Universidad de Oviedo

Departamento de Biología Molecular y Celular
Programa Oficial de Doctorado en Biología Molecular y Celular

SARCOPENIA, INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y VITAMINA D: IMPACTO EN RESULTADOS DE SALUD EN PACIENTES MAYORES CON ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE SINTOMÁTICA

SARCOPENIA, SYSTEMIC INFLAMMATION AND VITAMIN D: IMPACT ON HEALTH OUTCOMES IN OLDER PATIENTS WITH SEVERE SYMPTOMATIC AORTIC STENOSIS

Pablo Enrique Solla Suárez

Tesis Doctoral. Oviedo, 2025

Universidad de Oviedo

Departamento de Biología Molecular y Celular
Programa Oficial de Doctorado en Biología Molecular y Celular

SARCOPENIA, INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y VITAMINA D: IMPACTO EN RESULTADOS DE SALUD EN PACIENTES MAYORES CON ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE SINTOMÁTICA

SARCOPENIA, SYSTEMIC INFLAMMATION AND VITAMIN D: IMPACT ON HEALTH OUTCOMES IN OLDER PATIENTS WITH SEVERE SYMPTOMATIC AORTIC STENOSIS

Autor: **Pablo Enrique Solla Suárez**
Directores: **Ana María Coto Montes, José Gutiérrez Rodríguez**

Tesis Doctoral. Oviedo, 2025

CONTENIDOS

RESUMEN DEL CONTENIDO DE LA TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis	
Español/Otro Idioma: SARCOPENIA, INFLAMACIÓN SISTÉMICA Y VITAMINA D: IMPACTO EN RESULTADOS DE SALUD EN PACIENTES MAYORES CON ESTENOSIS AÓRTICA GRAVE SINTOMÁTICA	Inglés: SARCOPENIA, SYSTEMIC INFLAMMATION, AND VITAMIN D: IMPACT ON HEALTH OUTCOMES IN OLDER PATIENTS WITH SEVERE SYMPTOMATIC AORTIC STENOSIS

2.- Autor	
Nombre: Pablo Enrique Solla Suárez	
Programa de Doctorado: Biología Molecular y Celular	
Órgano responsable: Comisión Académica del Programa Oficial de Doctorado en Biología Molecular y Celular	

RESUMEN (en español)

Introducción

La estenosis aórtica es una enfermedad altamente prevalente en la población mayor, y se caracteriza por una progresiva calcificación valvular que finalmente conduce al desarrollo de alteraciones hemodinámicas deletéreas. Cuando la enfermedad es grave y sintomática tiene muy mal pronóstico e implica un detrimento de la calidad de vida y de la supervivencia de los pacientes que la sufren si no se procede a un reemplazo valvular. Al tratarse este tratamiento de un procedimiento altamente invasivo, la probabilidad de evolución desfavorable tras el mismo es elevada en personas mayores. Esto ha motivado el desarrollo de múltiples proyectos de investigación en la última década persiguiendo perfeccionar las herramientas de predicción de los resultados de salud esperados con el reemplazo valvular en este tipo de pacientes. La fragilidad, que define una disminución de la capacidad fisiológica del individuo y de su respuesta al estrés, juega un papel crucial en este escenario, siendo una importante predictora pronóstica de mortalidad y discapacidad tras el reemplazo valvular. La Valoración Geriátrica Integral permite detectar y actuar a través de varios dominios sobre situaciones potencialmente modificables de fragilidad y se ha erigido como una herramienta imprescindible en este ámbito.

Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es analizar los tres sustratos fisiopatológicos más relevantes de fragilidad a valorar ante un potencial reemplazo valvular aórtico en pacientes mayores con estenosis aórtica grave: sarcopenia, inflamación sistémica y vitamina D.

Métodos

Análisis de bases de datos de pacientes con estenosis aórtica grave sintomática, de 75 años o más, pertenecientes a las cohortes FRESAS y FRAILTY-AVR. Se evaluaron asociaciones entre sarcopenia, inflamación sistémica y vitamina D con variables de interés como fragilidad, funcionalidad, ingreso hospitalario y mortalidad. Se emplearon las pruebas chi cuadrado y/o el test exacto de Fisher para la comparación de variables cualitativas, y la prueba t de Student y/o el análisis de la varianza para variables cuantitativas. Las asociaciones entre variables cuantitativas se analizaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Se utilizó regresión logística multivariante para evaluar la asociación con las variables resultado. Las curvas de supervivencia se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier. Los resultados se compararon con evidencias publicadas a través de una revisión estructurada de estudios relevantes. Esta comparación permitió contextualizar los hallazgos y aportar nuevos conocimientos en el área. Parte de los resultados fueron obtenidos durante una rotación internacional en el en el Geriatric Cardiology Fellowship Program de la McGill University (Montreal, Canada).

Resultados

Se presentan los resultados a través de apartados compuestos por cada uno de los trabajos presentados como compendio:

(1) Se realiza el planteamiento del problema y un análisis descriptivo de la población estudiada. Los hallazgos muestran una prevalencia de fragilidad cercana al 20 % y enfatizan la importancia de realizar una valoración funcional exhaustiva a través de la valoración geriátrica integral con el objetivo de optimizar su plan de tratamiento.

(2) Se analiza la distribución de los pacientes de la cohorte FRESAS a lo largo del continuo funcional, estratificando a los pacientes mediante la valoración geriátrica integral, de mayor a menor capacidad funcional. Esta clasificación demostró ser predictora independiente de mortalidad al año en estos pacientes. Los resultados ponen de relieve la necesidad de identificar biomarcadores

objetivos que permitan mejorar la precisión a la hora de cuantificar la capacidad de respuesta al estrés de estos individuos.

(3) Se identificó la osteosarcopenia, analizada a partir de resultados previamente obtenidos de tomografía computarizada, como biomarcador predictor de mortalidad y discapacidad al año del reemplazo valvular aórtico.

(4) Se identificó la sarcopenia, mediante un método diagnóstico guiado por ultrasonidos, como biomarcador predictor de ingreso hospitalario urgente y mortalidad por causa cardiológica en personas mayores con estenosis aórtica grave.

(5) Se identificó a la citoquina Interleucina-6 y la hormona paratiroidea, a partir de resultados previamente obtenidos mediante ensayo de electroquimioluminiscencia, como biomarcadores asociados a fragilidad en pacientes mayores con estenosis aórtica grave.

Conclusiones

La fragilidad es una condición prevalente en pacientes mayores con estenosis aórtica grave, aumentando sus tasas de mortalidad y discapacidad.

Mecanismos involucrados en la fisiopatología de la fragilidad como sarcopenia, osteopenia e inflamación sistémica podrían considerarse biomarcadores útiles para su identificación.

RESUMEN (en inglés)

Introduction

Aortic stenosis is a highly prevalent condition among older adults, characterized by progressive valvular calcification that ultimately leads to deleterious hemodynamic alterations. When the disease reaches a severe and symptomatic stage, it carries a poor prognosis, compromising both quality of life and survival if valve replacement is not performed. Due to the highly invasive nature of this procedure, the likelihood of an unfavorable outcome remains high in older individuals. This has driven extensive research over the past decade aimed at refining predictive tools to better anticipate health outcomes following valve replacement in this population. Frailty, defined as a decline in physiological reserves and the capacity to respond to stressors, plays a pivotal role in this scenario, serving as a strong prognostic predictor of mortality and disability after valve replacement. Comprehensive geriatric assessment enables the identification and targeted management of potentially modifiable aspects of frailty across multiple domains and has become an essential tool in this clinical context.

Objectives

The primary objective of this study is to analyze well-established pathophysiological substrates of frailty in older adults with severe aortic stenosis who are candidates for aortic valve replacement, focusing on sarcopenia, systemic inflammation, and vitamin D.

Methods

Database analysis was conducted on patients aged 75 years or older with symptomatic severe aortic stenosis from the FRESAS and FRAILTY-AVR cohorts. Associations between sarcopenia, systemic inflammation, and vitamin D with key variables such as frailty, functionality, hospital admission, and mortality were assessed.

Chi-square tests and/or Fisher's exact test were used for the comparison of qualitative variables, while Student's t-test and/or analysis of variance were applied for quantitative variables. Associations between quantitative variables were analyzed using Pearson's correlation coefficient. Multivariate logistic regression was performed to evaluate associations with outcome variables. Survival curves were estimated using the Kaplan-Meier method.

The results were compared with published evidence through a structured review of relevant studies. This comparison provided contextualization of the findings and contributed new insights to the field. Part of the results were obtained during an international rotation at the Geriatric Cardiology Fellowship Program at McGill University (Montreal, Canada).

Results

The findings are presented in separate sections corresponding to the studies included in this compendium:

(1) Problem statement and descriptive analysis of the study population: The results indicate a frailty prevalence of approximately 20 %, underscoring the need for a thorough functional assessment through comprehensive geriatric assessment to optimize treatment planning.

(2) Stratification of the study cohort across the functional continuum: Patients were categorized according to comprehensive geriatric assessment from higher to lower functional capacity. This classification independently predicted one-year mortality, underscoring the need to identify objective biomarkers to enhance the precision of stress response quantification in this population.

(3) Osteosarcopenia as a predictor of mortality and disability: Opportunistic assessment through computed tomography identified osteosarcopenia as a biomarker predictive of one-year mortality and disability following aortic valve replacement.

(4) Ultrasound-guided diagnosis of sarcopenia: Sarcopenia, diagnosed through an ultrasound-guided approach, emerged as a predictor of urgent hospitalization and cardiovascular mortality in older adults with severe aortic stenosis.

(5) Biomarkers associated with frailty: Interleukin-6 and parathyroid hormone, quantified through electrochemiluminescence assay, were identified as biomarkers linked to frailty in older adults with severe aortic stenosis.

Conclusions

Frailty is highly prevalent among older adults with severe aortic stenosis, contributing to increased mortality and disability rates.

Pathophysiological mechanisms involved in frailty, including sarcopenia, osteopenia, and systemic inflammation, may serve as objective biomarkers for the identification of frailty.

SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA MOLECULAR Y CELULAR

OTROS TRABAJOS RELACIONADOS CON LA TESIS DOCTORAL

1. Otros artículos publicados:

- 1.1. Gutiérrez J, Avanzas P, **Solla P**, Díaz R, Solano JJ, Morís C. Valoración geriátrica integral de pacientes mayores con estenosis aórtica grave: utilidad en la detección de problemas y planificación de intervenciones. Rev Esp Cardiol. 2020;73(4):336-338. doi:10.1016/j.recesp.2019.06.014.

- 1.2. **Solla P**, Díaz R, Herrera J, del Valle R, Moreno C, Almendárez M, López E, Álvarez R, Morís de la Tassa C, Gutiérrez J. Deterioro cognitivo en el paciente mayor con estenosis aórtica grave sintomática. Toma de decisiones terapéuticas e impacto sobre la mortalidad al año. Rev Neurol. 2023;76(4):127-135. doi:10.33588/rn.7604.2022300.

2. Trabajos presentados en congresos nacionales o internacionales:

2.1. Título del trabajo: **Diagnóstico de sarcopenia mediante ecografía muscular: potencial predictor de complicaciones cardiológicas en pacientes mayores con estenosis aórtica grave candidatos a reemplazo valvular aórtico**. Nombre del congreso: SEC El Congreso de la Salud Cardiovascular. España 25/10/2024.

2.2. Título del trabajo: **Diferencias entre sexos en el impacto pronóstico de fragilidad en pacientes mayores con estenosis aórtica sometidos a cirugía.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 27/09/2024.

2.3. Título del trabajo: ***Essential Frailty Toolset*: impacto en ingreso y mortalidad de pacientes mayores con estenosis aórtica en estudio para reemplazo valvular aórtico.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología**.** España 27/09/2024.

2.4. Título del trabajo: **Interleucina-6, hormona paratiroidea y fragilidad en pacientes mayores con estenosis aórtica grave.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 27/09/2024.

2.5. Título del trabajo: **Pacientes mayores con estenosis aórtica grave sometidos a cirugía: mortalidad y factores de riesgo asociados.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 27/09/2024.

2.6. Título del trabajo: **Síndromes geriátricos: prevalencia y asociaciones en pacientes mayores con estenosis aórtica grave sintomática candidatos a reemplazo valvular.** Nombre del congreso: SEGG Congreso Nacional de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. España 28/06/2024.

2.7. Título del trabajo: **Valoración geriátrica integral de pacientes mayores con estenosis aórtica grave sintomática candidatos a reemplazo valvular. Descripción de la población atendida tras cinco años de experiencia.** Nombre del congreso: SEGG Congreso Nacional de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. España 28/06/2024.

2.8. Título del trabajo: **Valoración de osteosarcopenia mediante tomografía computarizada: un método oportunista predictor de discapacidad y mortalidad tras reemplazo valvular aórtico transcatéter.** Nombre del congreso: SEMEG Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica. España 13/04/2024.

2.9. Título del trabajo: **Pacientes nonagenarios con estenosis aórtica grave sintomática candidatos a reemplazo valvular: características diferenciales.** Nombre del congreso: SEGG Congreso Nacional de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología. España 07/06/2023.

2.10. Título del trabajo: **Búsqueda de factores asociados a mortalidad e ictus en el período inmediato al reemplazo valvular en pacientes mayores con estenosis aórtica grave.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 29/09/2023.

2.11. Título del trabajo: **Búsqueda de predictores de futilidad en pacientes mayores sometidos a reemplazo valvular aórtico transcatéter.** Nombre del congreso: SEC El Congreso de la Salud Cardiovascular. España 22/10/2022.

2.12. Título del trabajo: **Deterioro cognitivo en el paciente mayor con estenosis aórtica grave sintomática: influencia en la toma de decisiones terapéuticas e impacto en la mortalidad a los 12 meses.** Nombre del congreso: SEC El Congreso de la Salud Cardiovascular. España 22/10/2022.

2.13. Título del trabajo: **Diferencias de género en pacientes mayores con estenosis aórtica grave sintomática.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 23/09/2022.

2.14. Título del trabajo: **Nuevos diagnósticos emitidos tras la valoración geriátrica integral en pacientes mayores robustos con estenosis aórtica grave sintomática.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología**.** España 23/09/2022**.**

2.15. Título del trabajo: **Complicaciones en el paciente mayor con estenosis aórtica severa en función del tipo de recambio valvular realizado.** Nombre del congreso: SEMEG Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica. España 31/03/2022

2.16. Título del trabajo: **Estado nutricional del paciente anciano con estenosis aórtica grave sintomática. Diferencias en función del instrumento de valoración utilizado.** Nombre del congreso: SEMEG Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica. España 31/03/2022.

2.17. Título del trabajo: **Nueva clasificación funcional FRADEA: potencial instrumento pronóstico en el paciente mayor con estenosis aórtica grave.** Nombre del congreso: SEMEG Reunión Nacional de la Sociedad Española de Medicina Geriátrica. España 31/03/2022.

2.18. Título del trabajo: **Impacto de la Fibrilación Auricular en el Manejo del Paciente Mayor con Estenosis Aórtica Grave Sintomática.** Nombre del congreso: SECA Congreso Virtual de la Sociedad Española de Calidad Asistencial. España 25/10/2021.

2.19. Título del trabajo: ***Utility of the FRADEA functional classification as a predictor of 1- year mortality in elderly patients with symptomatic severe aortic stenosis.*** Nombre del congreso: EUGMS International Congress of the European Geriatric Medicine Society. Grecia 11/10/2021

2.20. Título del trabajo: **Determinación del estado nutricional del paciente mayor con estenosis aórtica grave sintomática: un escenario de gran incertidumbre.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 07/10/2021.

2.21. Título del trabajo: **Estimación del Estado Adipomuscular mediante Ecografía como Potencial Marcador de Fragilidad en Pacientes Mayores con Estenosis Aórtica Grave Sintomática.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 07/10/2021.

2.22. Título del trabajo**: Implante de prótesis aórtica percutánea en nonagenarios ¿una buena opción terapéutica?** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 07/10/2021.

2.23. Título del trabajo: ***Osteosarcopenia predicts Mortality in Older Adults with Severe Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Valve Replacement***. Nombre del congreso: ICFSR International Conference on Frailty and Sarcopenia Research 29/09/2021 – Online.

2.24. Título del trabajo**: Fibrilación Auricular en el Paciente Mayor con Estenosis Aórtica Grave: Manejo e Implicaciones en la Toma de Decisiones.** Nombre del congreso: PASQAL Congreso Virtual de la Asociación de Calidad Asistencial del Principado de Asturias. España 09/06/2021

2.25. Título del trabajo: **Características del Paciente Mayor con Estenosis Aórtica Grave Sintomática en Función del Estado de Fragilidad.** Nombre del congreso: SEGG Congreso Nacional de la Sociedad Española de Geriatría y España 02/06/2021.

2.26. Título del trabajo: **Estenosis Aórtica Grave Sintomática en el Paciente Mayor: Estudio de la Mortalidad al Año en Función del Tratamiento Realizado.** Nombre del congreso: eCardio Congreso Virtual de la Sociedad Española de Cardiología
12/05/2021 – Online

2.27. Título del trabajo: ***Frailty and calcium homeostasis in elderly patients with severe aortic stenosis****.* Nombre del congreso: EUGMS International Congress of the European Geriatric Medicine Society. 07/10/2020 – Online.

2.28. Título del trabajo: ***Frailty in the elderly patient with symptomatic severe aortic stenosis: prevalence and associated risk factors.*** Nombre del congreso: EUGMS International Congress of the European Geriatric Medicine Society. 07/10/2020 – Online.

2.29. Título del trabajo: **Estudio de la homeostasis del calcio como potencial biomarcador de fragilidad en pacientes ancianos con estenosis aórtica grave.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 22/09/2020.

2.30. Título del trabajo: **Impacto de la fragilidad en la evolución funcional del paciente anciano con estenosis aórtica grave.** Nombre del congreso: Reunión anual de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología. España 22/09/2020.

2.31. Título del trabajo: **Estudio de la fragilidad en el paciente anciano con estenosis aórtica severa.** Nombre del congreso: SEC El Congreso de la Salud Cardiovascular. España 19/10/2019.

2.32. Título del trabajo: **Toma de decisiones en el paciente anciano con estenosis aórtica severa: variables asociadas a futilidad.** Nombre del congreso: SEC El Congreso de la Salud Cardiovascular. España 19/10/2019.

2.33. Título del trabajo: **Colaboración entre las áreas de gestión clínica del corazón y geriatría del área sanitaria IV: beneficios para el paciente y el sistema.** SESPA Jornada de Calidad y Gestión Clínica. España 08/10/2019.

2.34. Título del trabajo**: Estudio de potenciales biomarcadores de fragilidad en pacientes ancianos con estenosis aórtica severa.** Nombre del congreso: SEGG Congreso Nacional de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología**.** España 14/06/2019.

2.35. Título del trabajo: **Valoración de la *Essential Frailty Toolset* como herramienta de cribado de fragilidad en pacientes ancianos con estenosis aórtica severa.** Nombre del congreso: SEGG Congreso Nacional de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología España 14/06/2019.

2.36. Título del trabajo: ***Frailty assessment and its impact on treatment of elderly patients with Aortic Stenosis.*** Nombre del congreso: ICFSR International Conference on Frailty and Sarcopenia Research. Estados Unidos de América 20/02/2019.

2.37. Título del trabajo: ***Prevalence of frailty in elderly patients with Aortic Stenosis included in a Geriatric Assessment Program.*** Nombre del congreso: ICFSR International Conference on Frailty and Sarcopenia Research Estados Unidos de América 20/02/2019.

3. Rotación en Cardiogeriatría: Jewish General Hospital, McGill University:

Con el objetivo de potenciar la formación en cardiogeriatría y la investigación en fragilidad y enfermedad cardiovascular, se llevó a cabo una estancia en el Geriatric Cardiology Fellowship Program del Jewish General Hospital, McGill University.

CERTIFICATE
GERIATRIC CARDIOLOGY FELLOWSHIP PROGRAM
JEWISH GENERAL HOSPITAL, MCGILL UNIVERSITY

Pablo Solla Suárez successfully completed an elective in our geriatric cardiology program at McGill University (Montreal, Quebec, Canada) from August 15 to December 15, 2020.

For the research component, Pablo led two original research projects. The first project was a *post hoc* analysis from the FRAILTY-AVR study, in which he demonstrated the prognostic value of osteosarcopenia as measured on CT scans in older adults undergoing TAVR. The second project was an analysis from the Quebec COVID-19 Biobank, in which he demonstrated the prognostic value of sarcopenia and adiposity as measured on CT scans in patients with cardiopulmonary symptoms suspected of COVID-19. Through these projects, Pablo acquired skills in study design, data analysis, writing papers, supervising students, and specifically, in quantifying body composition on CT scans using the CoreSlicer platform.

For the clinical component, Pablo actively observed cardiology consultations in the emergency department and TAVR clinic, and participated in rounding in the cardiovascular intensive care unit and ward. His exposure emphasized the management of various forms of heart disease in older adults, through a comprehensive assessment and integration of their cardiovascular and geriatric domains. Pablo contributed to heart team discussions for complex cases, conveying the geriatric perspective to cardiologists and surgeons. Throughout, Pablo exhibited a high level of scientific curiosity, knowledge, compassion, and patient-centered thinking. It was truly a pleasure to have him among us.

Jonathan Afilalo, MD, MSc, FACC, FRCPC
Director, Geriatric Cardiology Fellowship Program,
Jewish General Hospital, McGill University

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. Envejecimiento.

En las últimas décadas, la esperanza de vida al nacer ha experimentado un incremento significativo. En los países occidentales, dicho aumento ha sido particularmente notable en el último siglo, impulsado por una serie de factores que incluyen avances en el ámbito médico y tecnológico, así como por la adopción de hábitos de vida más saludables. A esto se suman mejoras en las condiciones de vida y a nivel educativo, además de un mayor acceso de la población a los servicios de salud. Un aspecto fundamental en esta evolución ha sido el aumento en la expectativa de vida en las personas de mayor edad. La reducción sostenida en las tasas de mortalidad en estas etapas de la vida ha contribuido al crecimiento del número de personas mayores dentro de la población total, destacándose un porcentaje más alto de mujeres que alcanzan edades avanzadas (1).

España es uno de los países con mayor esperanza de vida del mundo. Las proyecciones de mortalidad nacional contemplan un horizonte temporal de 50 años, permitiendo estimar las esperanzas de vida tanto al nacer como a los 65 años. De acuerdo con estas estimaciones, para el año 2035 se espera que la esperanza de vida al nacer alcance los 83,2 años en los hombres y los 87,7 años en las mujeres, lo que representa un incremento de 2,8 y 1,8 años respectivamente en relación con los valores actuales (2). Se estima una continuación de esta tendencia, proyectándose para 2071 estos valores en 86,0 años para los hombres y en 90,0 años para las mujeres. En cuanto a la esperanza de vida a los 65 años, se prevé que en 2035 las mujeres que alcancen esa edad vivan en promedio 24,4 años más, y 20,9 años en el caso de los hombres (2). Estas cifras también se incrementan en las proyecciones para 2071, situándose en 26,3 años para las mujeres y 22,7 años para los hombres. Estos datos sugieren que los desafíos actuales asociados al envejecimiento progresivo de la población aumentarán en las próximas décadas y evidencian la necesidad de implementar estrategias que permitan atender sus necesidades y promover su calidad de vida asegurando la sostenibilidad del sistema de salud (3).

El envejecimiento es un proceso altamente complejo que conlleva consecuencias significativas en el organismo y a una pérdida progresiva de las funciones fisiológicas con la edad. Se considera un fenómeno biológico universal e inevitable que se caracteriza por una serie de cambios progresivos a nivel molecular, celular y funcional. Una característica fundamental del envejecimiento es su naturaleza heterogénea, ya que los cambios asociados

no son uniformes ni entre individuos ni dentro del mismo organismo, dado que la rapidez y magnitud de los efectos del envejecimiento varían ampliamente según las células, tejidos, órganos o sistemas afectados (4).

La intrínseca variabilidad asociada al envejecimiento dificulta la definición de un punto de inicio del mismo. Esto motiva el desarrollo de biomarcadores que permitan una valoración objetiva de la edad biológica, a través de la evaluación de la capacidad funcional y adaptativa del organismo, la cual está determinada por factores genéticos, ambientales y del estilo de vida. Conceptualmente es esencial su diferenciación de la edad cronológica, que simplemente indica los años transcurridos desde el nacimiento. La edad biológica nos permite evaluar mejor las necesidades de salud de cada individuo (5).

El concepto de resiliencia fisiológica se relaciona estrechamente con el envejecimiento y la edad biológica, refiriéndose a la capacidad de recuperación del organismo ante factores de estrés (6). Con la edad, esta resiliencia disminuye, mermando la capacidad de respuesta a estresores homeostáticos. Este declive en la resiliencia y la heterogeneidad de los cambios fisiológicos hacen que el envejecimiento sea un proceso complejo y variable, y explican por qué el deterioro no puede atribuirse a una única causa, sino a una serie de factores acumulativos y diferenciales (7). Se han propuesto múltiples teorías que intentan sentar las bases fisiológicas del envejecimiento y que buscan entender y desarrollar herramientas que puedan mejorar la calidad de vida en la vejez. Actualmente se tiende a una integración principalmente en teorías genéticas, de desgaste y/o de acumulación de desechos celulares (8,9). La biología celular y molecular desempeñan un papel esencial en la identificación de los fundamentos de los mecanismos que impulsan el deterioro fisiológico con el paso del tiempo y han dado lugar a diversos modelos explicativos que buscan entender con mayor precisión el proceso del envejecimiento (10).

El envejecimiento fisiológico es el resultado de alteraciones moleculares y celulares acumulativas que comprometen la homeostasis y la capacidad adaptativa del organismo frente a los estresores. Estas alteraciones han sido sistematizadas en el modelo de las "nueve marcas del envejecimiento", que incluye: inestabilidad genómica, acortamiento de telómeros, pérdida de proteostasis, disfunción mitocondrial, senescencia celular, desregulación epigenética, alteraciones en la percepción de nutrientes, agotamiento de células madre y comunicación intercelular alterada (11). A este modelo se han sumado, recientemente, tres nuevas marcas: macroautofagia, inflamación crónica y disbiosis, reflejando avances en la comprensión de los mecanismos subyacentes al envejecimiento (12). Estas marcas representan mecanismos moleculares y celulares interconectados, dentro de los cuales la

inmunosenescencia desempeña un papel clave al favorecer la inflamación crónica y la disfunción inmunológica. Asociada a la acumulación de células senescentes y la alteración de la respuesta inmune, incrementa la susceptibilidad a enfermedades infecciosas, cardiovasculares y neoplásicas. Como consecuencia, contribuye a un deterioro funcional progresivo, predisponiendo al desarrollo de enfermedades crónicas, discapacidad y pérdida de la homeostasis (13).

1.2. Fragilidad y continuo funcional. Atención sanitaria al paciente mayor.

El envejecimiento orgánico paulatino conlleva un impacto deletéreo en el funcionamiento de los sistemas fisiológicos, fundamentalmente el muscular, cardiovascular, respiratorio, nervioso y endocrino (14). Ello puede condicionar el desarrollo de enfermedades crónicas, su agudización, pérdida de funcionalidad y el desarrollo de discapacidad. Consecuentemente, estos factores impactan negativamente en la salud individual y aumentan la presión sobre los sistemas sanitarios y sus redes de apoyo. Entre los temas de mayor interés en investigación en geriatría se encuentran la relación entre longevidad y el “envejecimiento saludable”, ya que una mayor expectativa de vida no siempre implica una vida libre de discapacidad (15). Así, el estado funcional de un individuo constituye la principal medida de su situación de salud y su mantenimiento permite el desarrollo de un envejecimiento saludable. La pérdida de capacidad funcional viene, habitualmente, precedida por un estado de deterioro de la respuesta a las demandas del organismo, causado por una disminución de sus reservas funcionales (16). La discapacidad es uno de los principales factores de disminución de la calidad de vida en adultos mayores y el retraso en su aparición es uno de los principales objetivos de la geriatría actualmente. Esto pone de relieve la necesidad de estudiar los mecanismos moleculares y celulares que subyacen al envejecimiento, sus características epidemiológicas y vínculos con enfermedades crónicas (17).

La fragilidad es un estado que puede preceder varios años al desarrollo de incapacidad (18). El concepto de fragilidad ha evolucionado en los últimos años, aceptándose en la actualidad que la fragilidad es un síndrome biológico asociado a la edad del individuo y que se caracteriza por una disminución de su reserva energética y su resistencia al estrés (19, 20). Esto se debe a una reducción significativa de su capacidad fisiológica, que implica un aumento del riesgo de los individuos, de modo que ligeras afecciones puedan implicar fatales consecuencias (21). La base biológica del concepto de fragilidad va siendo cada vez más evidente a medida que se conocen los procesos que la inducen, proponiéndose la sarcopenia y el desequilibrio energético como los más importantes (22). De este modo, la fragilidad

representa un estado intermedio dentro de un continuo funcional que transita desde la robustez hasta la dependencia, caracterizado por la pérdida progresiva de la capacidad intrínseca del individuo con la edad y que se relaciona con un aumento de sus tasas de mortalidad y discapacidad (23).

El concepto de capacidad intrínseca establece un enfoque del envejecimiento saludable desde una perspectiva funcional y no centrada exclusivamente en las enfermedades (24). Este planteamiento persigue entender el envejecimiento como un proceso basado en la interacción entre las capacidades físicas y mentales del individuo y su entorno, resaltando la importancia de preservar estas capacidades para mantener el bienestar en la vejez (25). Así, se promueve un cambio hacia una medicina en la que el objetivo principal sea maximizar capacidades y prevenir el deterioro funcional, más allá de la simple identificación y manejo de patologías clínicas de forma aislada (26).

Fragilidad y la discapacidad son, por tanto, conceptos íntimamente relacionados, pero fundamentalmente distintos. Mientras que la discapacidad se refiere a la pérdida establecida de la funcionalidad, la fragilidad es un estado de vulnerabilidad fisiológica previo a esta situación de dependencia (27). La fragilidad puede ser abordada mediante intervenciones dirigidas, lo que permite, potencialmente, prevenir o retrasar la discapacidad y la convierte en un objetivo crucial en la promoción de un envejecimiento saludable (28). Por ello, se recomienda la realización de una evaluación multidimensional y detallada en las personas en las que se sospeche fragilidad, para identificar los factores precipitantes o exacerbantes y, consecuentemente, definir los objetivos para las intervenciones. Algunas de las intervenciones dirigidas a revertir la fragilidad más destacadas son el ejercicio físico, el abordaje nutricional, la valoración geriátrica integral y la eventual detección y optimización de enfermedades concomitantes (29).

1.3. Corazón y envejecimiento. Estenosis aórtica.

A nivel cardiovascular, el envejecimiento también conlleva una serie de cambios en la estructura y en la función cardiacas, lo que explica, en parte, la mayor prevalencia de cardiopatías en personas de edad avanzada (30). A nivel morfológico, se produce un engrosamiento de las paredes del ventrículo izquierdo y una reducción tanto en el número como en el tamaño de los miocitos. La formación de áreas de fibrosis, el incremento de colágeno intersticial y ocasionalmente el depósito de amiloide, conllevan a una pérdida gradual de la elasticidad del tejido cardiaco, cambios que se acompañan de una reducción

en el número de células del nodo sinusal y de una pérdida de receptores adrenérgicos (31). Además, se observa una tendencia a la calcificación progresiva valvular que se acompaña de una degeneración que afecta a los aparatos valvulares. A nivel de las arterias coronarias, con el envejecimiento también aumenta la rigidez y el compromiso luminal debido a la pérdida de tejido elástico, depósitos de calcio, lípidos y colesterol en la íntima, así como modificaciones en la disposición de las células endoteliales y en la media de los vasos (32). Asimismo, se produce un desequilibrio en las hormonas reguladoras cardiacas que afectan negativamente a la regulación cardiovascular. Finalmente, todas estas alteraciones acaban por producir cambios funcionales: un aumento de la poscarga y disminución de la precarga, con disminución de la diástole en la fase de llenado rápido; una disminución de la perfusión coronaria; una disminución de la diástole y una mayor dependencia auricular para el llenado ventricular; y una disminución de la frecuencia cardiaca máxima y del consumo máximo de oxígeno (33).

Los cambios cardiovasculares a nivel estructural y funcional del sistema cardiovascular asociados al envejecimiento, sumados a la tendencia de las personas mayores a enfermar de una forma atípica, implican una mayor complejidad de los procesos diagnóstico-terapéuticos y enfatizan la necesidad de una evaluación minuciosa y personalizada en a esta población particular (34). La estenosis aórtica es considerada la enfermedad valvular más prevalente en la población mayor de nuestro medio, con una prevalencia estimada entre el 2 % y el 4 % en mayores de 75 años y que puede alcanzar el 15 % en mayores de 85 años (35-37).

La estenosis aórtica es una enfermedad de los velos de la válvula aórtica, que genera una obstrucción a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo. La válvula aórtica normalmente está formada por tres velos flexibles que permiten la eyección de sangre desde el corazón durante la sístole y que previenen el reflujo de sangre hacia el ventrículo durante la diástole (38). El aumento progresivo de depósitos de calcio a nivel valvular constituye uno de los principales cambios morfofuncionales a nivel cardiaco asociados al envejecimiento; siendo el principal mecanismo fisiopatológico de la estenosis aórtica en personas mayores la calcificación degenerativa de la válvula (39). Este proceso comienza con cambios celulares, tales como la hipertrofia y muerte de cardiomiocitos, que conducen al remodelado del miocardio y, a largo plazo, al desarrollo de la estenosis. De este modo, en la estenosis aórtica los velos se fibrosan y calcifican, lo que genera un aumento de la rigidez de los mismos, condicionando un aumento de la resistencia al adecuado movimiento valvular (40).

Aunque clásicamente se ha atribuido la fisiopatología de la estenosis aórtica al estrés mecánico generado por el cierre repetido de la válvula aórtica, la evidencia más reciente postula una complejidad mucho mayor en su desarrollo. Su inicio está mediado por procesos inflamatorios y metabólicos que comparten similitudes con la aterosclerosis, mientras que su progresión está dominada por mecanismos autosostenidos de calcificación (41). Entre los principales factores de riesgo para el desarrollo de la estenosis aórtica destacan la morfología bicúspide de la válvula aórtica, la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión arterial, el tabaquismo, las concentraciones elevadas de lipoproteína(a), una partícula lipoproteica hereditaria que contribuye al riesgo de enfermedad cardiovascular, y comorbilidades como la enfermedad coronaria, la diabetes mellitus y la enfermedad renal crónica (41-43). La estenosis aórtica degenerativa es una enfermedad crónica y progresiva, que comienza con cambios celulares y un estado proinflamatorio local que preceden a la calcificación valvular, remodelado cardíaco y deterioro hemodinámico (44).

Atendiendo a su fisiopatología, el transcurso de la enfermedad se divide en dos fases principales: la fase de iniciación y la fase de propagación (45). En la primera, el daño endotelial facilita la infiltración de lipoproteínas oxidadas y células inflamatorias, lo que activa mediadores proinflamatorios responsables de iniciar la calcificación temprana. En la fase de propagación, la diferenciación osteogénica de las células intersticiales valvulares, inducida por mediadores inflamatorios, conlleva la producción de colágeno y proteínas óseas, seguidas por la formación progresiva de calcio. Este proceso establece un ciclo autosostenido de calcificación, lesión valvular, apoptosis y activación osteogénica, perpetuando la progresión de la enfermedad (46). Así, durante la progresión de la enfermedad, la válvula aórtica atraviesa distintas etapas a nivel estructural, desde un estado sano sin alteraciones funcionales, pasando por una válvula esclerosada caracterizada por engrosamiento focal y calcificación leve sin disfunción significativa, hasta una válvula estenosada, en la que la obstrucción al flujo sanguíneo progresa desde leve a moderada y finalmente a grave, con un impacto creciente en las manifestaciones clínicas y hemodinámicas (47).

Estas alteraciones estructurales y funcionales están estrechamente relacionadas con las fases clínicas de la estenosis aórtica, que abarcan desde la fase A, en la que los factores de riesgo están presentes pero la función valvular es normal, hasta la fase D, definida como una estenosis aórtica severa y sintomática. En la fase A, considerada de riesgo, los pacientes presentan factores predisponentes sin alteraciones funcionales valvulares. En la fase B, correspondiente a una estenosis aórtica leve o moderada, se observa una velocidad de flujo aórtico entre 2,0 y 3,9 m/s, mientras que la función sistólica del ventrículo izquierdo generalmente se encuentra preservada. En la fase C, que abarca la estenosis aórtica severa

asintomática, la obstrucción valvular se define por una velocidad del flujo aórtico ≥4 m/s o un gradiente medio ≥40 mmHg. Dentro de esta fase se distinguen los subgrupos C1, que corresponde a una estenosis aórtica muy severa con velocidades ≥5 m/s, y C2, que incluye a pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda inferior al 50%. Finalmente, la fase D, correspondiente a una estenosis aórtica severa sintomática, se clasifica en tres subgrupos: el D1, caracterizado por un gradiente alto con función ventricular normal; el D2, que presenta un gradiente bajo asociado a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; y el D3, con gradiente bajo, fracción de eyección normal y ventrículo izquierdo pequeño (43, 48).

La fase sintomática de la estenosis aórtica se desencadena cuando las alteraciones valvulares son lo suficientemente relevantes como para afectar el adecuado funcionamiento hemodinámico del corazón (49). Entonces, habitualmente los pacientes presentan disnea, síncope y/o angina, síntomas asociados con una menor supervivencia. Estos síntomas vienen condicionados por una pérdida de la capacidad para mantener el gasto cardiaco durante el esfuerzo (38, 43). La disfunción hemodinámica puede dar lugar a isquemia miocárdica (produciendo angina), a una disminución de la presión arterial (pudiendo llevar al síncope) y a disfunción ventricular con aumento de las presiones de llenado (causando congestión pulmonar y, consecuentemente, disnea) (50).

El diagnóstico de la estenosis aórtica puede ser complejo, dado que la clínica característica de la enfermedad suele presentarse en las fases más avanzadas (38). Asimismo, los síntomas típicos pueden ser atribuidos a otras patologías tanto cardiológicas, como no cardiológicas (como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la anemia), especialmente en pacientes mayores (51). Un soplo sistólico intenso irradiado a carótidas con disminución del segundo ruido cardiaco y una onda de pulso carotídeo retrasada y disminuida "*parvus et tardus*" son los hallazgos altamente específicos de esta enfermedad (52). Sin embargo, el examen físico presenta limitaciones importantes tanto en la detección como especialmente en la evaluación de la gravedad de la enfermedad (53).

La ecocardiografía transtorácica es una prueba diagnóstica que permite el diagnóstico y monitorización de la estenosis aórtica, ya que facilita una caracterización directa e inocua de la anatomía valvular, evaluar la hemodinámica y detectar otras alteraciones cardiológicas concomitantes, como la hipertrofia y la disfunción ventricular u otras valvulopatías asociadas (54). Así, la evaluación de la gravedad de la estenosis aórtica se realiza mediante ecocardiografía, analizando parámetros como la velocidad del flujo, los gradientes de presión o el área valvular aórtica, siendo estos valores altamente relevantes para el establecimiento de un plan terapéutico adecuado y en el seguimiento de los pacientes (55). Por otro lado, es

la herramienta recomendada, junto con la monitorización clínica, para el seguimiento de la valvulopatía, indicándose habitualmente repetir este estudio cada 3-5 años en estenosis aórtica leve, cada 1-2 años en moderada y cada 6-12 meses en la fase grave de la enfermedad (56).

En muchos casos, la estenosis aórtica se asocia a una serie de complicaciones que impactan en la evolución, empeorando el pronóstico. La insuficiencia cardiaca es una de las complicaciones más comunes y se desarrolla como resultado de la sobrecarga de presión crónica generada por la estenosis (48). Inicialmente, el corazón responde a esta sobrecarga mediante un proceso compensatorio de hipertrofia ventricular izquierda que, con el tiempo, se vuelve contraproducente promoviendo la insuficiencia cardiaca (57). La estenosis aórtica frecuentemente se asocia además con otras entidades cardiológicas que afectan negativamente a su evolución y pronóstico, como la amiloidosis cardiaca, la fibrilación auricular o la enfermedad coronaria (58).

En pacientes con estenosis aórtica grave, el inicio de la fase sintomática se asocia con mayor mortalidad y con un detrimento de la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Se estima una tasa de mortalidad anual del 25% tras el inicio de los síntomas, comparativamente superior a la de algunas enfermedades neoplásicas metastásicas (59). Así pues, cuando la estenosis aórtica es grave y sintomática, se considera una entidad de muy mal pronóstico si no se procede a un reemplazo valvular ya sea mediante una cirugía valvular aórtica o un reemplazo valvular transcatéter (60). Históricamente, el tratamiento de la estenosis aórtica grave sintomática consistía en el reemplazo valvular aórtico quirúrgico. El reemplazo valvular aórtico transcatéter es un procedimiento en el que una válvula patológica estenótica es sustituida mediante la utilización de una válvula expandible que se coloca mediante un catéter, generalmente a través de un abordaje transfemoral (61, 62). En sus inicios, el reemplazo valvular aórtico transcatéter se incorporó como una técnica para mejorar los resultados de salud de pacientes con estenosis aórtica grave con un riesgo muy elevado de complicaciones ante una cirugía cardiaca valvular (63, 64). El hecho de que un porcentaje elevado de pacientes evaluados para el reemplazo quirúrgico fuesen clasificados como de riesgo elevado o prohibitivo expandió la utilización de esta técnica en pacientes de edad avanzada. Los buenos resultados motivaron el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados, y hoy en día sabemos que, en casos seleccionados, el reemplazo transcatéter puede reducir la mortalidad en comparación con el tratamiento médico y puede llegar a ser incluso más eficiente que el reemplazo quirúrgico (65, 66).

Las guías de práctica clínica de la *American College of Cardiology* (ACC), la *American Heart Association* (AHA) y de la *European Society of Cardiology* (ESC) recomiendan el reemplazo valvular en pacientes con estenosis aórtica grave sintomática dada la alta letalidad de la enfermedad sin tratamiento (67). No obstante, existen situaciones en la que un abordaje no invasivo de la enfermedad puede ser más adecuado, como en pacientes que tengan una esperanza de vida reducida por otras causas (definida como inferior a un año) o bien en aquellos con una mala calidad de vida, que se espera que no mejoren tras el reemplazo valvular (56, 68, 69). El reemplazo de la válvula aórtica en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica severa está indicado en casos específicos, como cuando la fracción de eyección del ventrículo izquierdo es inferior al 50% o la velocidad aórtica alcanza o supera los 5 m/s, entre otros criterios establecidos (70). En ausencia de estas condiciones, las guías actuales recomiendan un manejo expectante, con un seguimiento clínico y ecocardiográfico estrecho cada 6 o 12 meses. Aunque este enfoque ha sido objeto de debate en investigaciones recientes, el reemplazo rutinario de la válvula aórtica en pacientes asintomáticos con estenosis aórtica grave no está recomendado, a la espera de los resultados de ensayos clínicos más amplios, actualmente, en curso (43).

Así, la decisión de realizar un tratamiento intervencionista de la estenosis aórtica (mediante reemplazo valvular) y la elección del abordaje (quirúrgico o vía transcatéter) debe realizarse de forma individualizada, atendiendo a las características y preferencias de cada paciente (69). Existen diversas herramientas cardiológicas que nos permiten estimar la mortalidad asociada al procedimiento. Las más utilizadas en este ámbito son el *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation-II* (EuroSCORE-II) y la *Society of Thoracic Surgeons Predicted Risk of Mortality* (STS-PROM) (71). La EuroSCORE-II tiene en cuenta factores tanto cardiacos como y generales del paciente (clase funcional de la NYHA, clase de angina CCS, función del ventrículo izquierdo, infarto reciente, hipertensión pulmonar, edad, sexo, función renal, movilidad, presencia de arteriopatía extracardiaca, cirugía cardiaca previa, enfermedad pulmonar crónica, diabetes insulinodependiente, endocarditis…), así como factores relacionados con propia intervención (urgencia, tipo, intervención sobre la aorta torácica) (72).

En los últimos años, y con el auge del reemplazo valvular aórtico transcatéter se han desarrollado herramientas específicas para este procedimiento, como el TAVI2-SCORe (73). Este modelo pronóstico incorpora variables como la edad igual o superior a 85 años, sexo femenino, infarto de miocardio reciente, fracción de eyección reducida, gradiente aórtico crítico, aorta en porcelana, anemia y enfermedad renal crónica avanzada. Diseñado para identificar pacientes con mayor riesgo de mortalidad o complicaciones, el TAVI2-SCORe facilita la toma de decisiones clínicas individualizadas en esta población de alto riesgo, integrando factores relacionados tanto con el paciente como con el propio procedimiento (74).

Sin embargo, y aunque estas escalas son de gran utilidad, se encuentran parcialmente limitadas al ser aplicadas en personas mayores ya que no contemplan otras entidades altamente relevantes y prevalentes en este grupo poblacional como son la fragilidad y las características especiales que adquiere la enfermedad en las personas mayores (75).

En la valoración del riesgo asociado al recambio valvular, por la complejidad del procedimiento y especialmente en aquellos pacientes considerados de riesgo potencial intermedio o elevado, se recomienda la valoración por parte de un equipo cardiológico valvular o *Heart Team* valvular (76). Debido a su uso estandarizado en la literatura científica y en documentos clínicos oficiales, el término se mantiene en inglés. Este equipo estará compuesto principalmente por cardiólogos y cirujanos cardiacos subespecializados en valvulopatías cardiacas, imagen cardiaca, y cardiología intervencionista. Dado que el reemplazo valvular se realiza frecuentemente en personas mayores (77) y que, por lo general, presentan otros condicionantes no cardiológicos que impactan en sus resultados, en los últimos años, sociedades científicas y organismos internacionales también recomiendan la incorporación de la geriatría a los *Heart Team* valvulares (78, 79).

La fragilidad puede condicionar un impacto negativo sobre los resultados de salud, específicamente en pacientes mayores con estenosis aórtica, aumentando las tasas de morbimortalidad y de reingreso hospitalario tras el recambio valvular (73). En este ámbito particular también existen múltiples propuestas para la valoración de la fragilidad que condicionan una falta de uniformidad en los registros y cifras de prevalencia dispares. Así, en función del instrumento de evaluación empleado, se hayan descrito tasas de prevalencia de fragilidad que varían del 24% al 68% (80). Esta disparidad de resultados ha llevado a diversos autores a analizar la utilidad de los distintos instrumentos de detección de fragilidad en pacientes mayores sometidos a recambio valvular aórtico, demostrando que la *Short Physical Performance Battery* y la *Essential Frailty Toolset* muestran una correlación significativa con mortalidad y deterioro funcional (81).

El papel de la geriatría en los equipos multidisciplinares cardiológicos en el manejo de la estenosis aórtica grave está cada vez más reconocido debido a las características únicas de los pacientes mayores sometidos a reemplazo valvular (82). La geriatría aporta un enfoque integral y personalizado que complementa la perspectiva cardiológica, optimizando el tratamiento. En este contexto, se recomienda una evaluación sistemática de estos pacientes a través de la valoración geriátrica integral, que incluya el análisis de su capacidad funcional, la existencia de fragilidad, comorbilidades y otros factores, que permitan el desarrollo de intervenciones dirigidas a la optimización de los déficits objetivados (83). En este escenario

clínico, la valoración geriátrica integral permitiría cuantificar las necesidades, capacidades y problemas del individuo, ayudando en la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en el manejo de la valvulopatía (84).

1.4. Valoración Geriátrica Integral.

La valoración geriátrica integral es un proceso diagnóstico multidimensional y estructurado que permite identificar, analizar y abordar los problemas clínicos, funcionales, mentales, sociales y nutricionales de las personas mayores (85). Su objetivo principal es diseñar un plan de cuidados individualizado, progresivo, continuo y coordinado, dirigido a prevenir complicaciones, evitar el desarrollo de discapacidad y maximizar la calidad de vida. Este enfoque integral es fundamental para atender la complejidad de este grupo poblacional y optimizar la utilización de los recursos sanitarios. La eficacia de la valoración geriátrica integral ha sido ampliamente documentada, demostrando beneficios como la detección de enfermedades no diagnosticadas, discapacidades tratables y síndromes geriátricos (86). Además, facilita la identificación de poblaciones en riesgo de deterioro cognitivo y funcional, problemas socioeconómicos y la predicción del riesgo de institucionalización. Estos beneficios permiten establecer objetivos terapéuticos específicos y tomar decisiones adaptadas a la situación funcional y mental del paciente (87). Asimismo, la valoración geriátrica integral posibilita la evaluación y la monitorización de los cambios asociados a las intervenciones realizadas, con un impacto positivo reconocido en la evolución funcional, la reducción de complicaciones y la disminución de la mortalidad (88).

La valoración geriátrica integral abarca múltiples dimensiones interrelacionadas que conforman un abordaje global, en el que la alteración o deterioro de una de ellas impacta consecuentemente en las demás. Entre estos dominios, podemos considerar como fundamentales el clínico y el funcional, ya que su evaluación constituye la base para comprender el estado global de la persona mayor y orientar intervenciones personalizadas (89). La valoración funcional, considerada el núcleo de la valoración geriátrica integral, evalúa la capacidad del paciente para realizar actividades de autocuidado y mantener su independencia (16).

La valoración clínica se centra en el análisis de enfermedades y tratamientos mediante anamnesis detallada, exploración física completa y pruebas complementarias ajustadas a la situación del paciente (90). En el paciente de edad avanzada suelen coexistir múltiples patologías que determinan una mayor prevalencia de polifarmacia y complicaciones, además

de enfermar de un modo atípico, lo que puede también dificultar el diagnóstico al coexistir varias enfermedades que se manifiesten con un mismo síntoma (91). La presencia de comorbilidad se asocia a mayor mortalidad y deterioro de la calidad de vida en el paciente mayor, considerándose un factor de mal pronóstico (92). Todo ello implica una gran complejidad en su manejo y en la toma de decisiones, de modo que las prescripciones deben de valorarse de una forma individualizada y periódica, teniendo en cuenta la clínica, la funcionalidad, la expectativa de vida y los potenciales efectos adversos inherentes a las mismas (93).

Las esferas mental, nutricional y social son también dominios relevantes de la valoración geriátrica integral, ya que impactan significativamente en los resultados de salud de esta población. La valoración mental se orienta a la detección de alteraciones cognitivas, conductuales y afectivas, de especial importancia debido a la alta prevalencia de deterioro cognitivo y trastornos del estado de ánimo en estos pacientes (94, 95). Por otro lado, la valoración nutricional estudia el estado nutricional del paciente, identificando situaciones de riesgo de malnutrición o malnutrición establecida (96). Por último, la valoración social analiza la relación del paciente con su entorno, incluyendo su situación económica, adaptación de su vivienda, redes de apoyo e integración comunitaria (97). Pese al gran impacto pronóstico y a la elevada prevalencia de alteraciones en estos dominios, su valoración de forma sistemática es infrecuente en la práctica cardiológica habitual, lo que conforma una importante ventana de intervención en estos pacientes (98).

La implementación de estrategias de intervención dirigidas a estos dominios contribuye a prolongar la supervivencia, reducir la estancia hospitalaria, disminuir el número de consultas y reingresos, optimizar el uso de fármacos y minimizar las prescripciones inadecuadas y la iatrogenia, facilitando una mejor ubicación del paciente y una gestión más eficiente de los recursos sanitarios (99).

1.5. Sustratos fisiopatológicos de fragilidad.

En este contexto, la fragilidad se ha consolidado como una entidad clínica de relevancia en la población mayor, particularmente en pacientes con enfermedades cardiovasculares como la estenosis aórtica grave. Esta condición, caracterizada por una reducción en la reserva fisiológica y la capacidad de respuesta al estrés, se asocia a peores resultados de salud, incluyendo un incremento en la mortalidad, la dependencia funcional y las tasas de reingreso hospitalario (100). Además, existen situaciones de fragilidad potencialmente reversibles, lo

que, sumado a la magnitud de sus implicaciones, la convierte en un objetivo asistencial estratégico (101).

Para maximizar los beneficios de intervenciones dirigidas a revertir fragilidad, se aboga por un enfoque personalizado, multidisciplinar e integral que implique la colaboración de geriatras, cardiólogos, y otros especialistas, asegurando que las intervenciones sean adaptadas a las capacidades y limitaciones específicas de cada paciente (102). Sin embargo, a pesar de los avances en su conceptualización y en las metodologías para la evaluación de fragilidad, todavía existe una importante falta de consenso en las definiciones operativas y escasez de estudios clínicos que validen la efectividad de las intervenciones en diferentes contextos clínicos, lo que limita su integración generalizada en la práctica asistencial (103). Por ello, se defiende la necesidad de ampliar el conocimiento en este campo, mediante proyectos de investigación que permitan mejorar su detección, el abordaje y la formación de especialistas clínicos en diversos entornos con vistas a desarrollar un modelo de atención integral que contemple a todos los niveles asistenciales (21).

En este sentido, una de las áreas con mayor potencial de desarrollo científico incluye el estudio de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la fragilidad. Conocer en mayor profundidad estos procesos, específicamente en pacientes con estenosis aórtica, no solo ofrecería una comprensión más amplia de esta entidad, sino que también podría sentar las bases de la detección de dianas terapéuticas relevantes en este subgrupo poblacional concreto. Este entendimiento pasa por la profundización en el estudio de los principales procesos implicados en el desarrollo de la fragilidad como son la sarcopenia, la inflamación crónica y el sistema de la vitamina D y el metabolismo del calcio (104-106).

1.5.1. Sarcopenia.

Uno de los principales sustratos fisiopatológicos de la fragilidad es la sarcopenia, un síndrome caracterizado por un descenso multifactorial en la función muscular, que incrementa el riesgo de resultados adversos en salud de los individuos que la padecen (107, 108). Específicamente en pacientes con estenosis aórtica sometidos a reemplazo valvular, la sarcopenia también se ha asociado con mayores tasas de mortalidad y complicaciones de salud (109).

La identificación precoz de la sarcopenia es esencial, y para ello se recomienda el cribado con herramientas como el SARC-F, un cuestionario breve que evalúa la fuerza, la ayuda para caminar, la capacidad de levantarse de una silla, subir escaleras y las caídas (110). Aunque

es práctico y de fácil aplicación, el SARC-F presenta ciertas limitaciones, como su baja sensibilidad, su dependencia de la autopercepción del paciente y la falta de medición directa de la masa muscular, lo que puede llevar a una infradetección de casos en fases iniciales (111). Para el diagnóstico en firme de la sarcopenia, se requiere determinar una disminución en la fuerza muscular, indicativa de sarcopenia probable, junto con una reducción en la masa o calidad muscular, que confirmaría el diagnóstico (112) (Tabla 1). En la práctica clínica habitual, la mayor limitación para el diagnóstico de sarcopenia generalmente se encuentra en la determinación de la cantidad y/o calidad de la masa muscular, al requerir técnicas con baja disponibilidad y consumidoras de gran cantidad de tiempo y recursos. Por ello, y a pesar de su relevancia clínica, por lo general, la detección de la sarcopenia sigue estando limitada, existiendo actualmente un infradiagnóstico de la enfermedad (113). La ecografía muscular es una herramienta inocua, con una rápida curva de aprendizaje y con una accesibilidad cada vez mayor, por lo que podría suponer un punto de inflexión en el infradiagnóstico de sarcopenia al facilitar su identificación temprana en la práctica clínica (114).

Criterios	Implicaciones	Métodos
Ítem 1: Fuerza muscular disminuida	Sarcopenia probable -evaluar ítem 2-	Fuerza de prensión
Ítem 2: Cantidad / calidad muscular disminuida	Sarcopenia confirmada	Resonancia magnética, tomografía computarizada, ecografía…

Tabla 1: Criterios del *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2) para el diagnóstico de sarcopenia.

La sarcopenia rara vez sucede de forma aislada en personas mayores. Con frecuencia, coexiste con una disminución en la estructura y metabolismo óseos (115). Tradicionalmente, estos procesos, que comparten factores predisponentes comunes, se han estudiado de forma independiente. Sin embargo, cada vez es más evidente la existencia de una relación intrínseca entre hueso y músculo, mediada por mecanismos endocrinos, paracrinos y mecánicos (116). Por este motivo, se ha propuesto un enfoque diagnóstico único para pacientes que presentan ambas condiciones, denominándose actualmente osteosarcopenia (117). Esta entidad clínica no solo unifica ambas patologías, sino que permite abordar de manera integral los riesgos asociados a su coexistencia. Así, la osteosarcopenia, definida como la coexistencia de baja densidad ósea (osteopenia u osteoporosis) y sarcopenia,

amplifica significativamente los riesgos de caídas, discapacidad, hospitalización y mortalidad en comparación con cada condición por separado (118).

Los procesos moleculares involucrados, principalmente, en el desarrollo de sarcopenia son el aumento del estrés oxidativo y la inflamación subsecuente (119, 120). La inflamación crónica o *inflammaging*, cuando se encuentra asociada al envejecimiento, a través de un complejo entramado de mecanismos fisiopatológicos compartidos con la sarcopenia, contribuye a la progresión de ambas condiciones y a un impacto nocivo a nivel sistémico (121). Este estado inflamatorio de bajo grado, característico del envejecimiento, genera un entorno inflamatorio sostenido en el que las citocinas proinflamatorias desempeñan un papel central (122). Estas moléculas no solo promueven el catabolismo proteico en el músculo esquelético, sino que también afectan negativamente el metabolismo óseo, de modo que exacerba el riesgo de osteosarcopenia (123, 124).

1.5.2. Inflamación crónica.

El estrés oxidativo surge del desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno y la capacidad antioxidante del organismo. Las especies reactivas de oxígeno, generadas predominantemente en las mitocondrias durante el metabolismo energético, dañan macromoléculas esenciales como el ADN, las proteínas y los lípidos, comprometiendo la integridad celular y funcional (125, 126). Este daño acumulativo favorece procesos como la apoptosis y la senescencia celular, contribuyendo a una disminución de la funcionalidad tisular. Además, las especies reactivas de oxígeno activan vías inflamatorias al inducir factores de transcripción que aumentan la producción de citoquinas proinflamatorias, reforzando así la conexión bidireccional entre el estrés oxidativo y la inflamación crónica (127).

La inflamación crónica emerge de una red de mecanismos interrelacionados, entre los que destaca la acumulación de células senescentes. Estas células adoptan un fenotipo secretor asociado a la liberación de citoquinas proinflamatorias, proteasas y otros mediadores que alteran el microambiente tisular, perpetuando un estado inflamatorio sostenido (128). La perpetuación de un entorno inflamatorio no solamente compromete la capacidad regenerativa de los tejidos, sino que también favorece el reclutamiento de células inmunitarias disfuncionales, estableciendo un círculo vicioso de inflamación que reduce la capacidad de los órganos para mantener la homeostasis, haciéndolos más vulnerables frente a diversos estresores (129).

La interacción entre la inflamación crónica y el estrés oxidativo constituye un eje central en el envejecimiento patológico (130). Su sinergia contribuye al desarrollo de enfermedades crónicas, al deterioro funcional progresivo y a la pérdida de homeostasis, estableciendo un estado de vulnerabilidad subyacente a la aparición de fragilidad. Este ciclo deletéreo resalta su importancia como elementos centrales en la fisiopatología del envejecimiento y en los procesos que conducen a la discapacidad y la fragilidad en edades avanzadas (131).

La inflamación crónica resultante ha sido identificada como una de las principales vías fisiopatológicas compartidas tanto por la fragilidad como por la estenosis aórtica grave (132). La Interleucina-6 y el índice de inflamación-inmunidad sistémica (*systemic immune-inflammation index*) son biomarcadores de inflamación sistémica destacados (133, 134), que además han sido identificados como potenciales predictores pronósticos en pacientes cardiovasculares (135, 136). Específicamente, la inflamación mediada por la Interleucina-6 ha sido implicada en los mecanismos de calcificación aórtica y en el desarrollo de la propia estenosis valvular aórtica (41, 137).

1.5.3. Metabolismo del calcio y vitamina D.

De forma similar a lo expuesto previamente, las alteraciones del metabolismo del calcio también se incluyen dentro de los mecanismos fisiopatológicos asociados a fragilidad, a la vez que se encuentran involucrados en el desarrollo y progresión de la estenosis aórtica (138, 139). Entre los principales protagonistas en la regulación del metabolismo cálcico destacan la vitamina D y la hormona paratiroidea (140).

La vitamina D o calciferol es un grupo de compuestos liposolubles que comparten una estructura basada en un esqueleto de colesterol de cuatro anillos (141). En su forma inicial, la vitamina D adquirida a través de la dieta o sintetizada en la piel carece de actividad biológica y requiere su transformación en metabolitos activos mediante procesos enzimáticos hepáticos y renales (142). Tras su absorción o síntesis, la vitamina D circula hacia el hígado asociada a la proteína transportadora de vitamina D, interaccionando con quilomicrones y lipoproteínas. Allí, junto con la vitamina D3 (o colecalciferol) sintetizada de manera endógena, es procesada por la enzima hepática 25-hidroxilasa, dando origen a la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D o calcidiol) (143). Posteriormente, los metabolitos 25-hidroxilados, generados en el hígado, ingresan a la circulación unidos a la proteína transportadora de vitamina D, que presenta un único sitio de unión para la vitamina D y sus derivados. En los túbulos renales, el complejo 25(OH)D-proteína transportadora penetra en las células mediante un proceso de endocitosis mediada por receptor. Una vez en el interior

celular, la 25(OH)D se libera de su proteína transportadora y es sometida a reacciones adicionales de hidroxilación por dos enzimas específicas presentes en las células tubulares: la 1-alfa-hidroxilasa y la 24-alfa-hidroxilasa. Las reacciones enzimáticas en el riñón permiten la formación de dos metabolitos diferentes de la vitamina D: 1,25-dihidroxivitamina D (o calcitriol), la forma biológicamente más activa, o 24,25-dihidroxivitamina D, un metabolito inactivo. La producción de uno u otro depende principalmente de las necesidades fisiológicas del organismo (144).

La hormona paratiroidea, también denominada parathormona o PTH, es, junto con el calcitriol, uno de los principales reguladores de la homeostasis del calcio (145). Esta hormona desempeña un papel fundamental en el control inmediato de la concentración sérica de calcio ionizado, manteniéndola dentro de límites estrechos mediante la estimulación de la reabsorción tubular renal de calcio y la resorción ósea. A largo plazo, la hormona paratiroidea promueve la conversión de calcidiol (25-hidroxivitamina D) en calcitriol en las células tubulares renales, lo que facilita una mayor absorción intestinal de calcio y estimula el recambio óseo (146, 147). El calcitriol, además de sus efectos calcemiantes, ejerce un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la parathormona, regulando su síntesis y la proliferación de las células paratiroideas. En condiciones de hipocalcemia o hipofosfatemia, la hormona paratiroidea estimula la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa renal, aumentando la producción de 1,25-dihidroxivitamina D para restaurar el equilibrio mineral. Por el contrario, en situaciones de hipercalcemia o hiperfosfatemia, la activación de la 24-alfa-hidroxilasa limita la síntesis de calcitriol y modula la homeostasis del calcio (148, 149). El metabolismo del calcio integra, por tanto, un proceso altamente complejo, regulado por una intrincada interacción entre hormonas, enzimas y órganos diana, cuyo equilibrio es esencial para la homeostasis mineral y sistémica.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

La valoración especializada de la función y, más específicamente, la fragilidad, se ha consolidado como un factor clave en la evolución clínica de los pacientes mayores con estenosis aórtica grave sintomática, influyendo tanto en la toma de decisiones terapéuticas como en los resultados de salud tras el reemplazo valvular aórtico.

A pesar de su reconocimiento creciente, persiste una importante heterogeneidad en los criterios utilizados para su identificación, lo que limita su detección sistemática en la práctica clínica y dificulta la estratificación precisa del riesgo en esta población. Esta falta de consenso resalta la necesidad de biomarcadores objetivos que permitan caracterizar la fragilidad con mayor precisión, facilitando su integración en la evaluación previa al procedimiento y en la planificación de intervenciones dirigidas a revertirla.

En base a ello, nos hemos planteado como Objetivo General de esta tesis:

> Analizar los tres sustratos fisiopatológicos más relevantes de fragilidad a valorar ante un potencial reemplazo valvular aórtico en pacientes mayores con estenosis aórtica grave: sarcopenia, inflamación sistémica y vitamina D.

Para la consecución de este Objetivo General en un marco adecuado de estudio, nos hemos planteado los siguientes Objetivos Específicos:

1- Analizar la prevalencia de fragilidad de una cohorte de pacientes mayores con estenosis aórtica grave sintomática.
2- Determinar el impacto de la fragilidad en los resultados de salud de pacientes mayores con estenosis aórtica grave sintomática.
3- Estudiar el rol de sarcopenia, inflamación sistémica y vitamina D, como sustratos fisiopatológicos conocidos de fragilidad, específicamente en pacientes mayores con estenosis aórtica grave sintomática.

RESULTADOS

RESULTADOS

Esta tesis doctoral se ha desarrollado en formato de compendio de artículos, por lo que la metodología y los resultados se presentan dentro de los estudios previamente publicados. A continuación, se incluyen los artículos originales, en los que se expone el desarrollo metodológico y los hallazgos obtenidos.

3.1. Frailty Assessment in a Cohort of Elderly Patients with Severe Symptomatic Aortic Stenosis: Insights from the FRailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis (FRESAS) Registry.

Artículo 1: **Solla-Suárez P**, Avanzas P, Pascual I, et al. Frailty Assessment in a Cohort of Elderly Patients with Severe Symptomatic Aortic Stenosis: Insights from the FRailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis (FRESAS) Registry. *J Clin Med*. 2021;10(11):2345. Published 2021 May 27. doi:10.3390/jcm10112345

Resumen en castellano:

- Antecedentes. La evaluación precisa del grado de fragilidad es un componente fundamental de la valoración geriátrica integral, ya que permite evitar terapias potencialmente fútiles. Nuestro objetivo principal fue determinar la prevalencia de fragilidad en una consulta específica de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico.
- Métodos. Entre mayo de 2018 y febrero de 2020, se evaluaron todos los pacientes consecutivos de ≥75 años con estenosis aórtica grave sintomática sometidos a reemplazo valvular en el Principado de Asturias (norte de España).
- Resultados. Se incluyeron un total de 286 pacientes. La edad media fue de 84 ± 4,01 años y 175 (61,2%) eran mujeres. La puntuación media en la *Short Physical Performance Battery* fue de 8,5 ± 2,4, y la prevalencia de fragilidad fue del 19,6% (56 pacientes). En el análisis multivariable, la edad, el índice de Barthel y la fibrilación auricular fueron predictores independientes de fragilidad.
- Conclusiones. La prevalencia de fragilidad en nuestra cohorte de pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico, evaluada mediante un protocolo estandarizado, fue del 19,6%.

Journal Citation Reports (2023):

· Factor de impacto (FI): 3.0.

· Cuartil (Q): Q1.

· Ranking revista (*category - medicine, general & internal*): 59/329.

Journal of
Clinical Medicine

MDPI

Article

Frailty Assessment in a Cohort of Elderly Patients with Severe Symptomatic Aortic Stenosis: Insights from the FRailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis (FRESAS) Registry

Pablo Solla-Suárez [1,2,†], Pablo Avanzas [2,3,4,†], Isaac Pascual [2,3,5,*], Manuel Bermúdez-Menéndez De La Granda [1,2], Marcel Almendarez [2,3], Jose M. Arche-Coto [1,2], Daniel Hernández-Vaquero [2,3], Rebeca Lorca [2,3], Eva López-Álvarez [1,2], Rut Álvarez-Velasco [2,3], Carmen Moreno-Planillo [1], César Morís de la Tassa [2,3,4] and José Gutiérrez-Rodríguez [2,3]

[1] Área de Gestión Clínica de Geriatría, Hospital Monte Naranco, 33011 Oviedo, Spain; pasosu@gmail.com (P.S.-S.); manuelbermudezmg@hotmail.com (M.B.-M.D.L.G.); jmarche74@hotmail.com (J.M.A.-C.); evam.lopez@sespa.es (E.L.-Á.); mcarmen.moreno@sespa.es (C.M.-P.)
[2] Instituto de Investigación Sanitaria del Principado de Asturias, 33011 Oviedo, Spain; avanzas@gmail.com (P.A.); marcel.almendarez@gmail.com (M.A.); dhvaquero@gmail.com (D.H.-V.); lorcarebeca@gmail.com (R.L.); rutalvarez3@gmail.com (R.Á.-V.); cesarmoris@gmail.com (C.M.d.l.T.); pepe.gutierrez@telefonica.net (J.G.-R.)
[3] Área de Gestión Clínica del Corazón, Hospital Universitario Central de Asturias, 33011 Oviedo, Spain
[4] Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, 33011 Oviedo, Spain
[5] Departamento de Biología Funcional, Universidad de Oviedo, 33011 Oviedo, Spain
* Correspondence: ipascua@live.com
† Both authors shared equal contribution for the first authorship.

Abstract: Background: Precise evaluation of the degree of frailty is a fundamental part of the global geriatric assessment that helps to avoid therapies that could be futile. Our main objective was to determine the prevalence of frailty in a specific consult of patients undergoing aortic valve replacement. Methods: From May 2018 to February 2020, all consecutive patients ≥75 years old, with severe symptomatic aortic stenosis, undergoing valve replacement in the Principality of Asturias (Northern Spain) were evaluated. Results: A total of 286 patients were assessed. The mean age was 84 ± 4.01 years old; 175 (61.2%) were female. The short performance physical battery score was 8.5 ± 2.4 and the prevalence of frailty was 19.6% (56 patients). In the multivariable analysis, age, Barthel index and atrial fibrillation were independent predictors of frailty. Conclusions: The prevalence of frailty in our sample patients undergoing aortic valve replacement, evaluated by a standardized protocol, was 19.6%.

Keywords: transcatheter aortic valve replacement (TAVI); Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVR); frailty; aortic stenosis

check for updates

Citation: Solla-Suárez, P.; Avanzas, P.; Pascual, I.; Bermúdez-Menéndez De La Granda, M.; Almendarez, M.; Arche-Coto, J.M.; Hernández-Vaquero, D.; Lorca, R.; López-Álvarez, E.; Álvarez-Velasco, R.; et al. Frailty Assessment in a Cohort of Elderly Patients with Severe Symptomatic Aortic Stenosis: Insights from the FRailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis (FRESAS) Registry. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2345. https://doi.org/10.3390/jcm10112345

Academic Editor: Nandu Goswami

Received: 8 April 2021
Accepted: 25 May 2021
Published: 27 May 2021

1. Introduction

Frailty in elderly patients with severe aortic stenosis (AS) undergoing surgical or transcatheter aortic valve replacement (AVR) is an important prognostic factor. However, it has not been included in the usual risk score assessment scales to date [1,2]. Precise evaluation of the degree of frailty in AS patients is crucial as a fundamental part of the global geriatric assessment. It would help select the best intervention modality and identify cases in which an invasive treatment could be futile [3,4].

The evaluation of frailty could identify patients at risk of developing delirium, falls, or deconditioning during hospitalization. This evaluation is essential to select an adequate treatment and improve outcomes, such as length of stay, readmissions, functional deterioration and death in elderly patients with severe AS [5,6]. However, it is not always possible due to the different criteria, a lack of uniformity and the significant variability

observed in previous studies regarding frailty assessment. Several scales, such as the "Short Performance Physical Battery" (SPPB), have correlated with the mortality risk and the functional deterioration of patients undergoing AVR. However, there is no consensus on the best way to assess frailty and even the risk factors to include in its definition remain controversial [7]. There are multiple proposals for frailty evaluation. In the present study, we assessed frailty with the widely recognized and internationally accepted SPPB scale. Previous studies regarding valvular intervention have shown that the SPPB scale can predict clinical outcomes after valve intervention [8–15].

The FRESAS study's objective was to determine the actual prevalence in real clinical practice of frailty in patients ≥75 years old with severe symptomatic AS undergoing surgical or transcatheter AVR. We implemented a specific protocol, and all the characteristics of frailty were analyzed.

2. Materials and Methods

2.1. Study Population and Design

The (Frailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis) FRESAS is an observational, longitudinal and prospective study. From May 2018–February 2020, patients ≥75 years with severe symptomatic AS undergoing AVR were included for analyses. The area of reference was the Principality of Asturias region (Northern Spain). A cut-off point of patients over 75 years was established based on the lower prevalence of frailty reported in younger subjects. From the 312 initial patients, 26 subjects were excluded from the study (9 patients rejected intervention, 9 patients underwent emergent aortic valve treatment before frailty evaluation and 8 patients died before frailty assessment).

All the included patients were diagnosed with severe symptomatic AS with indication for intervention according to the current clinical guidelines. They were all evaluated by a "heart team" to estimate the surgical risk and perform a global geriatric assessment. All participants signed the informed consent and the local ethics committee approved the study (Reference number 281/19). Patients <75 years or unable to sign the informed consent were excluded from the study.

According to the SPPB evaluation, we divided the patients into two groups: group A (frail, with an SPPB score of 6 or less) and group B (not frail, SPPB >6).

2.2. Evaluation Protocol

All participants were discussed in a heart team meeting. Heart team participants included an interventional cardiologist, an expert in cardiac imaging, a cardiac surgeon, and a geriatrician using the geriatric evaluation information and all their baseline characteristics. We took advantage of the studied region's geographical and sanitary organization (reference population of one million habitants and one center that provides invasive treatment for AS). Therefore, all the patients with severe symptomatic AS were evaluated by the same heart team, minimizing patient loss and granting a uniform evaluation. All patients ≥75 years that were candidates for AVR in our center were referred for specific frailty assessment.

Our protocol included evaluating each subject by a nurse trained in geriatric evaluation with a dedicated scale to allow a prospective assessment of the different aspects that encompass frailty in an outpatient-based consult before any intervention modality was decided. The same person evaluated all the patients. Patients were given a phone number to notify of changes in their functional status.

The evaluating nurse acquired data from the clinical history and the other variables required to complete our protocol in the same visit. The following variables were recollected during the evaluation:

- Demographics: age and sex
- Clinical: most prevalent diseases, such as arterial hypertension (HT), diabetes mellitus (DM), dyslipidemia, atrial fibrillation (AF), acute coronary syndrome (ACS), heart failure (HF), chronic pulmonary obstructive disease (COPD), pulmonary hyperten-

sion (PH), peripheral vascular disease (PVD), previous cardiac surgery, stroke, mild cognitive impairment or dementia, thyroid pathology, chronic kidney disease (CKD), anemia and depression. Comorbidity was evaluated with the short-form Charlson index (Comorbidity was considered with a $\geq$2 score).
- Cardiological: intervention risk assessment with EuroSCORE-II and echocardiographic data: left ventricle ejection fraction (LVEF), aortic valve area (AVA), mean and peak aortic gradient.
- Blood workup: hemoglobin, albumin, creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR), folic acid, thyroid-stimulating hormone (TSH) and vitamin D (25OH-D3)
- Nutritional: "Mini Nutritional Assessment Short Form" (MNA) score.
- Functional: functional status of the basic activities of daily living (BADL) were determined with the Barthel index that includes 10 items in its evaluation (Transfer, bowel, bladder, mobility, grooming, dressing, toilet use, stairs, feeding and bathing)and instrumental activities of daily living (IADL) with the Lawton index (differentiating maximum punctuation of 8 in women and 5 in men).
- Cognitive and affective: "Minimental State Examination" (MMSE) and the "Geriatric Depression Scale of Yesavage" in its 15-item version.
- Frailty assessment through the "Short Performance Physical Battery".

2.3. SPPB

SPPB is one of the most precise scales to evaluate frailty with a substantial predictive capacity to identify a patient's dependence degree, risk of institutionalization, rehospitalization, and mortality [16–18]. Furthermore, it has shown a significant correlation between the risk of mortality and functional deterioration in patients undergoing TAVR. [11–15]. This scale considers 3 items: equilibrium, walking speed and the ability to stand from a chair 5 times [19]. According to the SPPB scale, patients are classified as frail (0–6 points), prefrail [9–11] or robust (10–12 points) [20,21]. We divided the patients into two groups: group A (frail, SPPB 0–6) and group B (not frail, SPPB > 6).

2.4. Statistical Analysis

Normality was assessed with the Kolmogorov–Smirnov (KS) test; the significance value for the KS normality test was established <0.05 for the studied variables. Quantitative continuous variables are compared using Student's T-test or Mann–Whitney's U-test and proportions with chi-square. Statistically significant differences were considered with a p-value <0.05.

We performed a multivariable analysis to identify variables that could predict the study's primary objective (presence of frailty) with linear regression, including variables associated with frailty with p <0.1. Statistical goodness was assessed with the Hosmer–Lemeshow test with p = 0.79 (significant p >0.05). Data were analyzed using SPSS version 25 (Chicago, IL, USA). Linear regression was performed considering SPPB as a continuous variable instead of dichotomic (frail and non-frail). The variables that predicted the SPPB score in the univariable analysis with p <0.1 using the backward stepwise method were included to perform a multivariable linear regression.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics

A total of 286 patients were evaluated and included for analysis. From the total patients, 72 (25.2%) were referred for surgical AVR and 179 (62.6%) for TAVR. In 35 (12.2%) patients, any intervention was deemed futile and conservative medical treatment was established. Baseline characteristics are shown in Table 1. The mean age was 84 $\pm$ 4 years old, from which 49.3% were >85 years old. There were 175 (61.2%) females. Regarding the cardiovascular risk factors, 221 (77.3%) patients had arterial hypertension, 156 (54.6%) presented dyslipidemia and 71 (24.8%) patients were suffering from type 2 diabetes mellitus.

Table 1. Baseline characteristics of the patients included in the study.

	Total (n = 286)	Non-Frail (n = 230)	Frail (n = 56)	p Value
Demographic				
Age (years)	84 ± 4	3.7 ± 3.9	85.3 ± 4.31	0.007
Sex (Female), n (%).	175 (61.2)	136 (59.1)	39 (69.6)	0.148
Clinical				
Hypertension, n (%).	221 (77.3)	174 (75.7)	47 (83.9)	0.185
Dyslipidemia, n (%).	156 (54.5)	131 (57.0)	25 (44.6)	0.097
Atrial fibrillation, n (%).	95 (33.2)	65 (28.3)	30 (53.6)	0.000
Heart failure, n (%).	87 (30.4)	58 (25.2)	29 (51.8)	0.000
Pulmonary hypertension, n (%).	83 (29.2)	65 (28.5)	18 (32.1)	0.592
Diabetes mellitus, n (%).	71 (24.8)	57 (24.8)	14 (25.0)	0.973
Depression, n (%).	66 (23.1)	53 (23.0)	13 (23.2)	0.978
COPD, n (%).	62 (21.7)	48 (20.9)	14 (25.0)	0.501
Thyroid disease, n (%).	55 (19.2)	40 (17.4)	15 (26.8)	0.11
Chronic kidney disease, n (%).	52 (18.2)	42 (18.3)	10 (17.9)	0.944
AMI/ACS, n (%).	50 (17.5)	40 (17.4)	10 (17.9)	0.934
Cardiac surgery, n (%).	44 (15.4)	39 (17.0)	5 (8,9)	0.133
Stroke, n (%).	38 (13.3)	29 (12.6)	9 (16.1)	0.494
Peripheral vascular disease, n(%).	25 (8.8)	22 (9.6)	3 (5.4)	0.314
MCI/dementia, n (%).	12 (4.2)	7 (3.1)	5 (8.9)	0.049
	1.4 ± 1.3	1.4 ± 1.2	1.8 ± 1.5	0.011
Cardiological Parameters				
EuroSCORE-II.	3.81 ± 3.14	3.71 ± 2.96	4.20 ± 3.79	0.308
Preserved LVEF, n (%).	224 (81.8)	185 (84.5)	39 (70.9)	0.020
Aortic valve area (cm^2).	0.71 ± 0.17	0.71 ± 0.17	0.69 ± 0.16	0.724
Mean gradient (mmHg).	44.93 ± 14.35	45.10 ± 14.64	44.19 ± 13.16	0.693
Peak gradient (mmHg).	72.81 ± 21.97	72.77 ± 22.17	72.95 ± 21.31	0.963
Laboratory parameters				
Hemoglobin (g/dL).	13.2 ± 1.9	12.9 ± 1.9	12.2 ± 1.7	0.014
Albumin (g/L).	44 ± 8.6	44.6 ± 9.2	41.3 ± 4.7	0.011
eGFR (mL/min/1.73 m^2).	57 ± 18	57.6 ±17.6	54.3 ± 19.7	0.217
Creatinine (mg/dL).	1.2 ± 0.7	1.1 ± 0.7	1.2 ± 0.8	0.601
Folic acid (µg/dL).	7 ± 4.9	7 ± 4.2	7 ± 4.9	0.936
B12 vitamin (pg/mL).	503.2 ± 305.7	503.2 ± 284	512 ± 381.3	0.83
TSH (mU/L).	2.3 ± 1.8	2.2 ± 1.8	2.3 ± 1.9	0.697
25OH-D3 (ng/mL).	17.1 ± 10.8	17.3 ± 10.7	16.4 ± 11.1	0.638
Functional, nutritional and mental variables				
MNA.	11.6 ± 1.8	11.8 ± 1.6	10.8 ± 2.2	0.002
Barthel index.	92.9 ± 11.5	95.6 ± 7.1	81.8 ± 17.9	0.000
Lawton index in men.	4.1 ± 1.3	4.3 ± 1.1	2.9 ± 1.6	0.003
Lawton index in women.	6.3 ± 2.2	6.8 ± 1.7	4.3 ± 2.4	0.000
MMSE.	26.7 ± 3.4	27.2 ± 2.6	24.5 ± 5.1	0.000
Yesavage geriatric depression.	3.2 ± 2.8	3 ± 2.8	3.9 ± 2.9	0.025

COPD: Chronic obstructive pulmonary disease, ACS/AMI: acute coronary syndrome/acute myocardial infarction, MCI: mild cognitive impairment, NYHA: New York Heart Association, LVEF: left ventricle ejection fraction, eGFR: estimated glomerular filtration rate, TSH: thyroid-stimulating hormone, 25OH-D3: Vitamin D, MNA: Mini Nutritional Assessment Short-Form; SPPB: Short Performance Physical Battery, MMSE: Mini Mental State Examination.

The mean AVA was 0.7 ± 0.2 cm^2, the mean aortic gradient was 44.9 ± 14.4 mmHg and the peak gradient was 72.8 ± 22 mmHg. Furthermore, 170 (59.4%) patients presented with an adequate nutritional state, 191 (66.8%) patients had an average score in the MMSE and 207 (72.4%) patients did not present with a mood disorder evaluated with the Yesavage depression scale. Regarding the functional status, 76 (43.4%) patients among the women and 60 (54.1%) among the men were independent to execute the basic activities of daily living and personal care.

The frailty assessment showed a mean score in the SPPB of 8.5 ± 2.4 and a prevalence of 19.6% (56 patients). Compared with frail patients, non-frail subjects had a higher

prevalence of preserved LVEF. Moreover, in the blood workup, higher values of hemoglobin and albumin were observed. Frail patients presented with a worse nutritional, functional and mental situation, showing worse scores in the MNA, Lawton and Barthel index, MMSE and the Yesavage geriatric depression scale.

3.2. Multivariable Analysis

We performed a multivariable analysis with the variables that significantly predicted frailty with a logistic regression model and frailty as a categorical variable (frail/non-frail). In the final logistic regression model, age, AF and the Barthel index are significantly associated with frailty (Table 2). In the multivariable linear regression, being older (age), AF, a higher score in the Charlson index and the Yesavage depression scale, and a lower score in the Barthel index predict a lower SPPB (Table 3).

Table 2. Multivariable logistic regression.

	OR	95% Confidence Interval	*p* Value
Age	1.128	1.017–1.252	0.023
Atrial fibrillation	2.326	1.047–5.165	0.038
Heart Failure	1.258	0.505–3.310	0.622
Anemia	1.416	0.580–3.456	0.444
Cognitive impairment	0.529	0.094–2.979	0.470
Left ventricle ejection fraction	1.771	0.655–4.788	0.260
Charlson Index	1.171	0.837–1.640	0.356
Hemoglobin	1.011	0.796–1.286	0.926
Albumin	0.908	0.815–1.011	0.079
Mini-nutritional assessment	1.113	0.873–1.419	0.389
Yesavage depression scale	1.017	0.868–1.193	0.834
Lawton	0.932	0.759–1.145	0.505
Minimental state examination	0.966	0.853–1.094	0.585
Barthel index	0.916	0.872–0.962	0.000

Table 3. Multivariable linear regression.

	β	*p* Value
Constant	5.95	0.025
Age	−0.08	0.005
Atrial fibrillation	−0.582	0.016
Charlson Index	−0.228	0.010
Yesavage depression scale	−0.089	0.036
Barthel index	0.108	0.001

4. Discussion

The main strength of the FRESAS study was the systematic evaluation of a homogenous and controlled sample of elderly patients with symptomatic severe AS referred for AVR. According to a standardized protocol, all participants were evaluated by the same trained person in a specific outpatient consult designed for this purpose. To our knowledge, this is the first study that systematically evaluates with a specific protocol the frailty in patients over 75 years old referred for aortic valve replacement. Therefore, we estimated the actual prevalence of frailty in these patients in routine clinical practice.

Current available surgical risk scales provide invaluable help in decision-making for each patient's best intervention modality (i.e., surgical vs. TAVR). In our cohort of patients, 35 subjects did not receive any invasive treatment to avoid futility due to our frailty evaluation. The immediate and first-year outcomes are conditioned by other factors that the usual risk score assessment scales do not consider. Frailty is one of these factors, and it has been associated with the prognosis of patients undergoing surgical or transcatheter valvular intervention for the aortic and mitral valve [20,22].

Depending on the evaluating scale, the prevalence of frailty in the different registries varies [15]. Other physiological, nutritional, socio-economical and self-care variables may interfere with the evaluation and enhance this variability [7,8]. The SPPB is a widely recognized scale to assess frailty accurately. Previous studies regarding valve intervention have used it showing an ability to predict clinical outcomes [11–15]. However, its applicability in the usual clinical practice is still limited. Three conditions are necessary for a proper assessment: enough time, a physical space (clinical consult) and a professional trained explicitly for this purpose [23]. Therefore, considering the SPPB scale's strengths and controlling its limitations, we designated the FRESAS study protocol with a specific consult. The same person trained explicitly in geriatric evaluation had enough time to evaluate all participants.

The prevalence of frailty in our sample of patients was 19.6%. This result is somewhat lower than the ones reported in other registries with the same age group. This difference is probably explained by the different frailty definitions used in the other studies [9–14,24–26]. Goudzward et al. used the "Erasmus Frailty Score" (MMSE, grip strength, nutrition, BADL and IADL), obtaining a 28% prevalence of frailty in elderly patients undergoing TAVR [13]. Skaar et al. [14] evaluated frailty in TAVR patients with the "GA Frailty Score" (MMSE, nutrition, BADL, IADL, weight loss, standing ability, comorbidity assessed by the Charlson index and affective state) and a prevalence of 24% of frailty was found. A combined application of the different scales (Fried, Fried +, SPPB, Bern, Columbia and EFT) showed prevalence ranging from 12% (using the Rockwood scale) after TAVR to 74% (using SPPB scales) after SAVR [15]. In short, the use of different scales and definitions to evaluate frailty results in significant variability among various studies. Differences in the baseline characteristics and the prevalence of frailty between the FRESAS study and the most relevant studies are shown in Table 4.

The FRESAS study identified the Barthel index, age and presence of AF as predictors of frailty. AF and age seem to act as risk factors and markers of frailty in our population and may share similar biological mechanisms. Molecular changes mediated by substances, such as cytokines and interleukins, have already been associated with AF and aging, increasing the risk of frailty [27,28]. Furthermore, our study shows a statistically significant association between frailty and functional dependency evaluated with the Barthel index. It has been proposed that frailty is a state that precedes disability among a "functional continuum" (robust-prefrail-frail-dependent) as aging occurs [29]. This hypothesis could explain the statistical association found.

Patients with severe symptomatic aortic stenosis present limited physical activity attributed to the valvulopathy's clinical symptoms (e.g., dyspnea, dizziness, asthenia). Moreover, there are no specific programs to encourage exercise in this subgroup of patients [30,31]. Accurate detection of frailty may provide an opportunity to safely intervene in elderly patients by implementing "prehabilitation programs" directed to reverse this geriatric syndrome and transform them into robust subjects. Our future line of work involves prehabilitation programs to turn frail patients into robust and improve outcomes.

Our study has certain limitations. It is an observational study in a single center. Only one person assessed frailty, with the inherent limitation to extrapolate this protocol to other centers. Moreover, frailty is a complex geriatric syndrome and not all of its components can be evaluated with one scale. In this regard, SPPB does not include malnutrition which is a strong marker of frailty. We believe that determining the actual prevalence of frailty in these patients in routine clinical practice, with the proposed systematic protocol in the FRESAS study, would help future patient assessment and guide clinical/interventional decisions. However, further studies are granted, as no definite frailty cut-offs have yet been established. Another limitation is that we have yet to develop prehabilitation programs to not only correctly identify frail patients but, to make changes in their functional status.

Table 4. Baseline characteristics and prevalence of frailty among different studies.

	Fresas	Afilalo [15]	Ungar [21]	Rodriguez-Pascual [9]	Pegaso [19]	Green [10]	Arnold [11]	Huded [12]	Bureau [20]	Goudzward [13]	Skaar [14]
n	286	1020	71	606	928	244	2830	191	116	213	142
Female (%)	61.2	41	62	57.9	58.8	48.4	45.5	49	49.1	53.5	54
Age	83.9	82	85.4	82.9	84.2	86.2	83.3	82.4	86.2	83	83.4
Arterial hypertension (%)	77.3	-	83.1	80	76.6	88.9	-	81	-	82.1	-
Dyslipidemia (%)	54.5	-	-	54.1	42.1	-	-	63	-	67.8	-
Diabetes (%)	24.8	28	26.8	30.9	26.4	29.1	36.6	35	-	34.1	-
Acute coronary syndrome (%)	17.5	22	23.9	21.3	12.8	-	-	-	-	19.7	24
Heart failure (%)	30.4	-	-	36.7	50.5	99.2	-	67	-	-	-
Atrial fibrillation (%)	33.2	33	-	35.8	30.6	-	43.8	41	-	-	32
Anemia (%)	26.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Chronic kidney disease (%)	18.2	-	7	22	-	13.9	-	28	-	46.5	4
Chronic obstructive pulmonary disease (%)	21.7	17	15.5	21.5	15.9	42.2	-	14	-	23.9	22
Mini-nutritional assessment - malnourishment (%)	11.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	2.8	-	-	-	-	-	-	-	4.3	11.7	-
- Barthel- Limitation of the basic activities of daily living (%)	92.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	27.6	25	-	28.8	50.6	29.5	16.7	-	10.4	31.5	-
- Lawton - Limitation of the instrumental activities of daily living (%)	5.8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	52.3	47	-	56.9	-	-	-	-	58.6	43.2	-
Short performance physical battery	8.4	7	5.7	-	-	-	-	-	-	-	-
Frailty (%)	19.6	12–74	-	49	-	45.1	59.8	33	-	28.6	24
- Minimental state examination - Cognitive impairment (%)	26.6	-	-	26.6	-	-	-	-	-	-	26.3
	14.1	18	-	-	-	-	-	-	17.2	34.7	44
- Yesavage - Depression (%)	3.2		-	4.6	-	-	-	-	-	-	-
	27.1	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-

The highest value for each variable is shown among the different series.

5. Conclusions

The prevalence of frailty in cohort or patients ≥75 years old with severe symptomatic AS undergoing transcatheter or surgical AVR using our standardized protocol was 19.6%. The evaluation by specifically trained personnel using a validated scale in an outpatient-based consult may reduce the variability in estimating the prevalence of frailty in elder patients with severe symptomatic AS.

Functional status (evaluated by the Barthel index), age and the presence of AF are independent predictors for the development of frailty in patients ≥75 years with severe symptomatic AS.

Author Contributions: Writing the original draft, P.S.-S., P.A., conceptualization, I.P., J.G.-R., writing and editing, M.A., D.H.-V., R.L., C.M.-P., J.M.A.-C., supervision and data curation: C.M.d.l.T., M.B.-M.D.L.G., resources, R.Á.-V., E.L.-Á. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was approved by the local ethics committee. Hospital Universitario Central de Asturias (reference number 281/19).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data is available upon request.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Baumgartner, H.; Falk, V.; Bax, J.J.; De Bonis, M.; Hamm, C.; Holm, P.J.; Iung, B.; Lancellotti, P.; Lansac, E.; Muñoz, D.R.; et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **2017**, *38*, 2739–2791. Available online: https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/36/2739/4095039 (accessed on 21 September 2017). [CrossRef] [PubMed]
2. Pulignano, G.; Gulizia, M.M.; Baldasseroni, S.; Bedogni, F.; Cioffi, G.; Indolfi, C.; Romeo, F.; Murrone, A.; Musumeci, F.; Parolari, A.; et al. ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH Executive summary of consensus document on risk stratification in elderly patients with aortic stenosis before surgery or transcatheter aortic valve replacement. *Eur. Hear J. Suppl.* **2017**, *19*, D354–D369. [CrossRef]
3. Adams, H.S.L.; Ashokkumar, S.; Newcomb, A.; MacIsaac, A.I.; Whitbourn, R.J.; Palmer, S. Contemporary review of severe aortic stenosis. *Intern. Med. J.* **2019**, *49*, 297–305. Available online: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imj.14071 (accessed on 21 March 2019). [CrossRef]
4. Ungar, A.; Schoenenberger, A.; Maggi, S.; Martinez-Selles, M.; Michel, J.P. The value of comprehensive geriatric assessment in elderly patients with severe aortic stenosis-A position statement of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS). *Eur. Geriatr. Med.* **2015**, *6*, 271–273. [CrossRef]
5. Horne, C.E.; Goda, T.S.; Nifong, L.W.; Kypson, A.P.; O'neal, W.T.; Kindell, L.C.; Jindal, C.; Efird, J.T. Factors associated with discharge to a skilled nursing facility after transcatheter aortic valve replacement surgery. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2019**, *16*, 73. [CrossRef] [PubMed]
6. Sathananthan, J.; Lauck, S.; Piazza, N.; Martucci, G.; Kim, D.H.; Popma, J.J.; Asgar, A.W.; Perrault, L.P.; Lefèvre, T.; Labinaz, M.; et al. Habitual Physical Activity in Older Adults Undergoing TAVR: Insights From the FRAILTY-AVR Study. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2019**, *12*, 781–789. [CrossRef]
7. Álvarez-Fernández, B.; Formiga, F.; de Mora-Martín, M.; Calleja, F.; Gómez-Huelgas, R. Aspectos no cardiológicos de la estenosis aórtica en los más mayores. Revisión. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* **2017**, *52*, 87–92. Available online: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211139X16300695 (accessed on 10 January 2019). [CrossRef] [PubMed]
8. Díez-Villanueva, P.; Arizá-Solé, A.; Vidán, M.T.; Bonanad, C.; Formiga, F.; Sanchis, J.; Martín-Sánchez, F.J.; Ros, V.R.; Sanmartín, M.; Bueno, H.; et al. Recomendaciones de la Sección de Cardiología Geriátrica de la Sociedad Española de Cardiología para la valoración de la fragilidad en el anciano con cardiopatía. *Rev. Española Cardiol.* **2019**, *72*, 63–71. [CrossRef]
9. Rodríguez-Pascual, C.; Paredes-Galán, E.; Ferrero-Martínez, A.I.; Baz-Alonso, J.A.; Durán-Muñoz, D.; González-Babarro, E.; Sanmartín, M.; Parajes, T.; Torres-Torres, I.; Piñón-Esteban, M.; et al. The frailty syndrome and mortality among very old patients with symptomatic severe aortic stenosis under different treatments. *Int. J. Cardiol.* **2016**, *224*, 125–131. [CrossRef] [PubMed]
10. Green, P.; Arnold, S.V.; Cohen, D.J.; Kirtane, A.J.; Kodali, S.K.; Brown, D.L.; Rihal, C.S.; Xu, K.; Lei, Y.; Hawkey, M.C.; et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER Trial). *Am. J. Cardiol.* **2015**, *116*, 264–269. Available online: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000291491501111X (accessed on 29 March 2018). [CrossRef] [PubMed]

11. Arnold, S.V.; Afilalo, J.; Spertus, J.A.; Tang, Y.; Baron, S.J.; Jones, P.G.; Reardon, M.J.; Yakubov, S.J.; Adams, D.H.; Cohen, D.J.; et al. Prediction of poor outcome after transcatheter aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2016**, *68*, 1868–1877. Available online: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109716349622 (accessed on 5 August 2019). [CrossRef] [PubMed]
12. Huded, C.P.; Huded, J.M.; Friedman, J.L.; Benck, L.R.; Lindquist, L.A.; Holly, T.A.; Sweis, R.N.; Ricciardi, M.J.; Malaisrie, S.C.; Davidson, C.J.; et al. Frailty status and outcomes after transcatheter aortic valve implantation. *Am. J. Cardiol.* **2016**, *117*, 1966–1971. [CrossRef]
13. Goudzwaard, J.A.; de Ronde-Tillmans, M.J.A.G.; El Faquir, N.; Acar, F.; Van Mieghem, N.M.; Lenzen, M.J.; de Jaegere, P.P.; Mattace-Raso, F.U. The Erasmus Frailty Score is associated with delirium and 1-year mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in older patients. The TAVI Care & Cure program. *Int. J. Cardiol.* **2019**, *276*, 48–52.
14. Skaar, E.; Eide, L.S.P.; Norekvål, T.M.; Ranhoff, A.H.; Nordrehaug, J.E.; Forman, D.E.; Schoenenberger, A.W.; Hufthammer, K.O.; Kuiper, K.K.; Bleie, Ø.; et al. A novel geriatric assessment frailty score predicts 2-year mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Eur. Hear J. Qual. Care Clin. Outcomes* **2019**, *5*, 153–160. [CrossRef] [PubMed]
15. Afilalo, J.; Lauck, S.; Kim, D.H.; Lefèvre, T.; Piazza, N.; Lachapelle, K.; Martucci, G.; Lamy, A.; Labinaz, M.; Peterson, M.D.; et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 689–700. Available online: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109717378154 (accessed on 6 June 2019). [CrossRef] [PubMed]
16. Onder, G.; Penninx, B.W.; Ferrucci, L.; Fried, L.P.; Guralnik, J.M.; Pahor, M. Measures of physical performance and risk for progressive and catastrophic disability: Results from the Women's Health and Aging Study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2005**, *60*, 74–79. [CrossRef] [PubMed]
17. Guralnik, J.M.; Ferrucci, L.; Pieper, C.F.; Leveille, S.G.; Markides, K.S.; Ostir, G.V.; Studensky, S.; Berkman, L.F.; Wallace, R.B. Lower extremity function and subsequent disability: Consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2000**, *55*, M221–M231. [CrossRef] [PubMed]
18. Ostir, G.V.; Kuo, Y.F.; Berges, I.M.; Markides, K.S.; Ottenbacher, K.J. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. *Am. J. Epidemiol.* **2007**, *166*, 599–605. [CrossRef] [PubMed]
19. Metze, C.; Matzik, A.S.; Scherner, M.; Körber, M.I.; Michels, G.; Baldus, S.; Rudolph, V.; Pfister, R. Impact of frailty on outcomes in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *JACC Cardiovasc. Interv.* **2017**, *10*, 1920–1929. [CrossRef] [PubMed]
20. Guralnik, J.M.; Simonsick, E.M.; Ferrucci, L.; Glynn, R.J.; Berkman, L.F.; Blazer, D.G.; Scherr, P.A.; Wallace, R.B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: Association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J. Gerontol.* **1994**, *49*, M85–M94. [CrossRef] [PubMed]
21. Ishiyama, D.; Yamada, M.; Makino, A.; Iwasaki, S.; Otobe, Y.; Shinora, A.; Nishio, N.; Kimura, Y.; Itagaki, A.; Koyama, S.; et al. The cut-off point of short physical performance battery score for sarcopenia in older cardiac inpatients. *Eur. Geriatr. Med.* **2017**, *8*, 299–303. [CrossRef]
22. Rodés-Cabau, J.; Mok, M. Working toward a frailty index in transcatheter aortic valve replacement: A major move away from the "eyeball test". *JACC Cardiovasc. Interv.* **2012**, *5*, 982–983. [CrossRef] [PubMed]
23. Studenski, S.; Perera, S.; Wallace, D.; Chandler, J.M.; Duncan, P.W.; Rooney, E.; Fox, M.; Guralnik, J.M. Physical performance measures in the clinical setting. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2003**, *51*, 314–322. [CrossRef] [PubMed]
24. Martínez-Sellés, M.; Gómez Doblas, J.J.; Carro Hevia, A.; García de la Villa, B.; Ferreira-González, I.; Alonso Tello, A.; Andión, R.; Ripoll, T.; Arribas, A.; Carrillo, P.; et al. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: A need for intervention. *J. Intern. Med.* **2014**, *275*, 608–620. [CrossRef]
25. Bureau, M.L.; Liuu, E.; Christiaens, L.; Pilotto, A.; Mergy, J.; Bellarbre, F.; Ingrand, P.; Paccalin, M. Using a multidimensional prognostic index (MPI) based on comprehensive geriatric assessment (CGA) to predict mortality in elderly undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Int. J. Cardiol.* **2017**, *236*, 381–386. [CrossRef]
26. Ungar, A.; Mannarino, G.; van der Velde, N.; Baan, J.; Thibodeau, M.P.; Masson, J.B.; Santoro, G.; Van Mourik, M.; Jansen, S.; Deutsch, C.; et al. Comprehensive geriatric assessment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation-Results from the CGATAVI multicentre registry. *BMC Cardiovasc. Disord.* **2018**, *18*, 1–16. [CrossRef]
27. Hoogendijk, E.O.; Afilalo, J.; Ensrud, K.E.; Kowal, P.; Onder, G.; Fried, L.P. Frailty: Implications for clinical practice and public health. *Lancet* **2019**, *394*, 1365–1375. [CrossRef]
28. Li, J.; Solus, J.; Chen, Q.; Rho, Y.H.; Milne, G.; Stein, C.M.; Darbar, D. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. *Heart Rhythm.* **2010**, *7*, 438–444. [CrossRef]
29. Hoogendijk, E.O.; Romero, L.; Sánchez-Jurado, P.M.; Flores Ruano, T.; Viña, J.; Rodríguez-Mañas, L.; Abizanda, P. A new functional classification based on frailty and disability stratifies the risk for mortality among older adults: The FRADEA study. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* **2019**, *20*, 1105–1110. [CrossRef]
30. Guo, Q.; Du, X.; Ma, C.-S. Atrial fibrillation and frailty. *J. Geriatr. Cardiol.* **2020**, *17*, 105–109.
31. ClinicalTrials.gov. *Identifier NCT03522454, The Perform-Tavr Trial (PERFORM-TAVR)*; National Library of Medicine: Bethesda, MD, USA, 2019. Available online: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03522454 (accessed on 15 March 2019).

3.2. Functional continuum: independent predictor of one-year mortality and key decision-making element in older adults with severe aortic stenosis amenable to aortic valve replacement.

Artículo 2: **Solla-Suárez P**, Avanzas P, Fernández-Fernández M, et al. Functional continuum: independent predictor of one-year mortality and key decision-making element in older adults with severe aortic stenosis amenable to aortic valve replacement. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(2):323-331. doi:10.1007/s40520-022-02300-y

Resumen en castellano:

- Objetivos. El impacto de la capacidad funcional a lo largo de todo el continuo funcional en adultos mayores sometidos a reemplazo valvular aórtico (AVR) no ha sido estudiado hasta la fecha. Este estudio tiene como objetivo analizar: 1) la distribución de una cohorte de adultos mayores con estenosis aórtica (EA) grave susceptible de AVR en las distintas categorías de la *Functional Continuum Scale* (FCS); 2) su asociación con la toma de decisiones en el manejo de la valvulopatía; y 3) su impacto en la mortalidad a un año tras el reemplazo valvular aórtico quirúrgico (SAVR), percutáneo (TAVR) o la decisión de optar por un tratamiento conservador (OMT).
- Métodos. Estudio prospectivo que incluyó pacientes del registro FRESAS (*Frailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis*), evaluados por el *Heart Team* de referencia en una región del norte de España. Todos los pacientes fueron sometidos a una valoración geriátrica integral.
- Resultados. Se incluyeron 257 pacientes con una edad media de 84,0 ± 3,9 años. Manejo: SAVR: 25,3 %; TAVR: 58,0 %; OMT: 16,7 %. Una mayor capacidad funcional se asoció con una mayor tendencia a recibir un tratamiento valvular más invasivo. La supervivencia global a un año fue del 81,3 %. La mortalidad por cualquier causa a un año fue: FCS-1 a FCS-2 (robustos), 11,5 %; FCS-3 a FCS-4 (prefrágiles), 14,7 %; FCS-5 (frágiles), 19,2 %; y FCS-6 a FCS-8 (dependientes), 45,0 % ($p < 0,001$). En el análisis multivariable de mortalidad ajustada, los siguientes factores se mantuvieron en el modelo final de regresión logística: FCS con HR = 1,206 [IC 95 %, 0,999-1,451 ($p = 0,051$)]; EuroSCORE-II con HR = 1,071 [IC 95 %, 1,006-1,161 ($p = 0,033$)]; y OMT con HR = 2,840 [IC 95 %, 1,409-5,772 ($p = 0,004$)].
- Conclusiones. En pacientes mayores con EA grave susceptible de AVR, la FCS es una herramienta predictiva útil que puede facilitar la toma de decisiones clínicas.

Journal Citation Reports (2023):

· Factor de impacto (FI): 3.4.

· Cuartil (Q): Q2.

· Ranking revista (*category geriatrics & gerontology*): 32/74.

Aging Clinical and Experimental Research
https://doi.org/10.1007/s40520-022-02300-y

ORIGINAL ARTICLE

Functional continuum: independent predictor of one-year mortality and key decision-making element in older adults with severe aortic stenosis amenable to aortic valve replacement

Pablo Solla-Suárez[1,3] · Pablo Avanzas[2,3,4] · Marta Fernández-Fernández[1] · Isaac Pascual[2,3,4] · Carmen Moreno-Planillo[1] · Marcel Almendárez[2,3] · Eva López-Álvarez[1] · Rut Álvarez[2,3] · Ana Coto-Montes[3,4,5] · César Morís[2,3,4] · José Gutiérrez-Rodríguez[1,3]

Received: 6 October 2022 / Accepted: 2 November 2022

Abstract

Objectives The impact of functional capacity over the entire functional continuum in older adults undergoing aortic valve replacement (AVR) has not been studied to date.

This study aims to analyze 1.- the distribution of a cohort of older adults presenting severe aortic stenosis (AS) amenable to AVR in the different categories of the *Functional Continuum Scale* (FCS); 2.- its association with decision-making regarding valve disease; and 3.- its impact upon the one-year mortality rate of surgical (SAVR), transcatheter (TAVR) aortic valve replacement, or the decision to provide conservative management (OMT).

Methods This prospective study included patients from the FRESAS (*FRailty-Evaluation-in-Severe-Aortic-Stenosis*) registry evaluated by the reference Heart-Team of a region in northern Spain. All the patients underwent comprehensive geriatric assessment.

Results The study comprised 257 patients aged 84.0 ± 3.9 years. Management: SAVR: 25.3%, TAVR: 58.0% and OMT: 16.7%. Increased patient functional capacity was associated with an increased tendency to perform more invasive valve disease treatment. The overall one-year survival rate was 81.3%. One-year all-cause mortality: FCS-1 to FCS-2 "robust" 11.5%, FCS-3 to FCS-4 "prefrail" 14.7%, FCS-5 "frail" 19.2% and FCS-6 to FCS-8 "dependent" 45.0%; $p < 0.001$. Adjusted mortality analysis: FCS with HR = 1.206 [95%CI, 0.999–1.451 ($p = 0.051$)]; EuroSCORE-II with HR = 1.071 [95%CI, 1.006–1.161 ($p = 0.033$)]; and OMT with HR = 2.840 [95%CI, 1.409–5.772 ($p = 0.004$)] were retained in the final multivariable logistic regression model.

Conclusions In older AS patients amenable to AVR, the FCS is a useful predictive tool that may aid clinical decision-making.

Keywords Functional continuum · Aortic stenosis · Aortic valve replacement · Frailty · Mortality

Introduction

Aging is associated with changes in the morphology and function of the heart, with increased calcium deposits at coronary and valve levels and an increased risk of heart disease in older adults [1, 2]. Aortic stenosis (AS) is the most common valve disease in older persons, with an estimated prevalence of around 12% [3]. It is characterized by progressive calcification of the valve structure, leading to hemodynamic alterations and symptoms associated with worsening quality of life and survival [4].

Severe and symptomatic AS is considered to have an inferior prognosis if aortic valve replacement (AVR) in the form of surgical (SAVR) or transcatheter aortic valve replacement

✉ Pablo Solla-Suárez
pasosu@gmail.com

1 Geriatrics Department, Geriatrics Clinical Management Area, Hospital Monte Naranco, HMN, Oviedo, Spain

2 Cardiology Department, Cardiac Area, Hospital Universitario Central de Asturias, HUCA, Oviedo, Spain

3 Health Research Institute of Asturias, ISPA, Oviedo, Spain

4 University of Oviedo, UOV, Oviedo, Spain

5 Institute of Neurosciences of the Principality of Asturias, INEUROPA, Oviedo, Spain

Published online: 22 November 2022

(TAVR) is disregarded. In cases where the risk of valve replacement is unacceptable, AVR is not anatomically feasible, or futility criteria are present, conservative management and optimization of medical treatment (OMT) is indicated [5, 6]. Heart-Team assessment is recommended to estimate the risk associated with the procedure and improve health outcomes. Such a team should be composed of cardiologists and heart surgeons highly specialized in valve diseases, cardiac interventionism, and imaging techniques. In recent years, the incorporation of geriatrics to aid in frailty evaluation has been critical [7].

Frailty is a state preceding disability within a "functional continuum" comprising robustness, prefrailty, frailty, and dependence [8]. This state of increased vulnerability impairs the health outcomes of patients undergoing AVR, increasing their dependence, readmission, and mortality rates [9, 10]. Notwithstanding, frailty only represents an isolated interval in the progressive loss of response to stressors that occurs along the entire functional continuum.

Function, the basis of geriatric medicine, should be assessed as a continuum ranging from the maximum to the minimum level of intrinsic capacity [11]. Recently, researchers of the FRADEA study [12] have proposed a new tool, the *Functional Continuum Scale* (FCS), which is representative of the entire functional continuum and effectively stratifies the risk of mortality and hospital admission in older adults (independently of age and comorbidity). Based on the assessment of frailty and instrumental and basic activities of daily living, the FCS contemplates eight categories (FCS-1 to FCS-8) ranging from greater to lesser functional capacity. The authors propose incorporating the FCS to complex clinical situations such as structural heart disease amenable to invasive intervention in older adults [13, 14]. To date, the role of functional capacity analyzed over the entire continuum has not been explored in patients of this kind.

The objectives of the present study in older adults with severe AS amenable to aortic valve replacement were: 1.- To analyze their distribution into the different functional continuum categories proposed by the FCS; 2.- To study the association of these categories to decision-making by the Heart-Team regarding valve disease; and 3.- To evaluate their impact on the one-year mortality rate of AVR or the decision to prescribe OMT.

Methods

Study population and design

A prospective, longitudinal observational study was carried out analyzing the data of the FRESAS registry: *FRailty-Evaluation-in-Severe-Aortic-Stenosis* [15]. The study included all patients over 75 years of age with severe AS amenable to AVR (with an indication for intervention according to the current clinical guidelines) and attended by the Heart-Team of a region (Autonomous Community) in northern Spain between May 2018 and June 2020. All the patients underwent comprehensive geriatric assessment (CGA) in a specific geriatric outpatient clinic. A clinical follow-up was made one year after AVR or the decision to prescribe OMT. The local ethics committee approved the research protocol, and all participants gave written consent.

Study variables

Sociodemographic variables (age and gender) were compiled with cardiological data (i.e., NYHA class, EuroSCORE-II, left ventricular ejection fraction (LVEF), and mean and maximum gradients and area of the aortic valve) and clinical parameters (main previous disease conditions, number of prescribed drugs and short-form Charlson comorbidity index -considering comorbidity with scores $\geq$ 2-). Similarly, we analyzed nutritional parameters (body mass index and *Mini-Nutritional Assessment-Short Form* score -considering malnutrition or risk of malnutrition with scores $\leq$ 11-), laboratory test parameters (hemoglobin, albumin and estimated glomerular filtration rate), mental health variables (*Mini-Mental State Examination* (MMSE) -considering cognitive impairment with scores < 24- and *Geriatric Depression Scale* of Yesavage -considering depression with scores $\geq$ 5-) and functional status (basic activities of daily living (BADL) using the Barthel index -considering with scores $\geq$ 90 independence, 85–60 mild dependence, 55–40 moderate dependence, and < 40 severe dependence-, and instrumental activities of daily living (IADL) with the Lawton index -differentiating impairment in women with scores $\leq$ 7 and impairment in men with scores $\leq$ 4-). Frailty was assessed using the *Short Physical Performance Battery* (SPPB), with frail, prefrail, and robust patients defined by scores of 0–6 points, 7–9 points, and 10–12 points, respectively [16].

The patients were stratified into eight groups representative of the functional continuum defined by the FCS, from greater to lesser functional capacity: FCS-1: robust and independent for BADL and IADL; FCS-2: robust and independent for BADL but dependent for IADL; FCS-3: prefrail and independent for BADL and IADL; FCS-4: prefrail and independent for BADL but dependent for IADL; FCS-5: frail and independent for BADL; FCS-6: mildly dependent for BADL; FCS-7: moderately dependent for BADL; and FCS-8: severely dependent for BADL [13].

Concerning the therapeutic decision, the Heart-Team derived patients to SAVR, TAVR or OMT. Likewise, we documented one-year all-cause mortality following AVR or the decision to prescribe OMT for the valve disorder.

Statistical analysis

A descriptive analysis of the baseline characteristics of the sample was carried out. Data were expressed as mean ± standard deviation in the case of continuous quantitative variables and as percentages or frequencies in the case of qualitative variables. The chi-squared and Student t-test were used to analyze differences between groups. The results were evaluated by survival analysis using Kaplan–Meier curves, log-rank test and backward-stepwise Cox regression analysis. There were no losses in the follow-up. Data analysis was performed using the SPSS-version 25 statistical package (Chicago, IL, USA).

Results

Baseline characteristics

A total of 257 patients were included in the study, with a mean age of 84.0 ± 3.9 years. The detailed characteristics of the sample at baseline and according to survival at 12 months are shown in Supplementary Table S1. A total of 47.5% of the patients were 85 or older, and 60.7% were women. The most common prior disease conditions were arterial hypertension, dyslipidemia, atrial fibrillation, heart failure and anemia. Comorbidity was present in 40.1% of the cases. More than half of the patients (59.5%) presented a normal nutritional status as assessed by the *Mini-Nutritional Assessment-Short Form*. More than two-thirds of the patients (68.5%) showed normal *Mini-Mental State Examination* scores.

Functional and frailty assessment yielded mean scores of 92.9 ± 11.9, 5.4 ± 2.2, and 8.4 ± 2.5 according to the Barthel index, Lawton index, and SPPB, respectively. Frailty was detected (SPPB ≤ 6) in 20.6% of the patients, with dependence for IADL in 52.1% and BADL in 26.1%. These results established patient distribution into the different strata representative of the functional continuum based on the FCS: FCS-1: 68 (26.5%), FCS-2: 28 (10.9%), FCS-3: 46 (17.9%), FCS-4: 49 (19.1%), FCS-5: 26 (10.1%), FCS-6: 33 (12.8%), FCS-7: 5 (1.9%) and FCS-8: 2 (0.8%).

Clinical decision-making according to the Functional Continuum

Concerning the therapeutic decision referred to AS, an invasive strategy was performed in 214 patients (83.3%): 65 (25.3%) SAVR and 149 (58.0%) TAVR. Conservative management was decided in 43 patients (16.7%): in 34 cases (13.2%) because invasive management was considered inadequate following CGA, and in 9 cases (3.5%) due to anatomical/cardiological considerations.

A comparative analysis was made of the functional classification (FCS-1 to FCS-8) versus AS treatment (SAVR, TAVR or OMT). A total of 96.9% of the patients subjected to SAVR were in functional continuum groups FCS-1 to FCS-4; 99.3% of the patients subjected to TAVR were in groups FCS-1 to FCS-6, and 60.4% of the patients subjected to OMT belonged to groups FCS-6 to FCS-8. Figure 1 shows the distribution of the study sample, integrating the different strata of the functional continuum according to the level of frailty and dependence on the therapeutic decision regarding AS.

As shown in Supplementary Table S2, differences were found in the FCS and in all its components analyzed separately—SPPB, Lawton index, and Barthel index—between patients who underwent invasive management of AS and those who underwent conservative management ($p < 0.001$). When performing this analysis in the subgroup

"The Functional Continuum" → FCS				ALL		SAVR		TAVR		OMT	
				n	%	n	%	n	%	n	%
Basic Activities of Daily Living	Instrumental Activities of Daily Living	Frailty	Groups 1-8	257	100	65	25.3	149	58.0	43	16.7
Independency	Independency	Robust	1	68	26.5	32	12.5	35	13.6	1	0.4
	Dependency		2	28	10.9	5	1.9	19	7.4	4	1.6
	Independency	Prefrail	3	46	17.9	17	6.6	29	11.3	0	0
	Dependency		4	49	19.1	9	3.5	32	12.5	8	3.1
Independency	-	Frail	5	26	10,1	1	0.4	21	8.2	4	1.6
Dependency	-	-	6	33	12.8	1	0.4	12	4.7	20	7.8
			7	5	1.9	0	0	1	0.4	4	1.6
			8	2	0.8	0	0	0	0	2	0.8

Fig. 1 Patient distribution according to the Functional Continuum Scale and the aortic stenosis treatment provided. FCS: Functional Continuum Scale, SAVR: surgical aortic valve replacement, TAVR: transcatheter aortic valve replacement, OMT: optimization of medical treatment

of patients undergoing invasive management (Supplementary Table S3), differences in functional status were again detected, so that patients who underwent SAVR had better FCS, SPPB, and Lawton index scores than those who underwent TAVR ($p < 0.005$).

Analysis of survival

A total of 209 patients (81.3%) were alive one year after the intervention or decision to provide medical management. The mortality rate was 9.2% in the SAVR group, 14.8% in the TAVR group, and 46.5% in the OMT group ($p < 0.001$). Kaplan–Meier curves for each treatment group are shown in Fig. 2.

Other differences were found by analyzing mortality in the different groups according to the FCS: FCS-1: 13.2%, FCS-2: 7.1%, FCS-3: 6.5%, FCS-4: 22.4%, FCS-5: 19.2%, FCS-6: 42.4%, FCS-7: 40.0%, FCS-8: 100.0% ($p < 0.001$). Figure 3 shows the Kaplan–Meier curves for each functional category, grouping the patients into robust (FCS-1 to FCS-2: mortality rate 11.5%), prefrail (FCS-3 to FCS-4: mortality rate 14.7%), frail (FCS-5: mortality rate 19.2%) and dependent (FCS-6 to FCS-8: mortality rate 45.0%) ($p < 0.001$).

The univariate analysis showed that the patients who died were more often subjected to conservative management. In addition, they had a higher prevalence of heart failure, a poorer NYHA functional class, a greater presence of chronic renal failure and lower glomerular filtration rate, more chronically prescribed drugs, and higher Charlson scores. In turn, they had a higher prevalence of states of malnutrition or were at risk of malnutrition and lower albumin levels. The patients who died also had a higher prevalence of cognitive impairment, physical frailty, and dependence on IADL and BADL. Table 1 shows the variables that achieved statistical

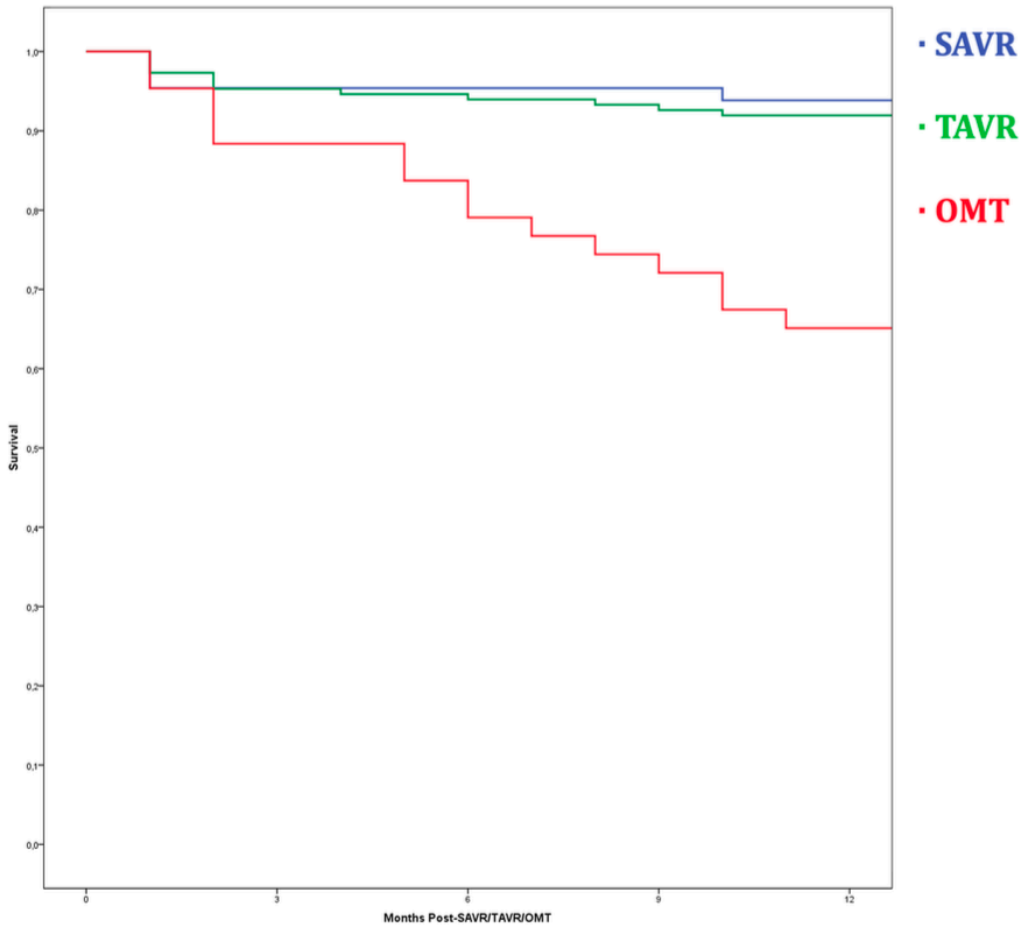


Fig. 2 Kaplan–Meier curves corresponding to each treatment group (SAVR, TAVR, OMT). SAVR: surgical aortic valve replacement, TAVR: transcatheter aortic valve replacement, OMT: optimization of medical treatment

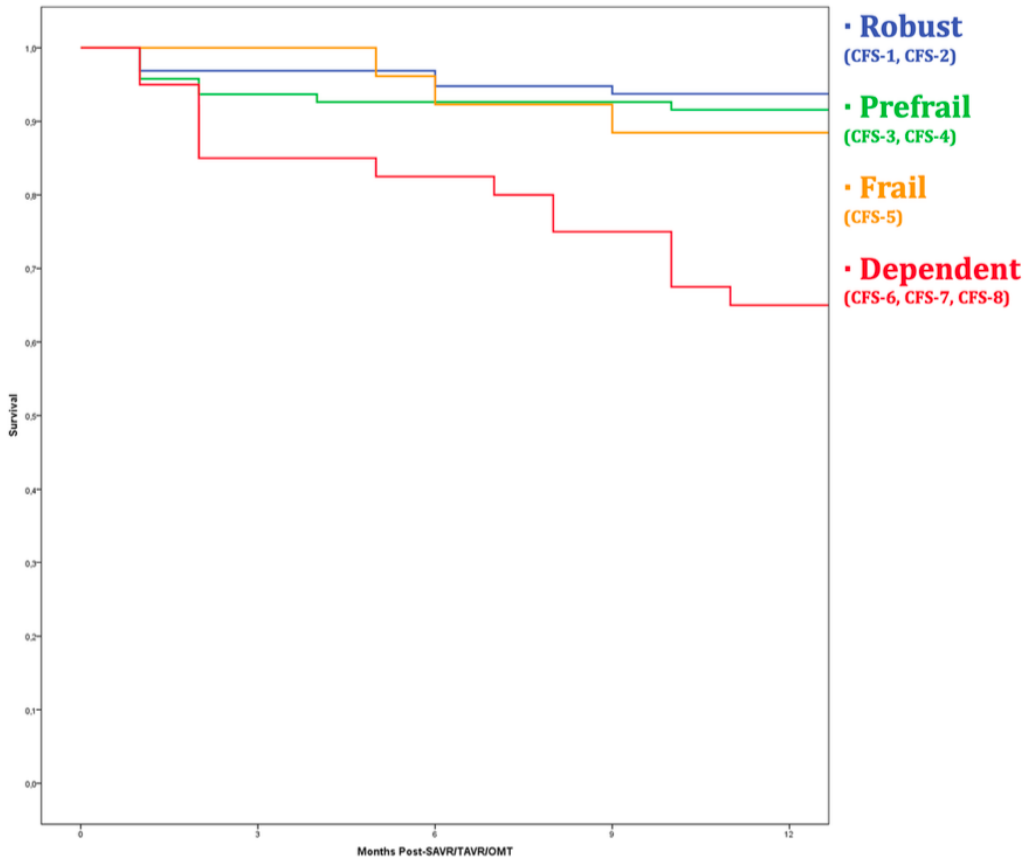


Fig. 3 Kaplan–Meier curves corresponding to each functional category according to the *Functional Continuum Scale*. FCS: Functional Continuum Scale

significance in the univariate analysis according to one-year mortality.

Thus, an adjusted mortality analysis was made, including the following potential confounding factors: age, gender, treatment of valve disease (OMT versus AVR) and its estimated risk (based on the EuroSCORE-II), comorbidity (using the short-form Charlson index), nutritional status (based on the *Mini-Nutritional Assessment-Short Form*) and cognitive function (assessed by the *Mini-Mental State Examination*). The FCS (analyzed as a quantitative variable), EuroSCORE-II, and conservative management of valve disease were retained in the final regression model (Table 2).

Discussion

The results of the present study suggest that functional capacity based on the FCS in patients with severe AS amenable to AVR may aid decision-making for the Heart-Team. It shows marginal differences in one-year all-cause mortality, independent of valve disease management (invasive or conservative), patient age or gender, comorbidity and cardiological risk, or nutritional and cognitive status.

We consider that our findings are of great relevance and reinforce the idea that it is strongly advisable to perform a thorough evaluation of the functional capacity of older patients with severe AS. In this clinical scenario, and in addition to following the appropriate diagnostic-therapeutic algorithms, adequate CGA focused on the patient's functional status beyond a given condition will help quantify the needs, capacities, and problems of the individual [17–19]. On analyzing the distribution of the FRESAS cohort into the different categories of the FCS, we found most of the subjects to be robust or prefrail and independent for IADL and BADL. Likewise, we observed a low prevalence of physically frail patients without significant functional dependence. Similar studies evidenced frailty rates of 12–74%, IADL dependence rates of 43–59%, and BADL dependence rates of 25–50% [10, 20–24], which are consistent with the data obtained in our study.

Table 1 Univariate analysis. Variables associated with one-year mortality

Variable n (%)		Alive 209 (81.3)	Dead 48 (18.7)	*p*-value
Valve disease				
NYHA ≥ 2		57 (27.3)	25 (52.1)	0.001
Invasive management (SAVR or TAVR)		186 (89.0)	28 (58.3)	< 0.001
Previous diseases				
Heart failure		55 (26.3)	22 (45.8)	0.008
Chronic kidney disease		30 (14.4)	14 (29.2)	0.014
Previously prescribed drugs		7.07 ± 3.27	8.23 ± 3.44	0.029
Short-form Charlson index		1.32 ± 1.21	1.79 ± 1.47	0.020
Laboratory				
Albumin (g/l)		43.39 ± 4.13	40.86 ± 7.59	0.032
Glomerular filtration rate (ml/min)		58.08 ± 17.22	51.06 ± 18.59	0.013
Nutritional assessment				
Mini-Nutritional Assessment-Short Form		11.74 ± 1.76	11.10 ± 1.69	0.025
	Malnourished or at risk of malnutrition	78 (37.3)	26 (54.2)	0.032
Mental assessment				
Mini-Mental State Examination		27.03 ± 3.12	25.46 ± 4.32	0.020
	In cognitive impairment range	59 (28.2)	22 (45.8)	0.018
Functional assessment				
Short Physical Performance Battery		8.65 ± 2.30	7.48 ± 2.84	0.010
	Frail	36 (17.2)	17 (35.4)	0.005
Lawton index		5.62 ± 2.13	4.50 ± 2.43	0.002
	Dependent for instrumental activities	100 (47.4)	34 (70.8)	0.004
Barthel index		94.50 ± 9.24	85.73 ± 18.04	0.002
	Dependent for basic activities	43 (20.6)	24 (50.0)	< 0.001
Functional Continuum Scale		3.02 ± 1.70	4.27 ± 2.06	< 0.001

SAVR surgical aortic valve replacement, *TAVR* transcatheter aortic valve replacement

Table 2 *Backward stepwise Cox regression*: independent mortality factors at 12 months post-treatment (SAVR, TAVR or OMT)

Variable	HR	Lower CI	Upper CI	*p*-value
FCS (per point)	1.204	0.999	1.451	0.051
EuroSCORE-II (per point)	1.081	1.006	1.161	0.033
OMT (versus AVR)	2.840	1.409	5.772	0.004

SAVR surgical aortic valve replacement, *TAVR* transcatheter aortic valve replacement, *OMT* optimization of medical treatment, *AVR* aortic valve replacement, *HR* hazard ratio, *CI* confidence interval

Regarding managing valve disease in the different FCS categories, we found those patients subjected to SAVR to be mainly robust and independent. In turn, the individuals subjected to TAVR were mostly robust and prefrail and, to a lesser extent frail or slightly dependent. Lastly, the patients in which OMT was prescribed suffered established functional dependence and belonged to functional continuum groups F6 to F8. In sum, increased patient functional capacity was associated to an increased tendency to perform more invasive treatment of the valve disease. These findings are probably the result of including CGA and functional assessment in the decision-making process of the Heart-Team when establishing futility criteria.

Analyzing one-year mortality, we observed previously described mortality-related factors, such as the management of AS. Therefore, the subjects that survived were more often derived to invasive treatment [1, 5]. The pathophysiology of AS also explains the greater prevalence of heart failure and the poorer functional class documented in our patients who died [4, 25]. Likewise, chronic kidney disease or a diminished estimated glomerular filtration rate was associated with greater mortality. These factors have already been described in other series [26, 27] and included in AVR cardiological prognostic scores such as the EuroSCORE-II [28, 29]. In line with the observations of other series [30], we found the non-survivors to be characterized by greater comorbidity as assessed by the short-form Charlson index, and a more significant number of previous chronic drug prescriptions.

Mortality was associated with the presence of geriatric syndromes. Thus, the patients that died presented a greater prevalence of malnutrition. This is consistent with other series where malnutrition was associated with almost

three-fold higher mortality risk, with mortality among robust malnourished individuals equivalent to that observed in frail non-malnourished subjects [31, 32]. Mortality was related to the presence of cognitive impairment, which constitutes a one-year mortality predictor [33]. Further studies are warranted to explore the cognitive situation in depth and examine its implications in this setting [34], along with studies on the impact of AVR itself upon the course of higher mental functions [35]. Lastly, frailty and functional dependence were associated with worse survival, in the same way as in other series [10, 36, 37].

The regression model retained FCS, invasive valve disease treatment, and its associated estimated cardiological risk as independent mortality risk factors. One-year mortality in the SAVR group was significantly lower than in the TAVR group, and invasive management was significantly associated with patient survival. Other authors have found that mortality does not vary if invasive treatment is provided. Frailty is not associated with long-term adverse effects when comparing the two available alternatives: SAVR and TAVR [38]. Both techniques are good alternatives for treating severe AS, and treatment choice should be individualized according to the patient profile and preferences [39]. TAVR is currently the most widely used option in older patients, as seen in our series, offering similar middle to long-term outcomes, with lesser invasiveness and shorter hospital stays [40]. In older individuals, AVR may improve survival and—and even more importantly—the quality of life [41].

On the other hand, the prescription of OMT is associated with almost three-fold higher mortality risk. Therefore, precluding invasive treatment is very complex and sensitive and should be limited to anatomical/cardiological situations, technical difficulties, severe cognitive impairment, or functional dependence. Our study is the first to analyze the distribution of the functional continuum based on the FCS in older adults amenable to AVR and its implications for decision-making and subsequent health outcomes. The analysis results suggest that the FCS is helpful in this scenario and could serve as an independent predictor of one-year mortality. It may be estimated that a one-point increase in FCS implies a 20% increase in one-year mortality risk, though this result must be interpreted cautiously. Our analysis included all older adults with AS referred to the Heart-Team to contemplate the three possible approaches to this disease. OMT is often under-represented in other series limited to SAVR or TAVR, without the possibility of establishing comparisons between them.

In addition to the limitations inherent to single-center studies, a mention must be made of the limited number of individuals corresponding to the last categories of the functional continuum. This may be due to prior patient selection by the clinical cardiologists before referral to the Heart-Team, with the exclusion of those subjects showing more significant levels of functional dependence. Our study provides evidence for a new tool for prognosis in these patients. However, it does not compare with validated standardized tools, which would also constitute a limitation. An overwhelming number of scores and scales have been studied and validated to identify older patients with poor expected benefits from AVR. It has been demonstrated that multidimensional scales of frailty (such as the Essential Frailty Toolset, the Clinical Frailty Scale, or the Frailty Index) [10, 42–44], and multidimensional geriatric assessment [24, 36] are better prognostic tools compared with monodimensional frailty assessments such as the Frailty Phenotype. It seems necessary to develop more studies that analyze the FCS in other populations, focusing on similarities and differences between this new tool and validated and broadly used tools (including predictive value, feasibility, time consumption, and standardization).

Prefrailty or frailty predicted higher mortality rates in independent individuals compared to robust patients. Addressing frailty as a reversible syndrome, we can establish the need to define specific intervention protocols allowing patient transition from groups characterized by lesser to greater functional capacity [45, 46]. Such multimodal programs would include the prescription of individualized multicomponent exercise before and after AVR [47, 48]. These results also emphasize the need to add frailty to the procedure risk-estimating scores [22, 49]. The most significant uncertainty regarding decision-making in AS was found in individuals with mild dependence for BADL (FCS-6 group), where a marked increase in mortality was observed (over 40%). Two very distinct scenarios may be found: situations of irreversible futility where valve replacement may be inadequate or situations of reversible frailty that may benefit from an intensive, multidisciplinary approach, careful risk assessment, and prehabilitation or conditioning to face TAVR [6, 19, 50, 51]. Concerning the last groups of the functional continuum (FCS-7–8), the tendency is to prescribe conservative management, establishing situations of futility where the risk far outweighs the expected benefits of AVR. In these cases, it is essential to identify predictors of the absence of benefits in terms of function and symptoms, avoid situations where it is not desirable to prolong survival [52], optimize medical treatment, and establish a care plan to control the patient's symptoms and improve quality of life [53].

Conclusions and implications

The majority of frail and prefrail older adults with severe AS benefit from AVR, though they have a greater risk of complications following the procedure. In this complex setting, identifying patient functional capacity may help design an

intervention strategy and ensure improved health outcomes, maximizing the optimization of resources. The FCS is a predictive tool that may be considered for clinical decision-making in older AS patients amenable to AVR.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s40520-022-02300-y.

Data availability The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Conflict of Interest We have no conflicts of interest to disclose.

Ethical approval The research protocol was approved by the local ethics committee.

Informed consent Written consent was obtained from all participants.

Disclosures This manuscript's contents have not been previously published and is not under consideration elsewhere. All authors meet the criteria for authorship and have no conflicts of interest to disclose.

If accepted, the paper will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically, without the written consent of the copyright holder.

Ethical statement The development of the manuscript was carried out following the recommendations established by the local ethics committee. The work conforms to the provisions of the Declaration of Helsinki.

References

1. Goody PR, Hosen MR, Christmann D et al (2020) Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. Arterioscler Thromb Vasc Biol 40:885–900. https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313067
2. Strait JB, Lakatta EG (2012) Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. Heart Fail Clin 8:143–164. https://doi.org/10.1016/j.hfc.2011.08.01
3. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ et al (2013) Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. J Am Coll Cardiol 62:1002–1012. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.015
4. Carabello BA, Paulus WJ (2009) Aortic stenosis. Lancet 373:956–966. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60211-7
5. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al (2022) 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 43:561–632. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395
6. Asgar AW, Ouzounian M, Adams C et al (2019) 2019 Canadian cardiovascular society position statement for transcatheter aortic valve implantation. Can J Cardiol 35:1437–1448. https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.08.011
7. Ungar A, Schoenenberger A, Maggi S et al (2015) The value of comprehensive geriatric assessment in elderly patients with severe aortic stenosis-A position statement of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS). Eur Geriatr Med 6:271–273. https://doi.org/10.1016/j.eurger.2014.12.011
8. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al (2001) Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56:M146–M156. https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146
9. Pulignano G, Gulizia MM, Baldasseroni S et al (2017) ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH executive summary of consensus document on risk stratification in elderly patients with aortic stenosis before surgery or transcatheter aortic valve replacement. Eur Heart J Suppl 19:D354–D369. https://doi.org/10.1093/eurheartj/sux012
10. Afilalo J, Lauck S, Kim DH et al (2017) Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: The FRAILTY-AVR Study. J Am Coll Cardiol 70:689–700. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.024
11. Abizanda P, Rodríguez-Mañas L (2017) Function but not multimorbidity at the cornerstone of geriatric medicine. J Am Geriatr Soc 65:2333–2334. https://doi.org/10.1111/jgs.15021
12. Abizanda P, López-Torres J, Romero L et al (2011) Fragilidad y dependencia en Albacete (estudio FRADEA): razonamiento, diseño y metodología [Frailty and dependence in Albacete (FRADEA study): reasoning, design and methodology]. Rev Esp Geriatr Gerontol 46:81–88. https://doi.org/10.1016/j.regg.2010.10.004
13. Hoogendijk EO, Romero L, Sánchez-Jurado PM et al (2019) A new functional classification based on frailty and disability stratifies the risk for mortality among older adults: the FRADEA study. J Am Med Dir Assoc 20:1105–1110. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2019.01.129
14. Alcantud R, Andrés-Pretel F, Sánchez-Jurado PM et al (2021) The functional continuum scale in relation to hospitalization density in older adults: the FRADEA study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 76:1512–1518. https://doi.org/10.1093/gerona/glab004
15. Solla-Suárez P, Avanzas P, Pascual I et al (2021) Frailty assessment in a cohort of elderly patients with severe symptomatic aortic stenosis: insights from the FRailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis (FRESAS) