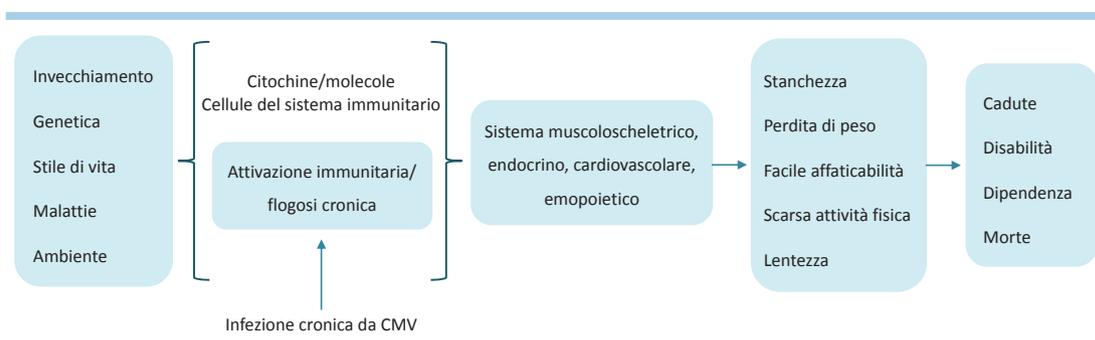


Figura 1. Principali scale di fragilità.



**Figura 2.** Patogenesi della fragilità<sup>7</sup>.  
CMV, *Cytomegalovirus*.

stati studiati, quindi, surrogati di fragilità utili per la pratica clinica. In sostanziale accordo con il modello concettuale di fragilità elaborato da Fried<sup>10</sup> e sulla base della considerazione che tre ambiti principali – rappresentati dalla forza muscolare, dalla coordinazione neuromuscolare e dalla velocità del cammino – possano riflettere il “fenotipo fragile” di Fried, Guralnik et al.<sup>21</sup> hanno formulato la Short Physical Performance Battery (SPPB), un insieme di valutazioni che combina test per esaminare la velocità del cammino, la capacità di alzarsi da una sedia e l’equilibrio. Il punteggio viene quindi calcolato a partire da tre componenti (Figura 4): 1) la capacità di restare in piedi per 10s con i piedi posizionati in tre differenti modi (a piedi uniti paralleli, in semi-tandem, in tandem); 2) il tempo per completare una camminata di 3 o 4m; 3) il tempo per alzarsi 5 volte da una sedia con le braccia incrociate davanti al petto. Il punteggio è compreso tra 0 – risultato peggiore – a 12 – risultato migliore<sup>22</sup>. È stato dimostrato che la SPPB ha una validità predittiva in quanto il punteggio derivante è correlato ad un gradiente di rischio per mortalità, istituzionalizzazione e disabilità. Tale punteggio, inoltre, si è rivelato essere affidabile nell’identificare la disabilità preclinica: dopo aggiustamento per età, sesso e presenza di malattia cronica, i soggetti con i punteggi inferiori ai test hanno mostrato una probabilità di disabilità a 4 anni da 4.2 a 4.9 volte superiore rispetto ai soggetti con i punteggi più elevati, mentre in caso di punteggi intermedi la probabilità di disabilità è risultata essere da 1.6 a 1.8 volte maggiore.

Valutazioni della velocità del cammino così come delle prestazioni fisiche attraverso test combinati forniscono stime quantitative riassuntive del rischio futuro di ospedalizzazione e deterioramento clinico e funzionale nella popolazione anziana; tali stime potrebbero essere quindi considerate come “segnali vitali” facilmente utilizzabili per selezionare i soggetti anziani in ambito clinico<sup>23</sup>. In un’analisi aggregata di 9 studi di coorte a partire dai dati individuali di 34 485 soggetti anziani di età ≥65 anni residenti in comunità (indipendenti, non istituzionalizzati né ospedalizzati)<sup>24</sup>, è stata dimostrata in tutti gli studi la correlazione tra velocità del cammino e sopravvivenza (hazard ratio [HR] aggregato per una velocità di 0.1 m/s: 0.88; intervallo di confidenza [IC] 95% 0.87-0.90;  $p < 0.001$ ). La sopravvivenza è risultata aumentare all’aumento della velocità del cammino per tutto l’intervallo di valori di quest’ultima, con incrementi significativi per aumenti di velocità pari a 0.1 m/s. All’età di 75 anni, la probabilità di sopravvivenza a 10 anni per valori di velocità del cammino è risultata essere compresa tra 19% e 87% per gli uomini e tra 35% e 91%

per le donne. Tra pazienti anziani dimessi dopo un ricovero ospedaliero per scompenso cardiaco acuto, la SPPB è risultata essere un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza a lungo termine<sup>25</sup>. In uno studio prospettico relativo a pazienti anziani ricoverati per patologie cardiovascolari e polmonari acute, il punteggio alla SPPB alla dimissione è risultato essere un fattore predittivo indipendente di riospedalizzazione e decesso<sup>26</sup>. L’incapacità di portare a termine un test di velocità del cammino su una breve distanza o di valutazione del tempo impiegato per alzarsi dalla sedia si è rivelata essere associata in modo significativo con esiti avversi in pazienti sottoposti ad impianto transcateretere di valvola aortica (TAVI)<sup>27,28</sup>. Pertanto, la SPPB e, specificatamente, i test di valutazione della velocità del cammino e del tempo impiegato per alzarsi dalla sedia, in quanto surrogati di fragilità, sono potenzialmente indicatori prognostici utili in pazienti anziani con patologie cardiovascolari acute e croniche.

## FRAGILITÀ E PATOLOGIE CARDIOVASCOLARI

La fragilità è una condizione che interessa circa il 10% dei soggetti di età ≥65 anni; la sua prevalenza raggiunge il 60% in pazienti con patologia cardiovascolare, con ampie differenze in base alla popolazione presa in esame e ai criteri utilizzati per la valutazione della fragilità<sup>6</sup>. Le sindromi geriatriche, inclusa la fragilità, sono altamente prevalenti tra i pazienti anziani affetti da patologie cardiovascolari acute e croniche<sup>29,30</sup>. Vi sono solide evidenze a supporto della stretta relazione tra fragilità, morbidità e mortalità per le malattie cardiovascolari<sup>31-35</sup>. Infatti, la patologia cardiovascolare e la fragilità condividono alcune basi fisiopatologiche comuni, quale l’infiammazione cronica di basso grado, come evidenziato da aumentati livelli della proteina C-reattiva e di citochine infiammatorie<sup>36</sup>, così come l’insulino-resistenza<sup>37</sup>. Inoltre, la patologia cardiovascolare subclinica contribuisce in modo importante a delineare il “fenotipo fragile” determinando alterazioni in molteplici sistemi e apparati dell’organismo<sup>38</sup>. Vi sono numerose buone ragioni per cui la valutazione della fragilità potrebbe rivelarsi utile in pazienti anziani con patologie cardiovascolari<sup>39</sup>:

- la fragilità aumenta il rischio di interventi cardiocirurgici e di altre procedure cardiovascolari;
- la fragilità aumenta il rischio di mortalità cardiovascolare e non, così come della necessità di futura istituzionalizzazione;
- i pazienti fragili possono essere soggetti a un maggior numero di complicanze derivanti da terapie mediche;

**A**

Cambiamenti nelle attività quotidiane  
 Problemi alla testa e al collo  
 Scarso tono muscolare del collo  
 Bradicinesia facciale  
 Problemi a vestirsi  
 Problemi a farsi il bagno  
 Problemi nell'igiene personale  
 Incontinenza urinaria  
 Problemi ad andare in bagno  
 Difficoltà nel transito intestinale  
 Problemi rettali  
 Problemi gastrointestinali  
 Problemi a cucinare  
 Problemi di suzione  
 Problemi a uscire da solo  
 Motilità compromessa  
 Problemi muscoloscheletrici  
 Bradicinesia degli arti  
 Scarso tono muscolare degli arti  
 Scarso coordinamento degli arti  
 Scarso coordinamento del busto  
 Scarso mantenimento della postura  
 Andatura irregolare

