

Artículo original

Fragilidad y pronóstico de los pacientes mayores con insuficiencia cardiaca



César Jiménez-Méndez^{a,◇}, Pablo Díez-Villanueva^{a,◇,*}, Clara Bonanad^b, Carolina Ortiz-Cortés^c, Eduardo Barge-Caballero^{d,e}, Josebe Goirigolzarri^f, Alberto Esteban-Fernández^g, Ángel Pérez-Rivera^h, Marta Cobo^{i,e}, Javier López^{j,e}, Ancor Sanz-García^k, Carmen Guerrero^l, Héctor García Pardo^m, Carolina Roblesⁿ, Diego Iglesias^o, José Manuel García Pinilla^{p,e}, Luis López Rodríguez^q, Francesc Formiga^r, F. Javier Martín-Sánchez^s, María Teresa Vidán^{t,u}, Albert Ariza^l, Manuel Martínez-Sellés^v y Fernando Alfonso^a en representación de los investigadores del registro FRAGIC

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario San Pedro de Alcántara, Cáceres, España

^dServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^eCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^fServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitario Severo Ochoa, Madrid, España

^hServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

ⁱServicio de Cardiología, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

^jServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^kUnidad de Análisis de Datos, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^lServicio de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^mServicio de Cardiología, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

ⁿServicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

^oServicio de Cardiología, Hospital Universitario Infanta Sofía, San Sebastián de los Reyes, Madrid, España

^pUnidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatías Familiares, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, IBIMA, Málaga, España

^qServicio de Cardiología, Hospital de Manacor, Manacor, Illes Balears, España

^rServicio de Medicina Interna, Hospital de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^sServicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario San Carlos, Madrid, España

^tServicio de Geriátrica, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid, España

^uCentro de Investigación Biomédica en Red de Fragilidad y Envejecimiento Saludable (CIBERFES), España

^vServicio de Cardiología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea, Universidad Complutense, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 17 de diciembre de 2021

Aceptado el 21 de abril de 2022

On-line el 26 de mayo de 2022

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Fragilidad

Paciente mayor

RESUMEN

Introducción y objetivos: La insuficiencia cardiaca (IC) es prevalente en edades avanzadas. Nuestro objetivo es conocer el impacto de la fragilidad en la mortalidad a 1 año en pacientes mayores con IC ambulatorios.

Métodos: El estudio «Impacto de la fragilidad y otros síndromes geriátricos en el manejo clínico y pronóstico del paciente anciano ambulatorio con insuficiencia cardiaca» (FRAGIC) es un registro prospectivo multicéntrico, realizado en 16 centros españoles, que incluyó pacientes con IC ambulatorios de edad ≥ 75 años seguidos por cardiología en España.

Resultados: Se incluyó a 499 pacientes (media de edad, $81,4 \pm 4,3$ años; 193 [38%] mujeres); 268 (54%) tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $< 40\%$ y el 84,6% estaba en clase funcional II de la NYHA. La escala FRAIL identificó a 244 pacientes prefrágiles (49%) y 111 frágiles (22%). Los pacientes frágiles tenían una media de edad significativamente mayor, eran más frecuentemente mujeres (ambos, $p < 0,001$) y presentaban mayores comorbilidad según el índice de Charlson ($p = 0,017$) y prevalencia de síndromes geriátricos ($p < 0,001$). Tras una mediana de seguimiento de 371 [361–387] días, fallecieron 58 pacientes (11,6%). En el análisis multivariado (modelo de regresión de Cox), la fragilidad mediante la escala FRAIL se asoció marginalmente con la mortalidad (HR = 2,35; IC95%, 0,96–5,71; $p = 0,059$); la identificada mediante la escala visual de movilidad (HR = 2,26; IC95%, 1,16–4,38; $p = 0,015$) fue predictor independiente de mortalidad, cuya asociación se mantuvo tras ajustar por variables confusoras (HR = 2,13; IC95%, 1,08–4,20; $p = 0,02$).

Conclusiones: En pacientes mayores ambulatorios con IC, la fragilidad es predictor independiente de mortalidad a 1 año de seguimiento. Debe identificarse como parte del abordaje integral de estos pacientes.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: pablo_diez_villanueva@hotmail.com (P. Díez-Villanueva).

◇ Estos dos autores han colaborado por igual en la elaboración de este trabajo.

Frailty and prognosis of older patients with chronic heart failure

ABSTRACT

Keywords:
Heart failure
Frailty
Elderly

Introduction and objectives: Heart failure (HF) is prevalent in advanced ages. Our objective was to assess the impact of frailty on 1-year mortality in older patients with ambulatory HF.

Methods: Our data come from the FRAGIC study (Spanish acronym for “Study of the impact of frailty and other geriatric syndromes on the clinical management and prognosis of elderly outpatients with heart failure”), a multicenter prospective registry conducted in 16 Spanish hospitals including outpatients \geq 75 years with HF followed up by cardiology services in Spain.

Results: We included 499 patients with a mean age of 81.4 ± 4.3 years, of whom 193 (38%) were women. A total of 268 (54%) had left ventricular ejection fraction $< 40\%$, and 84.6% was in NYHA II functional class. The FRAIL scale identified 244 (49%) pre-frail and 111 (22%) frail patients. Frail patients were significantly older, were more frequently female (both, $P < .001$), and had higher comorbidity according to the Charlson index ($P = .017$) and a higher prevalence of geriatric syndromes ($P < .001$). During a median follow-up of 371 [361–387] days, 58 patients (11.6%) died. On multivariate analysis (Cox regression model), frailty detected with the FRAIL scale was marginally associated with mortality (HR = 2.35; 95%CI, 0.96–5.71; $P = .059$), while frailty identified by the visual mobility scale was an independent predictor of mortality (HR = 2.26; 95%CI, 1.16–4.38; $P = .015$); this association was maintained after adjustment for confounding variables (HR = 2.13; 95%CI, 1.08–4.20; $P = .02$).

Conclusions: In elderly outpatients with HF, frailty is independently associated with mortality at 1 year of follow-up. It is essential to identify frailty as part of the comprehensive approach to elderly patients with HF.

© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

IC: insuficiencia cardiaca

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema de salud pública mundial que asocia elevada morbilidad y mortalidad y también un importante consumo de recursos¹. Su incidencia aumenta con la edad², está presente en hasta el 20% de la población de 75 y más años³ y es la primera causa de hospitalización de este grupo de edad en los países desarrollados^{4,5}. Su pronóstico ha mejorado en los últimos años gracias a un mayor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y a un mejor abordaje terapéutico⁶. Las recomendaciones actuales destacan la importancia de proporcionar estrategias y tratamientos individualizados, teniendo en cuenta también la situación clínica y las comorbilidades de cada paciente⁷. Sin embargo, los pacientes de más edad habitualmente están infrarrepresentados o incluso excluidos en los grandes ensayos clínicos³, y las condiciones prevalentes en los pacientes mayores con IC, como la fragilidad, no se evalúan en la práctica clínica habitual a pesar de su marcado impacto pronóstico, pues su identificación permitiría establecer un plan individualizado y adaptado para cada paciente^{8–10}. En nuestro medio, la prevalencia de la fragilidad se ha estudiado en pacientes ingresados por IC aguda y atendidos mayoritariamente por geriatría o medicina interna. Nuestro trabajo es novedoso, pues valora su presencia y su pronóstico en pacientes mayores con IC ambulatoria seguidos exclusivamente por servicios de cardiología en España. Nuestro objetivo es valorar el impacto de la fragilidad en la mortalidad por cualquier causa a 1 año en estos pacientes. También se estudió su influencia en la tasa de ingresos hospitalarios durante el seguimiento.

MÉTODOS

Diseño y población de estudio

El estudio «Impacto de la fragilidad y otros síndromes geriátricos en el manejo clínico y pronóstico del paciente anciano ambulatorio con insuficiencia cardiaca» (FRAGIC) es un registro observacional, prospectivo y multicéntrico¹¹ promovido por la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. Este estudio fue aprobado por el Comité de la Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital de la Princesa, que actuó como centro coordinador. Se incluyó a pacientes de edad ≥ 75 años con diagnóstico de IC según las recomendaciones y guías vigentes en el momento de la inclusión¹², en seguimiento ambulatorio por los servicios de cardiología de 16 centros hospitalarios españoles, sin ingresos por IC en el mes previo a la inclusión y que otorgaron el consentimiento informado. Se incluyó a todos los pacientes consecutivos que cumplían dichos criterios de inclusión en el periodo comprendido entre marzo y septiembre de 2019. Los datos se recogieron de manera prospectiva por personal investigador médico y de enfermería entrenado en la valoración geriátrica durante la consulta de IC o en el hospital de día de IC.

La valoración geriátrica se llevó a cabo durante la primera visita mediante una entrevista con el paciente, sus familiares o cuidadores que incluía:

- La capacidad funcional para las actividades básicas de la vida diaria, evaluada mediante el índice de Barthel (dependencia ≤ 60 puntos)^{13,14}.
- La capacidad funcional para actividades instrumentales evaluada mediante el índice de Lawton-Brody (independencia total, 8 puntos)¹⁵.
- El estado cognitivo evaluado mediante la prueba de Pfeiffer (deterioro cognitivo si ≥ 3 puntos)¹⁶.
- La prueba de rendimiento físico, evaluado mediante el *Short Physical Performance Battery* (SPPB)¹⁷. Una puntuación < 10 identifica a pacientes con fragilidad física.

- Fragilidad valorada con diversas escalas:
 - Escala FRAIL: la fragilidad se definió con una puntuación ≥ 3 y prefrágil con 1-2¹⁸.
 - Preguntas autorreferidas según el fenotipo de fragilidad (adaptación de los criterios de Fried): se definió fragilidad como una puntuación ≥ 3 ¹⁹.
 - *Clinical Frailty Scale*: se definió fragilidad con una puntuación ≥ 4 ²⁰.
 - Escala visual de movilidad: se definió fragilidad con una puntuación ≥ 2 . Se utilizó una escala visual de movilidad basada en el trabajo de Martínez-Sánchez et al⁵.
- La comorbilidad se evaluó mediante el índice de Charlson²¹.
- Número de fármacos prescritos de por vida.
- Evaluación del riesgo nutricional evaluado mediante el *Mini Nutritional Assessment Short Form* (MNA-SF). Una puntuación ≥ 12 se consideró un estado nutricional normal²².
- Cribado de depresión con la prueba de Yesavage. Se diagnosticó de depresión con una puntuación ≥ 5 en la escala de 15 ítems²³.
- Calidad de vida, analizada por una escala visual analógica, con valores entre 0 y 10. Valores más bajos indican peor calidad de vida. Además se aplicó una escala autorreferida graduada del 1 al 5 (1, pobre; 2, aceptable; 3, buena; 4, muy buena, y 5, excelente).

La información detallada de las escalas de fragilidad utilizadas se muestra en el material adicional.

La situación funcional se evaluó según la escala de la *New York Heart Association* (NYHA). El seguimiento clínico para detectar eventos se llevó a cabo también por personal investigador mediante visita presencial, revisión de historias clínicas o contacto telefónico con el paciente o sus familiares al menos cada 2 años, sin perjuicio del seguimiento clínico habitual. Se recogieron la mortalidad total y la necesidad de hospitalización urgente por cualquier causa (duración > 24 h).

Principios éticos

La inclusión en el estudio FRAGIC no implicó cambio en el tratamiento clínico de los pacientes, que se llegó a cabo según la práctica clínica habitual y las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes¹². El estudio cumplió con los principios de la declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de la Ética de Investigación con Medicamentos del Hospital de la Princesa.

Análisis estadístico

Se utilizaron porcentajes para representar las variables categóricas; para las variables continuas, se utilizó la media \pm desviación estándar. La comparación univariante entre cada variable independiente y la escala FRAIL, utilizada como referencia por su sencillez y reproducibilidad, se evaluó mediante un ANOVA o un Kruskal-Wallis, según procediera. La supervivencia específica de la enfermedad o el evento acumulado de ingreso por cualquier causa y mortalidad se obtuvieron mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de las distribuciones de supervivencia se realizó mediante *log-rank test*. Para construir el modelo predictivo, se llevó a cabo un procedimiento secuencial. En primer lugar, utilizando los resultados derivados del *log-rank test*, se seleccionaron las variables que presentaban diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$); este valor se seleccionó debido al gran número de variables y, por lo tanto, de comparaciones para evitar el error de tipo I, es decir, la obtención de falsos positivos. A continuación, utilizando la regresión de Cox (análisis multivariante), se ajustó un modelo predictivo. A fin de evitar la colinealidad existente entre las distintas escalas de fragilidad, se realizó una regresión de Cox para cada una de ellas, incluyendo en cada caso las variables significativas en el *log-*

rank test y la escala de fragilidad correspondiente. Dichos modelos se ajustaron por variables confusoras: edad, sexo, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), número de ingresos en el último año, presión arterial sistólica, filtrado glomerular, tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II (IECA/ARA-II), bloqueadores beta, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y diuréticos y por el índice de comorbilidad de Charlson. Este ajuste se hizo también teniendo en cuenta la colinealidad. Los datos se analizaron utilizando nuestros propios códigos y funciones base en R, versión 4.0.3 (The R Foundation for Statistical Computing, Austria).

RESULTADOS

Se incluyó a 499 pacientes. La media de edad fue $81,4 \pm 4,3$ años y el 38% eran mujeres. La mediana de la duración de la IC desde el diagnóstico, previo a la inclusión, fue de 25 [12–60] meses. La mayoría de los pacientes (85%) se encuentran en NYHA II (solo el 0,2% en NYHA III-IV). La FEVI promedio fue del 43% y el 54% de los pacientes tenían una FEVI < 40% (en la [tabla 1 del material adicional](#) se muestra el subanálisis de las características basales por categorías de FEVI de los pacientes incluidos en el registro). La cardiopatía isquémica fue la principal causa de IC (48%). La fragilidad, estimada por la escala FRAIL, identificó un 22% de pacientes frágiles y un 49% de prefrágiles. Las principales características de los pacientes distribuidas en función de la fragilidad se muestran en la [tabla 1](#). Los pacientes frágiles y prefrágiles eran con mayor frecuencia mujeres y tenían una media de edad superior; los pacientes más frágiles presentaban significativamente mayor comorbilidad y síndromes geriátricos. Los pacientes frágiles presentaban una situación funcional significativamente peor, más datos congestivos a la exploración física y mayores FEVI y valores de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B) (NT-proBNP). Además, la fragilidad identificó a pacientes con mayor número de ingresos por IC en el último año.

Durante una mediana de seguimiento de 371 [361–387] días, fallecieron 58 pacientes (11,6%); la mortalidad no cardiovascular fue la principal causa de muerte (34 pacientes, 58%). La IC fue la principal causa de mortalidad cardiovascular (13 pacientes, 22%). En la [tabla 2](#) se muestra la asociación de los síndromes geriátricos con la mortalidad a 1 año de seguimiento. Se asociaron con la mortalidad la fragilidad, el riesgo nutricional, la presencia de comorbilidad y el deterioro cognitivo.

En la [tabla 3](#) se muestran las variables que presentaron una asociación con la mortalidad al año de seguimiento en el análisis univariado (se muestran las variables con $p < 0,01$). Las incidencias de mortalidad y mortalidad o reingreso hospitalario en los pacientes atendiendo a la presencia de fragilidad se muestran en la [figura 1](#) y la [figura 2](#) respectivamente. Los pacientes frágiles tuvieron mayor mortalidad durante el seguimiento y también con más frecuencia el objetivo combinado de muerte o ingreso hospitalario. En el análisis multivariado, la fragilidad identificada mediante la escala visual de movilidad fue uno de los predictores independientes de mortalidad (*hazard ratio* [HR] = 2,26; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,16–4,38; $p = 0,015$), mientras que fue marginal la asociación de la fragilidad mediante la escala FRAIL (HR = 2,35; IC95%, 0,96–5,71; $p = 0,059$) ([tabla 4](#)). Tras ajustar por variables confusoras, la escala visual de movilidad se mantuvo como predictor independiente de mortalidad a 1 año de seguimiento (HR = 2,13, IC95%, 1,08–4,20; $p = 0,02$) ([tabla 5](#)).

Por otro lado, 164 pacientes (32,8%) ingresaron durante el seguimiento. Las variables asociadas con el ingreso por cualquier causa en los análisis univariado y multivariado se recogen en las [tablas 2-5 del material adicional](#). Las variables que se asociaron de manera independiente con la hospitalización fueron la presencia

Tabla 1
Características basales de los pacientes según el grado de fragilidad en la escala FRAIL

Característica	Total (n = 499)	Robustos (n = 144, 29%)	Prefrágiles (n = 244, 49%)	Frágiles (n = 111, 22%)	p
<i>Características clínicas basales</i>					
Edad (años)	81,4 ± 4,3	80,2 ± 3,69	81,4 ± 4,35	82,9 ± 4,51	< 0,001
Varones	307 (61,7)	111 (77,1)	150 (61,5)	47 (42,3)	< 0,001
IMC	27,6 ± 4,6	27,3 ± 4,38	27,3 ± 4,53	28,6 ± 5,10	0,029
Hipertensión	400 (80,3)	106 (73,6)	196 (80,7)	98 (88,3)	0,014
Diabetes	199 (40)	57 (39,6)	91 (37,3)	51 (46,4)	0,271
Dislipemia	334 (67,3)	98 (68,5)	167 (69,0)	69 (62,2)	0,417
EPOC	59 (14,8)	15 (10,4)	41 (16,8)	18 (16,2)	0,208
Infarto de miocardio previo	157 (31,5)	42 (29,4)	78 (32,0)	37 (33,3)	0,780
Fibrilación auricular	263 (52,7)	71 (49,3)	130 (53,3)	62 (55,9)	0,565
FEVI (%)	42,7 ± 13,9	40,7 ± 13,6	42,1 ± 13,5	46,5 ± 14,5	0,003
FEVI ≤ 40%	268 (53,7)	89 (61,1)	132 (54,3)	47 (42,3)	0,003
FEVI 41-49%	78 (15,6)	21 (14,6)	39 (16)	18 (16,2)	0,003
FEVI ≥ 50%	153 (30,6)	35 (24,3)	72 (29,6)	46 (41,4)	0,003
Etiología isquémica	48,2	49 (45)	79 (48,5)	33 (53,2)	0,860
Duración de la IC (meses)	25 [12-60]	36 [12,5-77,5]	24 [12-57]	24 [9-60]	0,081
Número de ingresos por IC en el último año	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]	1 [0-1]	< 0,001
NYHA II	422 (84,6)	105 (72,9)	215 (88,1)	102 (91,9)	< 0,001
Arteriopatía periférica	55 (11)	16 (11,1)	26 (10,7)	13 (11,8)	0,949
Ictus isquémico previo	60 (13,1)	22 (15,3)	23 (9,50)	15 (13,5)	0,324
Enfermedad renal crónica	160 (42,1)	46 (31,9)	106 (43,4)	58 (52,3)	0,004
Neoplasia previa	102 (20,4)	23 (16)	53 (21,7)	26 (23,4)	0,270
Presión arterial sistólica (mmHg)	123,3 (19,1)	123 (20,3)	122 (18,9)	125 (18,2)	0,352
Edemas	70 (14,1)	11 (7,64)	31 (12,8)	28 (25,2)	< 0,001
IECA	116 (23,3)	37 (25,9)	58 (23,8)	21 (18,9)	0,416
ARA-II	74 (14,9)	17 (12)	37 (15,2)	20 (18)	0,401
INRA	208 (41,8)	70 (49)	99 (40,6)	39 (35,1)	0,075
Bloqueadores beta	416 (83,5)	124 (86,7)	202 (82,8)	90 (81,1)	0,441
ARM	250 (50,2)	77 (53,8)	116 (47,5)	57 (51,4)	0,470
Diuréticos	421 (84,5)	115 (80,4)	204 (83,6)	102 (91,9)	0,037
<i>Datos analíticos</i>					
Hemoglobina (g/dl)	13,1 ± 1,7	13,8 ± 1,58	13,4 ± 1,60	12,6 ± 1,90	< 0,001
Linfocitos (× 10 ³ /μl)	1,90 ± 1,30	1,95 ± 0,98	1,95 ± 1,52	1,82 ± 1,01	0,635
Creatinina (mg/dl)	1,32 ± 0,60	1,29 ± 0,59	1,32 ± 0,67	1,26 ± 0,46	0,704
Filtrado glomerular (ml/min)	52,1 ± 17,5	55,6 ± 17,4	50,7 ± 17,0	50,6 ± 18,5	0,020
Sodio (mEq/l)	141 ± 3	141 ± 3	141 ± 3	141 ± 3	0,818
Potasio mEq/l	4,5 ± 0,5	4,6 ± 0,5	4,5 ± 0,6	4,4 ± 0,5	0,005
Ferritina (ng/ml)	144 [71-256]	122 [65-239]	147 [73-231]	150 [77-275]	0,742
NT-proBNP (pg/ml)	1.568 [900-3.256]	1.215 [698-2.050]	1.673 [900-3.276]	2.226 [1.245-4.290]	< 0,001
<i>Síndromes geriátricos</i>					
Comorbilidad, índice de Charlson	3,1 ± 1,9	2,80 ± 1,65	3,17 ± 2,05	3,48 ± 1,84	0,017
Barthel	92,2 ± 12,5	98,0 ± 5,72	93,3 ± 10,2	82,4 ± 17,3	< 0,001
Lawton-Brody, media	6 ± 2,1	6,72 ± 1,48	6,24 ± 1,98	4,42 ± 2,16	< 0,001
Estado cognitivo (test Pfeiffer)	1,2 ± 1,7	0,74 ± 1,33	1,22 ± 1,71	1,86 ± 1,97	< 0,001
Riesgo nutricional (MNA)	11,2 ± 1,9	11,8 ± 1,68	11,2 ± 1,81	10,1 ± 2,08	< 0,001
Depresión (Yesavage) 15 puntos	4,1 ± 3,1	2,53 ± 2,01	4,11 ± 2,96	6,11 ± 3,27	< 0,001
Función física (SPPB)	7 ± 3,2	8,50 ± 2,91	7,20 ± 3,07	4,69 ± 2,72	< 0,001
Calidad de vida (autorreferida)	6,8 ± 2	7,35 ± 1,90	6,77 ± 1,85	5,98 ± 2,16	< 0,001
Fármacos totales	9,60 ± 3,20	8,97 ± 2,76	9,50 ± 3,12	10,8 ± 3,74	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; CFS: *Clinical Frailty Scale*; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; INRA: inhibidores duales de la nepriliasina y del receptor de la angiotensina; MNA-SF: *Mini Nutritional Assessment Short Form*; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (tipo B); NYHA: clase funcional de la *New York Heart Association*; SPPB: *Short Physical Performance Battery*. Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

Tabla 2
Asociación entre los síndromes geriátricos y la mortalidad a 1 año

	Hazard ratio	IC95%	p
Comorbilidad, índice de Charlson	1,18	1,05-1,33	0,006
Índice de Barthel (< 90)	0,88	0,46-1,66	0,686
Escala de Lawton-Brody (< 6)	1,05	0,61- 1,80	0,860
Estado cognitivo; Pfeiffer (≤ 4)	2,72	1,29-5,73	0,009
Riesgo nutricional; MNA-SF (≤ 11)	2,49	1,44-4,32	0,001
Frágil, escala FRAIL*	3,03	1,42-6,47	0,004
Frágil, CFS	2,08	1,14-3,81	0,017
Frágil, autorreferido; fragilidad si puntuación ≥ 3	1,27	1,06-1,51	0,008
Frágil escala visual movilidad; fragilidad si ≥ 2	2,57	1,44-4,58	< 0,001
Frágil escala física SPPB; fragilidad si < 10 puntos	1,84	0,93-3,65	0,081
Depresión, Yesavage 15 puntos	1,64	0,96-2,80	0,071

CFS: Clinical Frailty Scale; MNA-SF: Mini Nutritional Assessment Short Form; SPPB: Short Physical Performance Battery.

La asociación de los componentes de la escala FRAIL con la mortalidad a 1 año se recogen en la [tabla 7 del material adicional](#).

de crepitantes, la dosis diaria de furosemida y la fragilidad (en este caso identificada mediante la escala *Clinical Frailty*).

DISCUSIÓN

Los principales resultados de nuestro trabajo son: a) la prevalencia de la fragilidad es elevada en la población de pacientes de edad ≥ 75 años con IC ambulatoria seguida por especialistas de cardiología en España, y b) la fragilidad se asocia de manera

independiente con la mortalidad total y la hospitalización por cualquier causa a 1 año de seguimiento.

Las sociedades occidentales actuales están cada vez más envejecidas y se espera que esta tendencia continúe en los próximos años. La prevalencia de los síndromes geriátricos y especialmente la fragilidad aumentan en nuestro entorno, por lo que se recomienda su evaluación, dado su impacto pronóstico en distintas situaciones clínicas^{8,24,25}. La fragilidad se define como una disminución de la reserva biológica asociada con el envejecimiento, lo que conlleva una mayor vulnerabilidad del

Tabla 3
Variables asociadas con la mortalidad a 1 año de seguimiento

Variable	HR	IC95%	p
Peso	0,97	0,95-0,99	0,004
Neoplasia previa	2,12	1,22-3,67	0,007
Frecuencia cardiaca, por cada lpm	1,03	1,01-1,05	0,003
Hemoglobina, por cada g/dl	0,63	0,54-0,73	< 0,001
Linfocitos, por μ l	0,50	0,33-0,73	< 0,001
Creatinina, por cada mg/dl	1,46	1,16-1,84	0,0001
Filtrado glomerular, por cada ml/min	0,98	0,96-0,99	0,004
Urea, por cada mg/dl	1,01	1,00-1,02	< 0,001
Sodio, por cada mEq/l	0,89	0,82-0,97	0,006
Proteínas, por cada g/dl	0,45	0,25-0,80	0,006
Albumina, por cada g/dl	0,37	0,18-0,75	0,006
NT-proBNP > 1.000 pg/ml	4,1	1,76-9,59	< 0,001
TAPSE, por cada mm	0,88	0,82-0,95	0,001
Ventrículo derecho no dilatado	0,44	0,24-0,79	0,007
Presión sistólica pulmonar, por cada mmHg	1,03	1,01-1,05	< 0,001
Dosis diaria de furosemida, por cada mg	1,01	1,01-1,02	< 0,001
Amiodarona	2,88	1,41-5,91	0,004
Flecainida	14,6	1,99-108	0,008
Escala de Pfeiffer (cognición) ≤ 4 errores	0,37	0,17-0,78	0,006
Desnutrición (MNA-SF ≤ 11)	2,49	1,44-4,32	0,001
Escala visual de movilidad; fragilidad si ≥ 2	2,57	1,44-4,58	< 0,001
FRAIL			0,010
Robusto	Referencia	Referencia	Referencia
Prefrágil	1,75	0,85-3,60	0,13
Frágil	3,03	1,42-6,47	0,004

MNA-SF: Mini Nutritional Assessment Short Form; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (tipo B); TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo.

Análisis univariado. Se muestran las variables con $p < 0,01$.

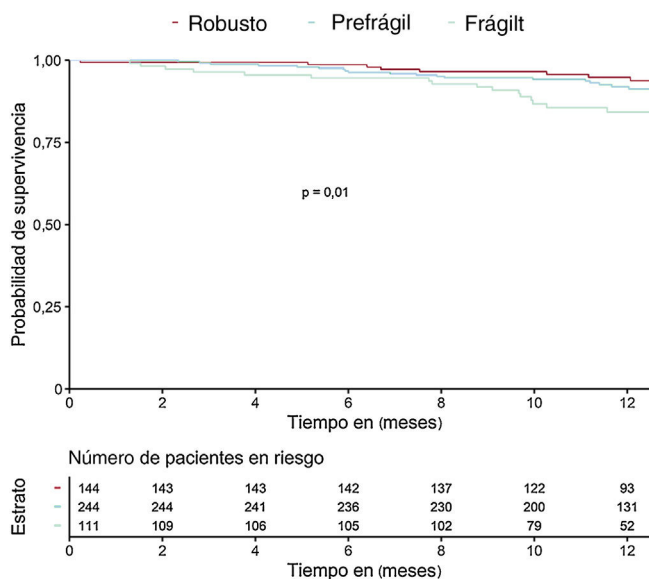


Figura 1. Mortalidad por cualquier causa según el grado de fragilidad de los pacientes incluidos en el registro FRAGIC.

individuo frente a situaciones estresantes⁸. Disponer de medios (fiables y fáciles de utilizar por el clínico) para identificarla resulta fundamental, en gran medida para planificar estrategias de intervención en ella y adaptar también los cuidados a las características de cada paciente. Su estimación no es fácil, dado que existen 2 aproximaciones diferentes. Una vertiente considera la fragilidad como un fenotipo de mal funcionamiento físico y, por ende, utiliza para definirla variables físicas objetivas, como son la velocidad de la marcha y la fuerza de prensión, y está representada por la escala Fried¹⁹ y la *Short Physical Performance Battery* (SPPB)¹⁷. Otra vertiente considera la fragilidad como una entidad multidimensional consecuencia de la acumulación de déficits; las escalas más utilizadas en esta definición son la *Clinical Frailty*²⁰ y la *FRAIL*¹⁸. La escala *FRAIL*, por su sencillez, es fácil de utilizar en la práctica clínica diaria.

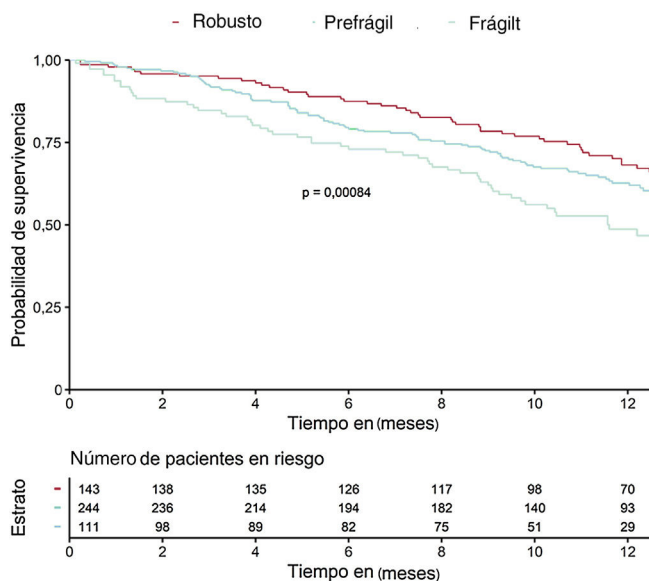


Figura 2. Mortalidad o ingreso hospitalario por cualquier causa según el grado de fragilidad.

Tabla 4

Predictores independientes de mortalidad a 1 año con cada una de las escalas de fragilidad

	HR	IC95%	p
Hemoglobina, por cada g/dl	0,73	0,61-0,87	< 0,001
Linfocitos, por μ l	0,68	0,47-0,97	0,032
Urea, por cada mg/dl	1,05	0,99-1,01	0,194
NT-proBNP > 1.000 pg/ml	2,59	1,08-6,20	0,031
Fragilidad (escala <i>FRAIL</i>)	2,35	0,96 -5,71	0,059
Índice de concordancia C de Harrell = 0,7462			
Hemoglobina, por cada g/dl	0,74	0,61-0,87	< 0,001
Linfocitos, por μ l	0,70	0,49-0,98	0,042
Urea, por cada mg/dl	1,01	0,99-1,01	0,170
NT-proBNP > 1.000 pg/ml	2,57	1,07-6,16	0,034
Fragilidad, escala visual de movilidad	2,26	1,16-4,38	0,015
Índice de concordancia C de Harrell = 0,7481			
Hemoglobina, por cada g/dl	0,72	0,60-0,86	< 0,001
Linfocitos, por μ l	0,68	0,48-0,98	0,037
Urea, por cada mg/dl	1,01	0,99-1,01	0,134
NT-proBNP > 1.000 pg/ml	2,66	1,11-6,37	0,027
Fragilidad, CFS	1,48	0,78-2,82	0,226
Índice de concordancia C de Harrell = 0,7379			
Hemoglobina, por cada g/dl	0,71	0,59-0,84	< 0,001
Linfocitos, por μ l	0,70	0,48-1,00	0,050
Urea, por cada mg/dl	1,01	0,99-1,01	0,202
NT-proBNP > 1.000 pg/ml	2,67	1,12-6,39	0,026
Fragilidad, SPPB	1,46	0,67-3,19	0,338
Índice de concordancia C de Harrell = 0,7354			

CFS: *Clinical Frailty Scale*; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (tipo B); SPPB: *Short Physical Performance Battery*.

Tabla 5

Predictores independientes de mortalidad a 1 año tras ajustar por variables confusoras

	HR	IC95%	p
Hemoglobina, por cada g/dl	0,75	0,62-0,90	< 0,01
Linfocitos, por μ l	0,72	0,50-1,02	0,06
Urea, por cada mg/dl	1,00	0,99-1,01	0,33
NT-proBNP \geq 1.000 pg/ml	2,41	0,97-5,98	0,05
Fragilidad, escala visual de movilidad	2,13	1,08-4,20	0,02
FEVI	1,28	0,91-1,80	0,15
Presión arterial sistólica, por cada mmHg	0,99	0,97-1,01	0,22
Filtrado glomerular, por cada ml/min	0,99	0,97-1,02	0,92
IECA	1,36	0,73-2,55	0,32
ARA-II	0,47	0,15-1,44	0,18
Bloqueadores beta	0,90	0,41-1,98	0,80
ARM	1,39	0,78-2,47	0,18
Diuréticos	1,50	0,44-5,09	0,50
Índice de concordancia C de Harrell = 0,7535			

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (tipo B).

El análisis multivariado con los factores de confusión de las otras escalas de fragilidad utilizadas se muestra en las tablas 8-10 del material adicional.

En nuestro medio y en el ámbito de la IC, la fragilidad y la discapacidad se han estudiado mayoritariamente en pacientes atendidos por geriatría o medicina interna durante la hospitalización por IC aguda^{5,26–28}. En el registro RICA²⁶, Chivite et al. analizaron a 2.195 pacientes de edad ≥ 75 años ingresados por IC aguda en los servicios de medicina interna de varios hospitales nacionales. En su mayoría (57%) presentaban discapacidad moderada o grave para las actividades de la vida diaria evaluada mediante el índice de Barthel, y la discapacidad se asoció con mayor mortalidad por cualquier causa al año de seguimiento²⁶. En ese trabajo no se valoraron la fragilidad u otros síndromes geriátricos. Por su parte, Rodríguez-Pascual et al. estudiaron el impacto pronóstico de la fragilidad, empleando la definición de fragilidad de Fried, en 497 pacientes de 75 o más años tras un ingreso por IC aguda y seguidos por geriatría. El 57% de los pacientes eran frágiles y presentaban significativamente más mortalidad, reingresos o deterioro funcional al año de seguimiento²⁷. Por último, Vidán et al. incluyeron a 416 pacientes de edad ≥ 70 años, también hospitalizados por IC en servicios de geriatría, medicina interna y cardiología. Se identificó al 76% como frágiles (no se distinguió entre pacientes robustos y prefrágiles) según la escala de Fried, pacientes estos que presentaban más mortalidad y reingresos²⁸.

Por su parte, los trabajos que evalúan la prevalencia y el pronóstico de la fragilidad en pacientes con IC ambulatoria son muy escasos. Cacciarelli et al. estudiaron la asociación de la fragilidad en 120 pacientes con IC ambulatoria seguidos por geriatría (media de edad, $74 \pm 6,3$ años) en un único centro. La fragilidad, definida mediante el *Frailty Staging System* (FSS) se asoció con mayor mortalidad en el seguimiento²⁹. En nuestro medio, Lupon et al. observaron, de nuevo en un estudio unicéntrico, mayor mortalidad en los pacientes que presentaban síndromes geriátricos seguidos en una unidad de IC ambulatoria³⁰. La principal limitación de estos trabajos, aparte de ser monocéntricos, es la definición de fragilidad como una combinación de ítems diferentes entre sí, en ocasiones escasamente relacionados, y que se aproximan más a la definición de discapacidad que a la de fragilidad³¹.

Nuestro trabajo es novedoso porque, a diferencia de estudios previos, el registro FRAGIC es el primer estudio prospectivo y multicéntrico realizado en nuestro país en el que, además, todos los

pacientes incluidos estaban en seguimiento ambulatorio (IC crónica sin ingresos recientes) por servicios de cardiología. Este es un aspecto muy relevante, dado que la valoración de la fragilidad y otros síndromes geriátricos varía según la situación clínica del paciente, aguda o crónica, y la pérdida de funcionalidad coincidiendo con el ingreso hospitalario está ampliamente documentada. De este modo, la inclusión ambulatoria proporciona una perspectiva en la vida real de la población en estudio, además de ser el ámbito recomendado para valorar la fragilidad⁸. Por otro lado, las características basales de nuestra población no difieren sustancialmente de las de estudios previos llevados a cabo en el ámbito de la geriatría o la medicina interna^{26–28}, si bien en nuestro estudio los porcentajes de mujeres y de pacientes con IC de etiología no isquémica fueron menores. Además, la mortalidad observada en nuestro estudio durante el seguimiento fue menor (las principales características de los distintos estudios en comparación con nuestro trabajo se recogen en la [tabla 6 del material adicional](#)). En consecuencia, los pacientes mayores con IC seguidos actualmente por cardiología presentan características y complejidad similares a las de los seguidos por otros especialistas, a diferencia de lo señalado en trabajos previos^{32–34}, en los que se relacionaba un mejor pronóstico en los pacientes seguidos por cardiología según unas características basales más favorables y quizás también por la mayor prescripción de tratamiento médico óptimo o tratamientos avanzados³⁵. A raíz de nuestros resultados, parecen necesarios más estudios al respecto.

En nuestro estudio, unas cifras de hemoglobina bajas se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad, en línea con trabajos previos en los que se han asociado con mayor morbimortalidad y peor calidad de vida³⁶. Unas cifras de linfocitos bajas y de NT-proBNP más altas también identificaron, como en estudios previos, a pacientes con peor pronóstico^{6,37–40}, si bien su asociación con la mortalidad se encontró en el límite de la significación estadística al incluir distintas variables confusoras en el modelo ([tabla 5](#)). La fragilidad, evaluada por la escala visual de movilidad, resultó ser un predictor independiente de mortalidad antes y después del ajuste del modelo, resistiendo la inclusión de dichos factores y a pesar del tamaño de nuestra muestra, y resultó una herramienta útil y sencilla para identificar a los pacientes con mayor mortalidad durante el seguimiento. En conjunto, tanto las

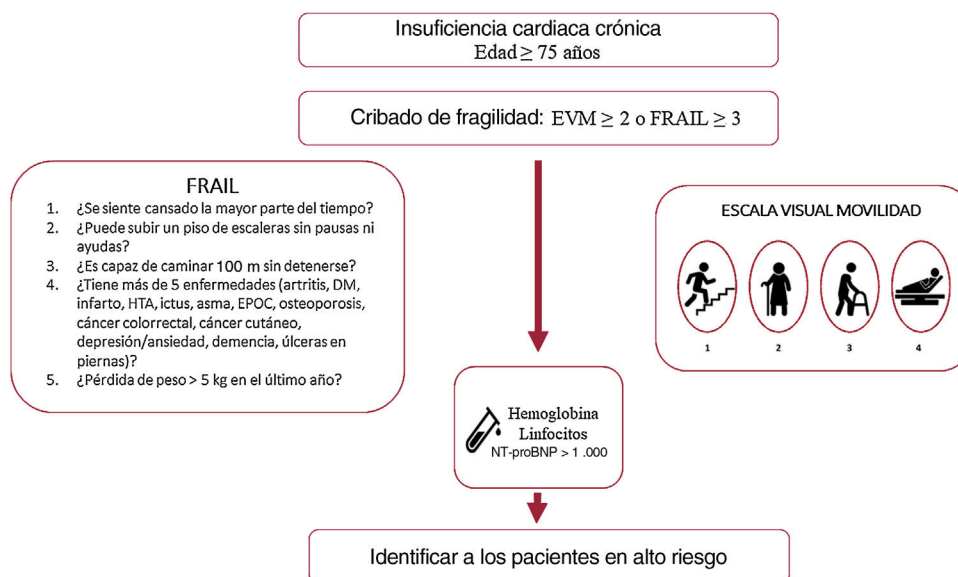


Figura 3. Figura central. Principales variables pronósticas en pacientes mayores ambulatorios con insuficiencia cardiaca en consulta de cardiología. DM: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HTA: hipertensión arterial.

cifras de hemoglobina, linfocitos o NT-proBNP como la fragilidad estimada por la escala visual de movilidad son datos fácilmente disponibles en consulta cuyo empleo permite identificar a pacientes con peor pronóstico y que, por lo tanto, se beneficiarían de un abordaje específico y un seguimiento estrecho (figura 3). La importancia de la estimación de la fragilidad radica en su potencial reversibilidad, y se han demostrado beneficios claros derivados de la inclusión de pacientes frágiles en programas de rehabilitación multimodal⁴¹. Dada la naturaleza observacional de nuestro estudio, no se aplicaron intervenciones específicas para la fragilidad pese a su identificación, y llama la atención que menos de un tercio de los pacientes eran robustos y, sin embargo, solo se había incluido en programas de rehabilitación cardiaca al 1,8%, lo que pone de manifiesto los retos a los que nos enfrentamos^{42–44}.

Limitaciones

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Al tratarse de un estudio observacional, no se pueden descartar sesgos de selección. Otra posible limitación es una prevalencia de mujeres en nuestro trabajo ligeramente menor (38%) que el de estudios previos. Sin embargo, como ya se ha comentado, la media de edad de los pacientes incluidos en nuestro estudio, las comorbilidades y las características basales no difieren sustancialmente de las otros trabajos realizados en otros ámbitos^{26–28}.

CONCLUSIONES

La fragilidad es muy prevalente en los pacientes mayores con IC ambulatoria seguidos por cardiología en nuestro país, y se asocia de manera independiente con la mortalidad a 1 año de seguimiento. Identificarla es fundamental, dada su potencial reversibilidad y el abordaje y el seguimiento que deberían ser especialmente cuidadosos en estos pacientes. Se necesitan nuevos estudios enfocados en la prevención y el tratamiento de la fragilidad de estos pacientes.

FINANCIACIÓN

No hay.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Diseño del estudio: P. Díez-Villanueva, C. Bonanad, F. Formiga, F. J. Martín-Sánchez, M. T. Vidán, A. Ariza, M. Martínez-Sellés. Recogida de datos: C. Jiménez-Méndez, P. Díez-Villanueva, C. Bonanad, C. Ortiz-Cortés, E. Barge-Caballero, J. Goirigolzarri, A. Esteban-Fernández, Á. Pérez-Rivera, M. Cobo, J. López, C. Guerrero, H. García Pardo, C. Robles, D. Iglesias, J. M. García Pinilla, L. López Rodríguez, A. Ariza y M. Martínez-Sellés. Revisión de los datos y análisis estadístico: P. Díez-Villanueva y A. Sanz-García. Elaboración del manuscrito: C. Jiménez-Méndez, P. Díez-Villanueva, C. Bonanad, A. Sanz-García, F. Formiga, F. J. Martín-Sánchez, M. T. Vidán, A. Ariza, M. Martínez-Sellés y F. Alfonso. Revisión y edición y aprobación del manuscrito: todos los autores.

CONFLICTO DE INTERESES

No hay conflictos en relación con este artículo.

¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- La IC está estrechamente asociada con el envejecimiento.
- La fragilidad y otros síndromes geriátricos son frecuentes en los pacientes ancianos y esta asociación se ha relacionado con un peor pronóstico en varias enfermedades cardiovasculares.

¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- La fragilidad es muy prevalente en los pacientes mayores con IC ambulatoria seguidos por cardiología en nuestro país, y su presencia se asocia con mayor mortalidad.
- La evaluación de la fragilidad mediante escalas fáciles de implementar en la práctica clínica habitual, como la escala visual de movilidad, permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir eventos.

ANEXO. MATERIAL ADICIONAL

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.04.019>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev.* 2017;3:7–11.
2. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet.* 2018;391:572–580.
3. Díez-Villanueva P, Alfonso F. Heart failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2016;13:115–117.
4. Petrie MC, Berry C, Stewart S, et al. Failing aging hearts. *Eur Heart J.* 2001;22:1978–1990.
5. Martín-Sánchez FJ, Christ M, Miró Ògae, et al. Practical approach on frail older patients attended for acute heart failure. *Int J Cardiol.* 2016;222:62–71.
6. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42:3599–3726.
7. Anguita Sánchez M, Lambert Rodríguez JL, Bover Freire R, et al. Classification and quality standards of heart failure units: scientific consensus of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69:940–950.
8. Díez-Villanueva P, Arizá-Solé A, Vidán MT, et al. Recommendations of the Geriatric Cardiology Section of the Spanish Society of Cardiology for the assessment of frailty in elderly patients with heart disease. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:63–71.
9. Díez-Villanueva P, Jiménez-Méndez C, Alfonso F. Heart Failure in the elderly. *J Geriatr Cardiol.* 2021;18:219–232.
10. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet.* 1993;342:1032–1036.
11. Díez-Villanueva P, Salamanca J, Ariza-Solé A, et al. Impacto de la FRAGilidad y otros síndromes Geriátricos en el manejo clínico y pronóstico del paciente anciano ambulatorio con Insuficiencia Cardiaca (FRAGIC). *Estudio prospectivo y multicéntrico Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2020;55:29–33.
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.
13. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: The Barthel Index. A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. *Md State Med J.* 1965;14:61–65.
14. Formiga F, Ortega C, Cabot C, et al. Concordancia inter observador en la valoración funcional mediante el índice de Barthel. *Rev Clin Esp.* 2006;206:230–232.
15. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9:179–186.

16. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1975;23:433–441.
17. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995;332:556–561.
18. Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, et al. *The IANA Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice J Nutr Health Aging.* 2008;12:29–37.
19. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001;56:146–156.
20. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005;173:489–495.
21. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40:373–383.
22. Rubenstein LZ, Harker JO, Salvà A, et al. Screening for under-nutrition in geriatric practice: Reveloping the Short-Form Mini-Nutritional Assessment. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001. 56A:M366–72.24.
23. Martínez de la Iglesia J, Onís Vilches MC, Dueñas Herrero R, et al. Versión española del cuestionario de Yesavage abreviado (GDS) para el cribado de depresión en mayores de 65 años: adaptación y validación. *Medifam.* 2002;12:620–630.
24. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2014;35:1726–1731.
25. Morley J, Vellas B, Van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14:392–397.
26. Chivite D, Formiga F, Corbella X, et al. RICA Investigators. Basal functional status predicts one-year mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients – the RICA prospective study. *Int J Cardiol.* 2018;254:182–188.
27. Rodríguez-Pascual C, Paredes-Galán E, Ferrero-Martínez AI, et al. The frailty syndrome is associated with adverse health outcomes in very old patients with stable heart failure: A prospective study in six Spanish hospitals. *Int J Cardiol.* 2017;236:296–303.
28. Vidán MT, Blaya-Novakova V, Sánchez E, et al. Prevalence and prognostic impact of frailty and its components in non-dependent elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:869–875.
29. 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;35:723–730.
30. Lupon J, González B, Santaegüenia S. Implicación pronóstica de la fragilidad y los síntomas depresivos en una población ambulatoria con insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:835–842.
31. Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol.* 2004;59:255–263.
32. Ricciardi E, La Malfa G, Guglielmi G, et al. Characteristics of current heart failure patients admitted to internal medicine vs. cardiology hospital units: the VASCO study. *Intern Emerg Med.* 2020;15:1219–1229.
33. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al. TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds—the TEMISTOCLE study. *Am Heart J.* 2003;146:E12.
34. Selim AM, Mazurek JA, Iqbal M, et al. Mortality and readmission rates in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: a comparison between cardiology and general-medicine service outcomes in an underserved population. *Clin Cardiol.* 2015;38:131–138.
35. Álvarez-García J, Salamanca-Bautista P, Ferrero-Gregori A, et al. Impacto pronóstico de la especialidad en el paciente ambulatorio con insuficiencia cardíaca: un análisis emparejado de los registros REDINSCOR y RICA. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70:347–354.
36. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, et al. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016;387:907–916.
37. Acanfora D, Gheorghide M, Trojano L, et al. Relative lymphocyte count: a prognostic indicator of mortality in elderly patients with congestive heart failure. *Am Heart J.* 2001;142:167–173.
38. Carubelli V, Bonadei I, Castrini A, et al. Prognostic value of the absolute lymphocyte count in patients admitted for acute heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2017;18:859–865.
39. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24:1735–1743.
40. Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2425–2436.
41. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med.* 2021;385:203–216.
42. Calero-Molina E, Hidalgo E, Rosenfeld L, et al. The relationship between self-care, long-term mortality, and heart failure hospitalization: insights from a real-world cohort study. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2021;19:zvab011.
43. Afilalo J, Joshi A, Mancini R. If you cannot measure frailty, you cannot improve it. *JACC Heart Fail.* 2019;7:303–330.
44. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, pathophysiology, and prognosis of heart failure in older adults. *Heart Fail Clin.* 2017;13:417–426.