Cadute  
 Problemi dell'umore  
 Tristezza, abbattimento, depressione  
 Storia di stati depressivi  
 Stanchezza cronica  
 Depressione (diagnosi di)  
 Disturbi del sonno  
 Agitazione  
 Disturbi della memoria  
 Indebolimento della memoria a breve termine  
 Indebolimento della memoria a lungo termine  
 Disturbi delle funzioni mentali generali  
 Disturbi cognitivi iniziali  
 Confusione o delirium  
 Tratti paranoici  
 Storia rilevante di disturbi cognitivi  
 Alterazione della sensibilità vibratoria  
 Tremore a riposo  
 Tremore posturale  
 Tremore intenzionale  
 Familiarità di malattie degenerative  
 Crisi epilettiche parziali complesse  
 Crisi epilettiche generalizzate

Sincope o svenimenti  
 Mal di testa  
 Problemi cerebrovascolari  
 Storia di ictus  
 Storia di diabete mellito  
 Ipertensione arteriosa  
 Perdita dei polsi periferici  
 Problemi cardiaci  
 Infarto miocardico  
 Aritmia  
 Insufficienza cardiaca congestizia  
 Problemi ai polmoni  
 Problemi respiratori  
 Anamnesi di malattia della tiroide  
 Problemi della tiroide  
 Problemi della pelle  
 Tumori maligni  
 Problemi al seno  
 Problemi addominali  
 Presenza di riflesso del muso\*  
 Presenza di riflesso palmo-mentoniero\*\*

Fragilità come fattore generale

70 determinanti per la costruzione di un Frailty Index (FI), di queste 30-40 necessarie per costruire FI.

Ricodifica

- 0 (assenza), 1 (presenza)
- 0, 0.5, 1 (severità)
- 0, 0.33, 0.67, 1.0 (severità)

FI = n/n sintomi [7/70 = 0.1]

La fragilità relativa di un paziente può essere calcolata come differenza percentuale dal punteggio medio della popolazione della stessa età.

\*protrusione delle labbra alla percussione dell'orbicolare della bocca  
 \*\*volgimento del capo con contrazione dei muscoli del mento verso il palmo stimolato da pressione

**B**



**1 – MOLTO IN FORMA**

Persona forte, attiva, energica e motivata. Pratica regolare esercizio fisico e appartiene alla categoria di persone più in forma fra la propria fascia di età.



**6 – MODERATAMENTE FRAGILE**

Queste persone hanno bisogno di **assistenza in tutte le attività esterne alla casa e nella gestione delle finanze**. Spesso hanno difficoltà a salire le scale, hanno bisogno di **aiuto per lavarsi** e possono avere bisogno di aiuto per vestirsi.



**2 – IN FORMA**

Persone che **non hanno sintomi di malattia attivi**, ma che sono meno in forma rispetto alle persone della categoria 1. Praticano spesso esercizio fisico e sono a volte molto attive, a seconda della stagione.



**7 – MOLTO FRAGILE**

**Completamente dipendenti per la cura personale**, per qualunque tipo di causa (fisica o cognitiva). Tuttavia, sembrano stabili e non ad alto rischio di morte (entro 6 mesi).



**3 – SE LA CAVA BENE**

Persone i cui **problemi medici sono ben monitorati**, ma **non sono però regolarmente attive** al di fuori della normale deambulazione quotidiana esterna.



**8 – FRAGILITÀ MOLTO GRAVE**

Queste persone **si avvicinano al decesso e sono completamente dipendenti dagli altri**. Se si ammalassero di qualsiasi malattia, molto probabilmente non riuscirebbero a riprendersi.



**4 – SE LA CAVA ABBASTANZA BENE**

Anche se non dipendenti dall'aiuto degli altri nella vita quotidiana, queste persone sono spesso limitate nelle loro attività **a causa di sintomi di malattia**. Spesso lamentano di sentirsi «rallentati» e/o stanchi durante il giorno.



**9 – MALATO TERMINALE**

Queste persone hanno un'**aspettativa di vita <6 mesi** e si avvicinano alla fine della vita, anche se la loro condizione non è così marcatamente visibile.



**5 – LEGGERMENTE FRAGILE**

Persone spesso evidentemente rallentate nei **movimenti** e nelle **attività** più impegnative **della vita quotidiana** (es. gestione delle finanze, gestione dei farmaci) e **hanno bisogno di aiuto**. Sono in genere sempre più limitate nello shopping, nella deambulazione autonoma, nella preparazione dei pasti e nei lavori domestici.

**Figura 3.** (A) Lista di variabili utilizzate dal Canadian Study of Health and Aging per costruire il Frailty Index composto da 70 voci<sup>18</sup>. (B) La Clinical Frailty Scale – 2007-2009 versione 1.2; Geriatric Medicine Research, Dalhousie University, Halifax, Canada<sup>11,18</sup>.

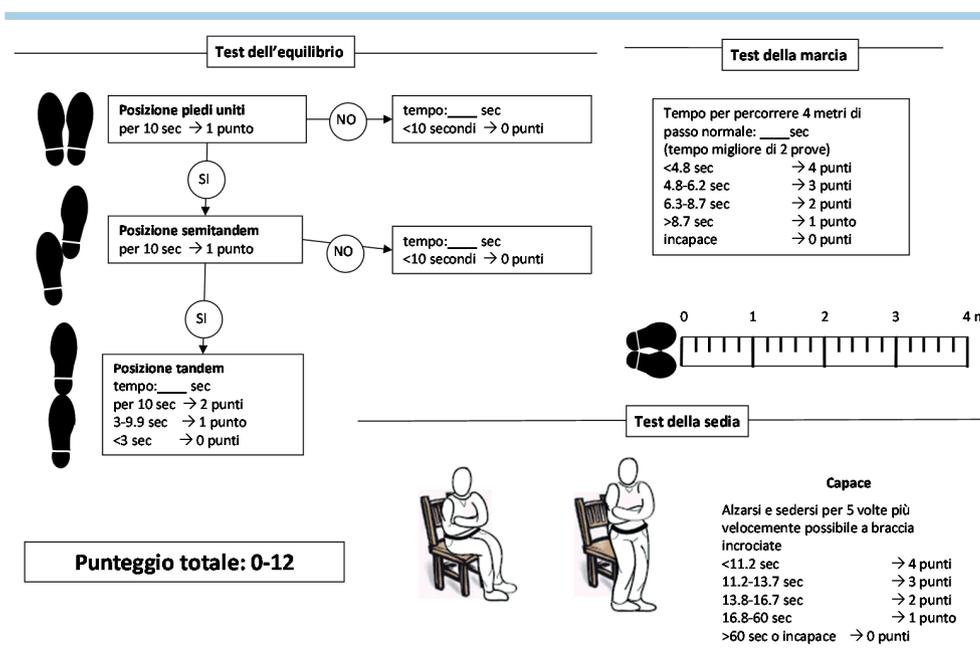


Figura 4. La Short Physical Performance Battery (SPPB)<sup>22</sup>.

- il beneficio di alcuni interventi e procedure cardiache può risultare inferiore in pazienti anziani fragili a causa di concorrenza di rischi;
- l'identificazione della fragilità può in definitiva costituire un elemento di aiuto nello stabilire in modo affidabile la prognosi, nel determinare i rischi associati alle procedure e nell'indirizzare in modo migliore i pazienti verso procedure terapeutiche selezionate.

### Implicazioni cliniche della valutazione della fragilità nella patologia cardiovascolare

Il "fenotipo fragile" in presenza di patologia cardiovascolare identifica un paziente ad alto rischio di morbidità, perdita di indipendenza, inserimento in strutture residenziali o in hospice e mortalità<sup>40</sup>. Vi sono numerose evidenze a sostegno della capacità predittiva significativa delle valutazioni della fragilità in termini di esiti sfavorevoli in un ampio spettro di patologie cardiovascolari, quali scompenso cardiaco, coronaropatie e cardiopatia valvolare<sup>41-43</sup>. Negli ultimi anni, molteplici studi hanno preso in esame il ruolo di differenti strumenti di valutazione, inerenti vari ambiti fisici e funzionali, come fattori prognostici aggiuntivi in pazienti anziani con malattie cardiovascolari acute<sup>44-47</sup> e croniche<sup>19,29,48-53</sup>.

Graham et al.<sup>54</sup> hanno valutato l'impatto prognostico dell'autovalutazione, eseguita mediante la Edmonton Frailty Scale (EFS), da 183 pazienti di età ≥65 anni con sindrome coronarica acuta (SCA): coloro i quali hanno ottenuto un punteggio ≥7 alla EFS sono risultati essere più anziani, avere più comorbidità e minore probabilità di essere sottoposti a rivascolarizzazione coronarica. Rispetto ai soggetti non fragili, i pazienti fragili avevano una maggiore durata di ricovero ospedaliero e un maggior rischio di mortalità ad 1 anno, aggiustato per le differenze di rischio in condizioni basali (HR 3.49; IC 95% 1.08-7.61; p=0.002).

In uno studio su 745 pazienti sottoposti a procedura coronarica percutanea (PCI), Murali-Krishnan et al.<sup>55</sup> hanno di-

mostrato l'associazione tra fragilità, definita secondo la scala di Rockwood, e aumentata mortalità a 30 giorni (HR 4.8; IC 95% 1.4-16.3; p=0.013) e ad 1 anno (HR 5.9; IC 95% 2.5-13.8; p<0.001); inoltre la fragilità è risultata essere un indicatore predittivo di durata del ricovero ospedaliero indipendentemente da fattori quali età, genere e comorbidità.

I dati del CONCORDANCE Registry<sup>45</sup>, comprendente 3944 pazienti di età >65 anni con infarto miocardico, hanno dimostrato che i pazienti definiti fragili secondo il Frailty Index sono stati sottoposti meno frequentemente a procedure invasive diagnostiche e terapeutiche rispetto ai pazienti non fragili, con un aumento della mortalità complessiva a 6 mesi rispetto ai pazienti non fragili (13 vs 4%) e, dopo aggiustamento per fattori predittivi noti, la fragilità è risultata essere associata in modo significativo ad un'aumentata mortalità per tutte le cause, ma non cardiaco-specifica, a 6 mesi. Questi risultati hanno suggerito quindi come l'identificazione della fragilità possa fornire utili informazioni per individuare rischi concorrenti di mortalità complessiva in pazienti ad alto rischio.

Singh et al.<sup>56</sup> hanno dimostrato che il "fenotipo fragile" è prevalente tra i pazienti anziani sottoposti a PCI e che è associato ad un aumento della mortalità complessiva a 3 anni (28% per i pazienti fragili vs 6% per i pazienti non fragili); tali autori hanno inoltre migliorato l'abilità discriminante del Mayo Clinic risk score derivato dai comuni fattori di rischio cardiovascolare.

In un campione di 342 pazienti, di età media pari a 77 anni, dimessi dopo un ricovero ospedaliero per una SCA<sup>44</sup>, lo score di Green per la fragilità ha mostrato la migliore accuratezza discriminante per la mortalità a lungo termine tra molteplici strumenti di valutazione utilizzati in ambito geriatrico, tra cui il fenotipo di Fried, il Barthel index per la disabilità fisica, la scala di Lawton-Brody per la disabilità strumentale, il questionario di Pfeiffer per il deterioramento cognitivo e il Charlson Comorbidity Index. Tramite queste analisi è stata dimostrata, inoltre, l'associazione tra fragilità e mortalità post-dimissione,

nonché il miglioramento nella capacità discriminante (superiore persino al Grace score) apportato dall'inclusione dello score di Green nel modello clinico di fragilità.

Nel complesso, questi risultati suggeriscono che i pazienti fragili con SCA hanno minore probabilità di essere sottoposti a procedure mediche e interventistiche appropriate; allo stesso modo essi evidenziano inoltre come la fragilità sia associata ad aumentato rischio di mortalità complessiva e non cardiaca. La fragilità risulta quindi essere un elemento rilevante la cui inclusione negli attuali strumenti di valutazione cardiologica in questo ambito può determinarne un miglioramento in termini di accuratezza discriminante. Nonostante la crescente evidenza di beneficio derivante da procedure di rivascularizzazione anche nei pazienti più anziani<sup>46,57-64</sup>, una cruciale necessità non ancora soddisfatta nell'ambito clinico della SCA nei pazienti anziani è rappresentata dall'identificazione dei pazienti che verosimilmente non trarrebbero beneficio da tali procedure in ragione del loro precario stato di salute e funzionale, che preannuncia un alto rischio di mortalità a breve termine per concorrenti cause non cardiache<sup>65</sup>.

L'insufficienza cardiaca cronica (ICC) è altamente prevalente tra i soggetti anziani e i pazienti con età compresa tra 75 e 80 anni o superiore rappresentano la maggioranza dei pazienti ricoverati in ospedale per tale condizione<sup>66-68</sup>. È ampiamente riconosciuto che nel mondo reale i pazienti con ICC sono più anziani, hanno un maggior numero di comorbidità e un peggiore stato di salute e funzionale rispetto a quelli arruolati negli studi clinici randomizzati, dai quali trae origine la medicina basata sulle evidenze applicata nell'ambito dei pazienti con ICC<sup>69,70</sup>. Fragilità e ICC sembrano essere legate da una relazione bidirezionale: la fragilità, da un lato, aumenta la probabilità che si verifichino episodi di peggioramento acuto dell'insufficienza cardiaca; l'insufficienza cardiaca clinicamente manifesta, dall'altro lato, accelera lo sviluppo di un fenotipo fragile<sup>43</sup>. Inoltre, la fragilità è associata in modo indipendente ad un aumentato rischio di mortalità ad 1 anno, ospedalizzazione e riduzione della qualità di vita correlata allo stato di salute nei pazienti con ICC<sup>43</sup>. In uno studio condotto su 223 pazienti affetti da ICC con un'età media pari a 71 anni, il "fenotipo fragile" era associato ad una significativa riduzione della sopravvivenza<sup>48</sup>.

Chiarantini et al.<sup>25</sup> hanno dimostrato che la SPPB, eseguita alla dimissione dopo un ricovero ospedaliero per ICC scompensata, è un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza a lungo termine nei pazienti anziani, anche dopo aggiustamento per le convenzionali variabili cardiologiche (classe NYHA, frazione di eiezione del ventricolo sinistro, prescrizione di farmaci raccomandati secondo le evidenze scientifiche), per le comorbidità e lo stato cognitivo. Allo stesso modo, Pulignano et al.<sup>71</sup> hanno recentemente dimostrato che la misurazione della velocità del cammino nei pazienti anziani con ICC stabile migliora in modo significativo l'accuratezza degli score di rischio validati nel predire la mortalità per tutte le cause e l'ospedalizzazione correlata a tale condizione clinica.

Tuttavia, non solo la fragilità, bensì le sindromi geriatriche in generale comportano pesanti implicazioni prognostiche nei pazienti anziani con insufficienza cardiaca. In uno studio prospettico della durata di 12 mesi condotto in un reparto di cardiologia di Madrid<sup>29</sup>, il 60.2% dei pazienti di età  $\geq 75$  anni presentava almeno una sindrome geriatrica, tra cui fragilità (40.8%), deterioramento cognitivo (31.8%) e grave dipendenza (14.7%); la presenza di sindromi geriatriche nei pazien-

ti anziani con ICC era associata ad una riduzione significativa della sopravvivenza ( $p=0.004$ ). Il deterioramento cognitivo presente alla dimissione è risultato essere associato ad un aumentato rischio di mortalità complessiva e di riospedalizzazione nei pazienti anziani con ICC<sup>72</sup>. Limitazioni di grado moderato-severo nelle attività della vita quotidiana valutate mediante la scala ADL (*Activities of Daily Living*) sono risultate essere associate ad una riduzione significativa della sopravvivenza negli anziani con ICC<sup>19,73</sup>. Nel complesso, questi dati dimostrano come la fragilità, così come le altre sindromi geriatriche, abbiano rilevanti implicazioni cliniche in termini di diagnosi, prognosi e trattamento dell'ICC nei pazienti anziani. Tuttavia, per risultare clinicamente valida e per fornire il migliore processo di cura incentrato sul singolo paziente, l'identificazione della condizione di "fragilità" dovrebbe essere parte della VMDG, tenendo conto anche della comorbidità e della disabilità. Recentemente<sup>74</sup> è stata elaborata una flow-chart per implementare l'adozione di questo approccio nel processo di cura in caso di pazienti anziani con ICC. L'identificazione della fragilità dovrebbe alertare il clinico sulla possibilità di complessità in termini diagnostici, sulla necessità dell'attivazione precoce di un intervento riabilitativo al fine di ridurre il rischio di disabilità e dell'adozione di strategie per minimizzare il rischio di occorrenza di delirium. Una valutazione complessiva delle comorbidità dovrebbe indurre i clinici al precoce rilevamento e trattamento di patologie attive, alla stima del rapporto rischio-beneficio di nuove terapie mediche e, allo stesso tempo, al ridotto ricorso, per quanto possibile, a politerapie, allo stretto monitoraggio dell'ICC così come delle altre comorbidità. La maggior parte di questi obiettivi dovrebbe essere applicata anche nel caso della valutazione clinica dei pazienti con disabilità, nei quali il rischio decisamente alto di esiti avversi a breve e medio termine dovrebbe essere preso in considerazione nel momento in cui viene vagliata l'eventuale indicazione a procedure invasive, così come la necessità di cure palliative o a lungo termine<sup>74</sup>.

### **Implicazioni cliniche della valutazione della fragilità nella cardiocirurgia e nelle procedure interventistiche cardiovascolari**

La stenosi aortica è una patologia degenerativa della valvola aortica, caratterizzata da alta incidenza e prevalenza nelle persone anziane. La crescita numerica della popolazione anziana ha reso questa condizione estremamente comune in ambito cardiologico, internistico e geriatrico. Interessando pazienti anziani, la presenza di stenosi aortica è frequentemente associata alle sindromi geriatriche che influenzano pesantemente la prognosi in questi pazienti. In uno studio prospettico su 606 pazienti di età  $\geq 75$  anni con stenosi aortica sintomatica severa<sup>75</sup>, i pazienti con fenotipo fragile (49.3% del campione totale) hanno presentato tassi di mortalità superiori ai pazienti non fragili (HR 1.83; IC 95% 1.33-2.51;  $p<0.001$ ). I valori di HR corrispondenti per la mortalità tra i pazienti fragili rispetto a quelli non fragili sono risultati di 1.58 (IC 95% 1.09-2.28) in quelli sottoposti a trattamento medico, 3.06 (IC 95% 1.25-7.50) in quelli sottoposti a TAVI e 1.97 (IC 95% 0.83-4.67) in quelli sottoposti a sostituzione valvolare chirurgica ( $P$  per l'interazione =0.21). Questi risultati suggeriscono quindi come la fragilità sia associata ad aumentata mortalità tra pazienti con stenosi aortica sintomatica e come tale associazione non vari con il tipo di trattamento.

L'avvento della TAVI e la sua importante e rapida diffusione mondiale hanno determinato un drastico cambiamento di tendenza a favore del trattamento di pazienti che erano precedentemente esclusi dalla sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVR) a causa di eccessivo rischio operatorio o di presenza di una condizione definita "inoperabile"<sup>76,77</sup>. Vi è evidenza che la TAVI possa migliorare la qualità di vita anche nei pazienti più anziani, inclusi i novantenni<sup>78</sup>; questo suggerisce quindi, ancora una volta, che l'età anagrafica non costituisce il criterio migliore su cui basare le decisioni cliniche per questa tipologia di pazienti. I parametri funzionali derivati dagli strumenti di valutazione geriatrica hanno dimostrato di fornire un potere predittivo sostanziale in aggiunta ai modelli convenzionali di rischio chirurgico in pazienti anziani e complessi candidati alla TAVI. Wendt et al.<sup>79</sup> hanno valutato differenti algoritmi di quantificazione del rischio in pazienti destinati a essere sottoposti a SAVR o TAVI e hanno osservato una sovrastima del rischio di mortalità con lo EuroSCORE logistico e una chiara sottostima del rischio con STS score, EuroSCORE II e ACEF (Age, Creatinine, Ejection Fraction) score. Gli autori hanno evidenziato come fragilità e comorbidità siano i parametri mancanti più significativi non valutati dai tradizionali score di rischio e come la loro introduzione in nuovi strumenti di valutazione debba essere considerata come una sfida fondamentale per il prossimo futuro.

Stortecky et al.<sup>80</sup> hanno valutato il ruolo della VMDG nella predizione di mortalità ed eventi avversi cardio- e cerebrovascolari maggiori (MACCE) a seguito della TAVI in uno studio prospettico condotto su una coorte di 100 pazienti consecutivi di età  $\geq 70$  anni. Le associazioni di deterioramento cognitivo (odds ratio [OR] 2.98; IC 95% 1.07-8.31), malnutrizione (OR 6.72; IC 95% 2.04-22.17), limitata mobilità (OR 6.65; IC 95% 2.15-20.52), dipendenza nelle ADL (OR 3.63; IC 95% 1.29-10.23) e Frailty Index (OR 3.68; IC 95% 1.21-11.19) con la mortalità ad 1 anno sono risultate essere simili in confronto a STS score (OR 5.47; IC 95% 1.48-20.22) e EuroSCORE (OR 4.02; IC 95% 0.86-18.70). Risultati simili sono stati ottenuti anche considerando la mortalità a 30 giorni e i MACCE. Analisi bivariate, comprendenti l'STS score o lo EuroSCORE, hanno suggerito associazioni indipendenti per i punteggi basati sulla VMDG (ad esempio OR dell'associazione tra Frailty Index e mortalità ad 1 anno in modello comprendente EuroSCORE: 3.29; IC 95% 1.06-10.15).

In uno studio prospettico condotto su 101 pazienti consecutivi con stenosi aortica severa sottoposti a TAVI<sup>81</sup>, sono stati valutati molteplici indici di fragilità, tra cui il test del cammino su una distanza di 5 m (5MWT) e della forza di presa della mano (handgrip test), il Katz Index, la Elderly Mobility Scale (EMS), la Canadian Study of Health and Aging (CSHA) Scale, l'Identification of Senior At Risk (ISAR) Scale. A seconda della differente scala utilizzata, la prevalenza della fragilità variava dal 6.9% al 52.5% al basale e la mortalità per tutte le cause ad 1 anno è risultata essere pari al 17.8%. Le associazioni tra gli indici di fragilità e la mortalità sono risultate significative nell'analisi di regressione di Coxaggiustata per lo EuroSCORE logistico, suggerendo quindi che l'utilizzo degli indici di fragilità, che sono semplici e veloci da valutare su basi cliniche ma che forniscono validi risultati (come il 5MWT, l'handgrip test e l'EMS), può essere di importante valore prognostico.

In un registro internazionale prospettico multicentrico comprendente 71 pazienti sottoposti a TAVI (età media di 85.4 anni, EuroSCORE I logistico medio 22.5%), Ungar et al.<sup>82</sup>

hanno riportato come un indice prognostico multidimensionale più sfavorevole e un SPPB più basso fossero associati in modo significativo ad un'aumentata probabilità a 3 mesi di decesso e/o di ospedalizzazione.

Schoenenberger et al.<sup>83</sup> hanno valutato in uno studio prospettico l'andamento a breve termine dello stato funzionale dei pazienti sottoposti a TAVI, osservando a 6 mesi un peggioramento funzionale, definito come riduzione  $\geq 1$  punto del punteggio ottenuto alle attività basali della vita quotidiana (*Basic Activities Of Daily Living*, BADL). Il Frailty Index, aggiustato sia per l'STS score che per lo EuroSCORE, è risultato essere un forte fattore predittivo del deterioramento funzionale a seguito di TAVI. Inoltre, gli autori hanno dimostrato come lo stato funzionale sia rimasto invariato o sia migliorato nella maggior parte dei pazienti (79.2%): dopo la TAVI, tra i pazienti in vita che presentavano limitazioni nelle BADL al basale, 13 di essi hanno presentato un miglioramento (52%; IC 95% 31.3-72.2%), 5 sono rimasti stabili (20%; IC 95% 6.8-40.7%) e 7 hanno presentato un deterioramento funzionale (28%; IC 95% 12.1-49.4%).

Green et al.<sup>84</sup> hanno valutato il valore prognostico della fragilità (valutata utilizzando una combinazione di vari parametri, tra cui i livelli di albumina, la forza della presa della mano dominante, la velocità del cammino e il Katz Index) nei pazienti sottoposti a TAVI arruolati nello studio PARTNER. Gli autori hanno definito fragili i pazienti con un punteggio  $\geq 3$  su una scala calcolata come segue: 1) ai quartili di albumina, velocità del cammino e forza di presa della mano è stato assegnato un punteggio di 0-3 in ordine decrescente; 2) allo stesso modo, al grado di dipendenza nelle ADL è stato assegnato un punteggio di 0-3 (0 in caso di indipendenza, 3 per qualsiasi dipendenza). Su di un campione di 244 pazienti, gli autori hanno evidenziato un tasso di mortalità per tutte le cause di 32.7% nel gruppo di soggetti fragili e di 15.9% nel gruppo di soggetti non fragili (log-rank  $p < 0.004$ ). Ad 1 anno, un esito clinico avverso (compreso tra morte per causa cardiaca, riospedalizzazione per stenosi aortica o complicanze della procedura valvolare, ictus, sanguinamento maggiore, complicanze vascolari maggiori, pacemaker permanente e insufficienza renale con necessità dialitica) si è verificato nel 50% dei pazienti fragili e nel 31.5% dei soggetti non fragili ( $p = 0.02$ ).

Lo studio FRAILITY-AVR<sup>28</sup> ha valutato in modo prospettico il valore predittivo incrementale di sette scale della fragilità (Fried, Fried+, Rockwood, SPPB, Bern, Columbia ed Essential Frailty Toolset [EFT]) rispetto ad esiti clinici avversi a seguito di TAVI o SAVR in 1020 pazienti anziani (età media 82 anni). A seconda della scala utilizzata la prevalenza della fragilità variava tra il 26% e il 68%. La fragilità, come misurata dall'EFT (Figura 5), è risultata essere il fattore predittivo più valido di mortalità ad 1 anno (OR 3.72; IC 95% 2.54-5.45), così come di un peggioramento della disabilità ad 1 anno (OR 2.13; IC 95% 1.57-2.87) e di mortalità a 30 giorni (OR 3.29; IC 95% 1.73-6.26). I pazienti nel quintile peggiore della scala EFT hanno presentato un tasso di mortalità ad 1 anno dopo TAVI del 65%.

Recentemente, Shimura et al.<sup>85</sup> hanno presentato un'analisi del registro prospettico OCEAN-TAVI che ha coinvolto 1215 pazienti ad alto rischio sottoposti tra il 2013 e il 2016 a TAVI in 9 centri in Giappone. Gli autori hanno valutato l'impatto della fragilità, stimata secondo la CFS di Rockwood, sulle complicanze post-TAVI e sulla mortalità a 30 giorni e ad 1 anno. Da un'analisi uni- e multivariata è emerso il valore pre-

	Alzarsi dalla sedia 5 volte <15 s	= 0 punti
	Alzarsi dalla sedia 5 volte ≥15 s	= 1 punto
	Incapace di completare l'esercizio	= 2 punti
	Cognitivamente integro	= 0 punti
	Ridotta performance cognitiva	= 1 punto
	Emoglobina ≥13.0 g/dl uomo ≥12.0 g/dl donna	= 0 punti
	Emoglobina <13.0 g/dl uomo <12.0 g/dl donna	= 1 punto
	Albumina sierica ≥3.5 g/dl	= 0 punti
	Albumina sierica <3.5 g/dl	= 1 punto

**Figura 5.** Essential Frailty Toolset (EFT) in soggetti anziani candidati a sostituzione valvolare aortica. Modificata da Afilalo et al.<sup>28</sup>.

dittivo della CFS sia in termini di complicanze sia in termini di mortalità, soprattutto ad 1 anno (HR 1.28; IC 95% 1.10-1.49;  $p < 0.001$ ). I pazienti con un punteggio alla CFS  $\geq 7$ , corrispondente a "fragilità severa e completa dipendenza per le cure personali", hanno presentato il maggior rischio di mortalità ad 1 anno (45%).

I risultati di questi ultimi studi dimostrano quindi come indicatori di fragilità severa dovrebbero essere utilizzati per identificare i pazienti ad alto rischio di insuccesso della TAVI. Infatti, nonostante i miglioramenti nelle tecniche di intervento e nella selezione dei pazienti, la mortalità a lungo termine dei pazienti anziani sottoposti a TAVI si mantiene elevata e vi è ampio accordo sul fatto che la maggioranza dei pazienti muoia entro 5 anni<sup>86</sup>. Tuttavia, in un paziente anziano la prospettiva di un ultimo periodo di vita, anche se breve, privo di sintomi debilitanti diviene l'obiettivo prioritario in confronto al semplice prolungamento di una vita in condizioni di disabilità e tale prospettiva influisce sui suoi desideri e sulle sue decisioni. La valutazione degli esiti "orientati al paziente", come la qualità di vita correlata allo stato di salute, hanno precocemente assunto rilevanza nell'era della TAVI, parallelamente ai tradizionali parametri di stima degli esiti clinici<sup>87</sup>. Arnold et al.<sup>88</sup> hanno proposto un parametro composito di esito avverso a seguito di TAVI, inteso come mortalità o bassa qualità di vita (valutato con il Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire), per identificare anche quei pazienti che sopravvivono a TAVI ma con una qualità di vita ridotta o molto bassa (il 35% circa del campione dello studio PARTNER ad 1 anno). In un campione di 103 soggetti anziani (età media 80.6 anni, 54 fragili secondo i criteri del Cardiovascular Health Study)<sup>89</sup>, i pazienti

fragili hanno mostrato in condizioni basali parametri, in termini di capacità funzionale, salute fisica e mentale, benessere e qualità di vita, inferiori rispetto ai pazienti non fragili. Ciò nonostante, al follow-up dopo sostituzione valvolare aortica, i pazienti fragili hanno mostrato un miglioramento significativo delle funzioni fisiche, dei parametri di valutazione della salute fisica e mentale e della qualità di vita.

Su queste basi, negli ultimi anni sono stati sviluppati modelli predittivi del rischio di esiti avversi dopo TAVI<sup>90</sup>, basati sulle caratteristiche dei pazienti comunemente rilevate nel periodo preoperatorio (creatinina sierica, pneumopatia dipendente da ossigeno-terapia, gradiente transaortico medio, stato cognitivo, distanza percorsa al test del cammino dei 6 min, indice di massa corporea). La capacità discriminativa del modello iniziale era solo moderata e l'implementazione successiva dei parametri geriatrici di fragilità e disabilità ha migliorato la capacità predittiva del modello<sup>91</sup>. Le linee guida del 2017 della Società Europea di Cardiologia e dell'Associazione Europea di Chirurgia Cardiotoracica (ESC/EACTS) per la gestione della cardiopatia valvolare<sup>92</sup> suggeriscono di ricorrere alla valutazione della fragilità per quantificare il rischio periprocedurale e per la selezione della procedura, sottolineando che la stima della fragilità non debba essere basata su di un approccio soggettivo, come un test "a colpo d'occhio", ma piuttosto su di una combinazione di differenti parametri obiettivi.

Negli ultimi due decenni il miglioramento significativo delle tecniche chirurgiche e della gestione delle cure intensive ha determinato una riduzione in termini di numero di complicanze peroperatorie e mortalità in pazienti sottoposti a interventi di cardiocirurgia<sup>93</sup>. Come conseguenza, è stato osservato un incremento delle indicazioni a procedure in pazienti anziani di età  $> 80$  anni<sup>93,94</sup>. In questi pazienti gli attuali strumenti di valutazione del rischio cardiovascolare, come lo EuroSCORE I e II e l'STS score, mostrano un'affidabilità limitata<sup>95,96</sup>. Nel complesso, questi risultati risultano suggeriscono l'impiego della VMDG nell'ambito delle attività dell'Heart Team nei pazienti anziani con stenosi aortica severa candidati a sostituzione valvolare e di strumenti semplici standardizzati per valutare la fragilità, che è risultata essere un utile fattore prognostico ed un elemento migliorativo dell'accuratezza discriminativa in questi pazienti. Infatti, come ha commentato anche Afilalo<sup>27</sup>, "indipendentemente dallo strumento utilizzato, i clinici dovrebbero essere allertati in merito ad alcuni segnali (*red flags*) di inutilità quando pazienti ad alto rischio vengono candidati alla TAVI, come: l'incapacità di completare un test della velocità del cammino su brevi distanze o di alzarsi dalla sedia, la dipendenza per la maggior parte delle BADL, una condizione di malnutrizione con un basso livello di albumina sierica e una involontaria perdita di peso, una severa anemia (in assenza di significative cause reversibili), una demenza avanzata, una pneumopatia con fabbisogno di ossigeno, un'epatopatia o insufficienza renale cronica".

Recentemente sono state inoltre valutate le implicazioni prognostiche della fragilità nei pazienti anziani sottoposti a cardiocirurgia. In uno studio condotto su 3826 pazienti in ambito cardiocirurgico<sup>97</sup> è stata valutata l'associazione della fragilità (espressa attraverso i parametri dell'autosufficienza, il test del cammino e la precedente diagnosi di demenza) con i tassi di mortalità intraospedaliera e a medio-termine; da tale analisi è emerso come i pazienti fragili abbiano avuto un rischio di mortalità di 1.5 volte superiore rispetto a quelli non fragili.

Nel loro studio prospettico pionieristico, Afilalo et al.<sup>98</sup> hanno dimostrato come, in una coorte di 131 pazienti con un'età media di 76 anni, una bassa velocità al 5MWT sia risultata essere associata ad un aumento pari a 3 volte della mortalità a 30 giorni e della morbidità, così come una velocità del cammino <0.83 m/s sia risultata indicativa di una popolazione ad alto rischio per esiti avversi di salute dopo intervento cardiocirurgico.

Inoltre, Sündermann et al.<sup>99</sup> hanno analizzato, in una coorte di 400 pazienti di età ≥74 anni sottoposti a cardiocirurgia, l'associazione tra fragilità (definita secondo una valutazione complessiva, seguendo il cosiddetto metodo di *Comprehensive Assessment of Frailty*) e la mortalità ad 1 anno così come l'insorgenza di MACCE: la fragilità è risultata essere significativamente associata ad una ridotta sopravvivenza ad 1 anno in seguito ad un intervento cardiocirurgico.

Afilalo et al.<sup>100</sup> hanno recentemente confermato, in un'ampia coorte di 15 171 pazienti sottoposti ad intervento cardiocirurgico, come la velocità del cammino costituisca un fattore predittivo indipendente per esiti avversi con un incremento relativo di mortalità dell'11% per ogni riduzione di velocità del cammino pari a 0.1 m/s. Osservazione interessante è quella che gli autori hanno evidenziato a proposito del possibile utilizzo della velocità del cammino: essa risulta un elemento di miglioramento delle stime del rischio operatorio e di supporto al processo decisionale; il suo valore additivo tuttavia appare modesto quando utilizzata come solo criterio di fragilità, motivo per cui gli autori hanno sottolineato la necessità di eseguire un test di fragilità multidimensionale insieme al modello di rischio dell'STS (approccio bi-stratificato).

In uno studio prospettico monocentrico condotto su di una coorte di 150 pazienti (età media pari a 77.7 anni) sottoposti a intervento cardiocirurgico tra l'agosto 2012 e l'aprile 2013<sup>101</sup>, una bassa velocità del cammino è stata riscontrata in 21 pazienti (14%), indicati come fragili, definendo i restanti 129 pazienti (86%) come attivi. Il rischio valutato secondo lo EuroSCORE II è risultato significativamente maggiore per il gruppo fragile ( $p=0.023$ ). Non vi sono stati casi di decesso e non è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ( $p=0.209$ ) nella percentuale di eventi maggiori tra il gruppo fragile (28.6%) rispetto al gruppo attivo (17.1%); allo stesso modo non è stato dimostrato il ruolo della bassa velocità del cammino quale fattore predittivo indipendente. Ciò nonostante, è stato dimostrato il valore additivo della fragilità in termini di miglioramento dei risultati ottenuti utilizzando il modello logistico EuroSCORE per predire la mortalità precoce e/o la maggior morbidità in questa popolazione di pazienti anziani. Ciò non è stato dimostrato per lo EuroSCORE II.

In questa prospettiva geriatrica, diviene cruciale disporre di un metodo completo di valutazione clinica che risulti snello e affidabile nella valutazione preoperatoria dei pazienti anziani candidati a interventi cardiocirurgici. La validità di questo approccio deriva dai risultati dello studio di Kim et al.<sup>102</sup> che ha dimostrato come sia cruciale il ruolo prognostico della CGA in 275 pazienti di età ≥65 anni candidati a interventi chirurgici in elezione a rischio intermedio-alto. Gli autori hanno mostrato come un punteggio >5 in un modello multidimensionale di valutazione della fragilità (composto dal Charlson Comorbidity Index, dalla valutazione di BADL e IADL, dal Mini Nutritional Assessment e dalla stima del deterioramento cognitivo con Mini-Mental State Examination) sia risultato essere indice di pazienti ad alto rischio in quanto correlato con un incremento

significativo della mortalità postoperatoria e con una maggior durata del ricovero ospedaliero a seguito dell'esecuzione dell'intervento in elezione.

Uno studio ha esaminato i crescenti costi di ospedalizzazione in pazienti con fragilità severa su di un campione di 235 soggetti (età media di 73 anni) sottoposti a impianto di bypass coronarico o chirurgia valvolare in due centri accademici, facente parte del McGill Frailty Registry<sup>103</sup>. Sono stati registrati 7 casi estremamente costosi e tutti i pazienti coinvolti presentavano fragilità in condizioni basali. Nel modello multivariato, i costi totali sono risultati associati in modo indipendente alla condizione di fragilità e alla chirurgia valvolare.

Il concetto di Heart Team è stato introdotto per far fronte alla crescente complessità dei pazienti anziani cardiologici con importanti comorbidità, con lo scopo di bilanciare da un lato un processo decisionale basato sulle evidenze e dall'altro una visione eccessivamente specialistica, prevenendo l'auto-referenzialità, cercando di raggiungere un'ottima gestione dell'assistenza al paziente ed evitando le disparità di cura. L'Heart Team dovrebbe essere la modalità ideale attraverso cui esperienze differenti, inclusa la medicina geriatrica, possono contribuire alla scelta dell'opzione terapeutica migliore per il singolo paziente, collaborando a determinarne l'appropriatezza così come l'inutilità in caso di importante disabilità fisica o cognitiva. Negli anni, il ruolo del paziente è divenuto man mano sempre più centrale nel proprio processo di cura, in modo particolare negli anziani nei quali una chiara percezione di una breve aspettativa di vita rappresenta la variabile principale che più influenza le proprie aspettative future, insieme ai valori familiari e alle convinzioni religiose e culturali. Il processo decisionale sviluppato dall'Heart Team dovrebbe quindi prendere in considerazione le aspettative dei pazienti, cercando di comprendere che talvolta quella che al clinico può apparire un'opzione inutile o fallimentare potrebbe essere in realtà quella preferita dal paziente.

Aspetti geriatrici fondamentali, quali limitazioni funzionali, livello cognitivo, fragilità, multimorbidità e comportamenti emozionali, dovrebbero pertanto assumere pari dignità rispetto a quella che hanno attualmente dati angiografici, ecocardiografici e anestesiológicos nel delineare il profilo di rischio cardiovascolare e il processo decisionale per pazienti anziani candidati, secondo l'Heart Team, a diverse complesse procedure cardiovascolari.

## RIASSUNTO

Nelle ultime decadi è significativamente aumentata la prevalenza e l'incidenza di malattie cardiovascolari acute e croniche, in particolare negli ultraottantenni. Il sostanziale cambiamento epidemiologico ha messo di fronte il medico a scelte terapeutiche complesse avendo oggi a disposizione molteplici possibilità terapeutiche farmacologiche ed interventistiche ad alta complessità, la cui efficacia e sicurezza ha solide basi scientifiche, derivanti da trial randomizzati e registri, che non sempre però, hanno arruolato una popolazione anziana rappresentativa della quotidiana pratica clinica geriatrica.

La popolazione anziana ha spesso una significativa complessità clinica legata alla differente relazione, nel singolo paziente, dei cambiamenti fisiologici età-correlati, del carico di comorbidità e dell'espressione sintomatologica della malattia. Tale complessità fenotipica spesso non è intercettata e definita dalle classificazioni e dagli strumenti diagnostici e classificativi della cardiologia tradizionale. Le sindromi geriatriche sono determinanti nel peggiorare la salute complessiva dell'anziano e la propria percezione della

qualità di vita; tra queste la "fragilità" occupa un posto centrale nel determinare il rischio di disabilità e di morte del paziente anziano. La fragilità viene definita come un progressivo deterioramento età-correlato delle capacità dei sistemi biologici di resistere a differenti eventi stressanti o perturbanti le cui conseguenze rendono l'anziano molto più vulnerabile alla perdita di capacità funzionale globale e alla morte.

Il concetto di fragilità centralizza il ruolo della capacità funzionale globale (fisica e cognitiva) del paziente anziano come il determinante principale del suo stato di salute al di là della presenza o assenza della singola patologia. La *Comprehensive Geriatric Assessment* (CGA) è lo strumento che il geriatra utilizza per valutare clinicamente e funzionalmente il paziente anziano, con l'obiettivo di analizzare i bisogni e di programmare il trattamento; si basa su scale di misura del livello di comorbidità, della performance fisica e cognitiva, dello stato emotivo, nutrizionale, con particolare attenzio-

ne alla presenza di sarcopenia al fine di intercettare precocemente la presenza della fragilità. La valutazione multidimensionale geriatrica ha dimostrato di poter stimare meglio di ogni altro strumento il rischio di morte e di istituzionalizzazione dell'anziano. Sulla base di queste considerazioni qualunque medico che si prenda cura del paziente anziano non può più basarsi sulla mera età cronologica come criterio di scelta fondante nel processo decisionale diagnostico-terapeutico, ma dovrà acquisire familiarità con la misura della fragilità, della capacità funzionale fisica e cognitiva. Alla geriatria moderna resta il compito, non sempre facile, di fornire strumenti validi e dati scientifici solidi su cui poter basare la selezione dei pazienti anziani a più alta probabilità di trarre beneficio dai nuovi interventi terapeutici ad alta complessità che la cardiologia degli ultimi anni ha messo a punto.

**Parole chiave.** Anziano; Comorbidità; Disabilità; Fragilità; Valutazione multidimensionale geriatrica.

## BIBLIOGRAFIA

- Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:780-91.
- Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet* 2016;387:2145-54.
- Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev* 2011;10:430-9.
- Arokiasamy P, Uttamacharya U, Jain K, et al. The impact of multimorbidity on adult physical and mental health in low- and middle-income countries: what does the study on global ageing and adult health (SAGE) reveal? *BMC Med* 2015;13:178.
- World Health Organization. WHO Study on global AGEing and adult health (SAGE). <http://www.who.int/healthinfo/sage/en> [accessed March 13, 2019].
- Partridge JSL, Harari D, Dhesi JK. Frailty in the older surgical patient: a review. *Age Ageing* 2012;41:142-7.
- Chen X, Mao G, Leng SX. Frailty syndrome: an overview. *Clin Interv Aging* 2014;9:433-41.
- Junius-Walker U, Onder G, Soleymani D, et al. The essence of frailty: a systematic review and qualitative synthesis on frailty concepts and definitions. *Eur J Intern Med* 2018;56:3-10.
- Rothman MD, Leo-Summers L, Gill TM. Prognostic significance of potential frailty criteria. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2211-6.
- Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56:M146-56.  
**Articolo che ha definito i criteri clinici funzionali del fenotipo fragile.**
- Rockwood K, Wolfson C, McDowell I. The Canadian Study of Health and Aging: organizational lessons from a national, multicenter, epidemiologic study. *Int Psychogeriatr* 2001;13 Suppl 1:233-7.  
**Articolo che ha standardizzato i criteri del Frailty Index.**
- Tocchi C. Frailty in older adults: an evolutionary concept analysis. *Res Theory Nurs Pract* 2015;29:66-84.
- Villacampa-Fernández P, Navarro-Pardo E, Tarín JJ, Cano A. Frailty and multimorbidity: two related yet different concepts. *Maturitas* 2017;95:31-5.
- Gale CR, Westbury L, Cooper C. Social isolation and loneliness as risk factors for the progression of frailty: the English Longitudinal Study of Ageing. *Age Ageing* 2018;47:392-7.
- Cheval B, Boisgontier MP, Orsholits D, et al. Association of early- and adult-life socioeconomic circumstances with muscle strength in older age. *Age Ageing* 2018;47:398-407.
- Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, et al. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:991-1001.
- Lacas A, Rockwood K. Frailty in primary care: a review of its conceptualization and implications for practice. *BMC Med* 2012;10:4.
- Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005;173:489-95.
- Dunlay SM, Manemann SM, Chamberlain AM, et al. Activities of daily living and outcomes in heart failure. *Circ Heart Fail* 2015;8:261-7.
- Fumagalli S, Potpara TS, Bjerregaard Larsen T, et al. Frailty syndrome: an emerging clinical problem in the everyday management of clinical arrhythmias. The results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace* 2017;19:1896-902.
- Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med* 1995;332:556-61.  
**Articolo che ha dimostrato come la performance fisica degli arti inferiori sia capace di predire la prognosi in anziani sani.**
- Riskowski JL, Hagedorn TJ, Dufour AB, Hannan MT. Functional foot symmetry and its relation to lower extremity physical performance in older adults: the Framingham Foot Study. *J Biomech* 2012;45:1796-802.
- Studenski S, Perera S, Wallace D, et al. Physical performance measures in the clinical setting. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:314-22.
- Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA* 2011;305:50-8.
- Chiarantini D, Volpato S, Sioulis F, et al. Lower extremity performance measures predict long-term prognosis in older patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail* 2010;16:390-5.
- Volpato S, Cavalieri M, Sioulis F, et al. Predictive value of the Short Physical Performance Battery following hospitalization in older patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011;66:89-96.
- Afilalo J. The Clinical Frailty Scale: upgrade your eyeball test. *Circulation* 2017;135:2025-7.
- Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:689-700.  
**Articolo fondamentale che ha dimostrato come la fragilità predica la prognosi nei pazienti sottoposti ad impianto transcatteterico di valvola aortica.**
- Sánchez E, Vidán MT, Serra JA, Fernández-Avilés F, Bueno H. Prevalence of geriatric syndromes and impact on clinical and functional outcomes in older

patients with acute cardiac diseases. *Heart* 2011;97:1602-6.

**30.** Bo M, Li Puma F, Badinella Martini M, et al. Effects of oral anticoagulant therapy in older medical in-patients with atrial fibrillation: a prospective cohort observational study. *Aging Clin Exp Res* 2017;29:491-7.

**31.** Cacciatore F, Abete P, Mazzella F, et al. Frailty predicts long-term mortality in elderly subjects with chronic heart failure. *Eur J Clin Invest* 2005;35:723-30.

**32.** Newman AB, Simonsick EM, Naydeck BL, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006;295:2018-26.

**33.** Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: the health, aging, and body composition study. *Am Heart J* 2013;166:887-94.

**34.** Sergi G, Veronese N, Fontana L, et al. Pre-frailty and risk of cardiovascular disease in elderly men and women: the Pro.V.A. study. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:976-83.

**35.** Crow RS, Lohman MC, Titus AJ, et al. Mortality risk along the frailty spectrum: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999 to 2004. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:496-502.

**36.** Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:2333-41.

**37.** Barzilay JI, Blaum C, Moore T, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2007;167:635-41.

**38.** Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, Alexander KP, Bergman H. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009;103:1616-21.

**39.** Singh M, Stewart A, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2014;35:1726-31.

**40.** Fried LP, Ferrucci L, Darer J, Williamson JD, Anderson G. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004;59:255-63.

**41.** Purser JL, Kuchibhatla MN, Filtenbaum GG, Harding T, Peterson ED, Alexander KP. Identifying frailty in hospitalized older adults with significant coronary artery disease. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:1674-81.

**42.** Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation* 2011;124:2397-404.

**43.** Lupón J, González B, Santa Eugenia S, et al. Prognostic implication of frailty and depressive symptoms in an outpatient

population with heart failure. *Rev Esp Cardiol* 2008;61:835-42.

**44.** Sanchis J, Bonanad C, Ruiz V, et al. Frailty and other geriatric conditions for risk stratification of older patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2014;168:784-91.

**45.** Patel A, Goodman SG, Yan AT, et al. Frailty and outcomes after myocardial infarction: insights from the CONCORDANCE Registry. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e009859.

**46.** Di Bari M, Balzi D, Fracchia S, et al. Decreased usage and increased effectiveness of percutaneous coronary intervention in complex older patients with acute coronary syndromes. *Heart* 2014;100:1537-42.

**47.** Cockburn J, Hildick-Smith D, Trivedi U, de Belder A. Coronary revascularisation in the elderly. *Heart* 2017;103:316-24.

**48.** McNallan SM, Chamberlain AM, Gerber Y, et al. Measuring frailty in heart failure: a community perspective. *Am Heart J* 2013;166:768-74.

**49.** Sanders NA, Supiano MA, Lewis EF, et al. The frailty syndrome and outcomes in the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1570-7.

**50.** Li L, Jesdale BM, Hume A, Gambassi G, Goldberg RJ, Lapane KL. Who are they? Patients with heart failure in American skilled nursing facilities. *J Cardiol* 2018;71:428-34.

**51.** Manemann SM, Chamberlain AM, Boyd CM, et al. Multimorbidity in heart failure: effect on outcomes. *J Am Geriatr Soc* 2016;64:1469-74.

**52.** Denfeld QE, Winters-Stone K, Mudd JO, Gelow JM, Kurdi S, Lee CS. The prevalence of frailty in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2017;236:283-9.

**53.** Carriere C, Stolfo D, Baglio V, et al. Outcome of the multidimensional prognostic index in ultra-octogenarian patients hospitalized for cardiovascular diseases. *J Cardiovasc Med* 2018;19:536-45.

**54.** 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;29:1610-5.

**55.** Murali-Krishnan R, Iqbal J, Rowe R, et al. Impact of frailty on outcomes after percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *Open Heart* 2015;2:e000294.

**56.** Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, Sertus 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.

**57.** Galasso G, De Servi S, Savonitto S, et al. Effect of an invasive strategy on outcome in patients  $\geq 75$  years of age

with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2015;115:576-80.

**58.** Tegn N, Abdelnoor M, Aaberge L, et al. Invasive versus conservative strategy in patients aged 80 years or older with non-ST-elevation myocardial infarction or unstable angina pectoris (After Eighty study): an open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1057-65.

**59.** Schoenenberger AW, Radovanovic D, Windecker S, et al. Temporal trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome. *Eur Heart J* 2016;37:1304-11.

**60.** Rosa SA, Timóteo AT, Nogueira MA, Belo A, Ferreira RC; ProACS Registry Investigators. Acute coronary syndrome in elderly – What is the place for invasive strategy? *Eur Geriatr Med* 2017;8:90-5.

**61.** Sappa R, Grillo MT, Cinquetti M, et al. Short and long-term outcome in very old patients with ST-elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2017;249:112-8.

**62.** Gnanenthiran SR, Kritharides L, D'Souza M, Lowe HC, Brieger DB. Revascularisation compared with initial medical therapy for non-ST-elevation acute coronary syndromes in the elderly: a meta-analysis. *Heart* 2017;103:1962-9.

**63.** Reinius P, Mellbin L, Holzmann MJ, Siddiqui AJ. Percutaneous coronary intervention versus conservative treatment for non ST-segment elevation myocardial infarction in patients above 80 years of age. *Int J Cardiol* 2018;267:57-61.

**64.** Varenne O, Cook S, Sideris G, et al. Drug-eluting stents in elderly patients with coronary artery disease (SENIOR): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2018;391:41-50.

**65.** Moretti C, Quadri G, D'Ascenzo F, et al. THE STORM (acute coronary Syndrome in paTients end Of life and Risk assesMent) study. *Emerg Med J* 2016;33:10-6.

**66.** Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13.

**67.** Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients  $\geq 65$  years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol* 2001;87:413-9.

**68.** Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001;22:1318-27.

**69.** Heiat A, Gross CP, Krumholz HM. Representation of the elderly, women,

and minorities in heart failure clinical trials. *Arch Intern Med* 2002;162:1682-8.

**70.** Lenzen MJ, Boersma E, Reimer WJ, et al. Under-utilization of evidence-based drug treatment in patients with heart failure is only partially explained by dissimilarity to patients enrolled in landmark trials: a report from the Euro Heart Survey on Heart Failure. *Eur Heart J* 2005;26:2706-13.

**71. Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, et al. Incremental value of gait speed in predicting prognosis of older adults with heart failure: insights from the IMAGE-HF study. *JACC Heart Fail* 2016;4:289-98.**

**Articolo che ha dimostrato come la velocità del cammino aggiunga valore prognostico alle variabili cliniche classiche in pazienti affetti da scompenso cardiaco.**

**72.** Patel A, Parikh R, Howell EH, Hsieh E, Landers SH, Gorodeski EZ. Mini-cog performance: novel marker of post discharge risk among patients hospitalized for heart failure. *Circ Heart Fail* 2015;8:8-16.

**73.** Chivite D, Formiga F, Corbella X, et al. Basal functional status predicts one-year mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients – the RICA prospective study. *Int J Cardiol* 2018;254:182-8.

**74.** Martín-Sánchez FJ, Christ M, Miró Ò, et al. Practical approach on frail older patients attended for acute heart failure. *Int J Cardiol* 2016;222:62-71.

**75.** Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, et al. The frailty syndrome and mortality among very old patients with symptomatic severe aortic stenosis under different treatments. *Int J Cardiol* 2016;224:125-31.

**76.** Leon MB, Smith CR, Mack M, et al.; PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.

**77.** Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A, et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002;106:3006-8.

**78.** Arsalan M, Szerlip M, Vemulapalli S, et al. Should transcatheter aortic valve replacement be performed in nonagenarians? Insights from the STS/ACC TVT Registry. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:1387-95.

**79.** Wendt D, Thielmann M, Kahlert P, et al. Comparison between different risk scoring algorithms on isolated conventional or transcatheter aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2014;97:796-802.

**80.** Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al. Evaluation of multidimen-

sional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *JACC Cardiovasc Interv* 2012;5:489-96.

**81.** Kleczynski P, Dziewierz A, Bagiński M, et al. Impact of frailty on mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2017;185:52-8.

**82.** Ungar A, Mannarino G, van der Velde N, et al. Comprehensive geriatric assessment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation – results from the CGA-TAVI multicentre registry. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:1.

**83.** Schoenenberger AW, Stortecky S, Neumann S, et al. Predictors of functional decline in elderly patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI). *Eur Heart J* 2013;34:684-92.

**84.** Green P, Arnold SV, Cohen DJ, et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol* 2015;116:264-9.

**85.** Shimura T, Yamamoto M, Kano S, et al.; OCEAN-TAVI Investigators. Impact of the Clinical Frailty Scale on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2017;135:2013-24.

**86.** Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al.; PARTNER 1 Trial Investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2477-84.

**87.** Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation* 2011;124:1964-72.

**88.** Arnold SV, Spertus JA, Lei Y, et al. Use of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire for monitoring health status in patients with aortic stenosis. *Circ Heart Fail* 2013;6:61-7.

**89.** Kotajarvi BR, Schafer MJ, Atkinson EJ, et al. The impact of frailty on patient-centered outcomes following aortic valve replacement. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2017;72:917-21.

**90.** Arnold SV, Reynolds MR, Lei Y, et al.; PARTNER Investigators. Predictors of poor outcomes after transcatheter aortic valve replacement: results from the PARTNER (Placement of Aortic Transcatheter Valve) trial. *Circulation* 2014;129:2682-90.

**91.** Arnold SV, Afilalo J, Spertus JA, et al.; U.S. CoreValve Investigators. Prediction of poor outcome after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1868-77.

**92.** Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2017;38:2739-91.

**93.** Krane M, Voss B, Hiebinger A, et al. Twenty years of cardiac surgery in patients aged 80 years and older: risks and benefits. *Ann Thorac Surg* 2011;91:506-13.

**94.** Saha S, Varghese S, Ahmad AA, et al. Complex valve surgery in elderly patients: increasingly necessary and surprisingly feasible. *Thorac Cardiovasc Surg* 2018 Sep 15. doi: 10.1055/s-0038-1670663 [Epub ahead of print].

**95.** Sullivan PG, Wallach JD, Ioannidis JP. Meta-analysis comparing established risk prediction models (EuroSCORE II, STS Score, and ACEF Score) for perioperative mortality during cardiac surgery. *Am J Cardiol* 2016;118:1574-82.

**96.** Provenchère S, Chevalier A, Ghodbane W, et al. Is the EuroSCORE II reliable to estimate operative mortality among octogenarians? *PLoS One* 2017;12:e0187056.

**97.** Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, Yip AM, Hirsch GM. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation* 2010;121:973-8.

**98. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1668-76.**

**Prima dimostrazione del valore prognostico aggiuntivo della velocità del cammino oltre l'STS score.**

**99.** Sündermann S, Dademasch A, Praetorius J, et al. Comprehensive assessment of frailty for elderly high-risk patients undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;39:33-7.

**100.** Afilalo J, Kim S, O'Brien S, et al. Gait speed and operative mortality in older adults following cardiac surgery. *JAMA Cardiol* 2016;1:314-21.

**101.** Prudon I, Noyez L, van Swieten H, Scheffer GJ. Is gait speed improving performance of the EuroSCORE II for prediction of early mortality and major morbidity in the elderly? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2016;57:592-7.

**102.** Kim SW, Han HS, Jung HW, et al. Multidimensional frailty score for the prediction of postoperative mortality risk. *JAMA Surg* 2014;149:633-40.

**103.** Goldfarb M, Bendayan M, Rudski LG, et al. Cost of cardiac surgery in frail compared with nonfrail older adults. *Can J Cardiol* 2017;33:1020-6.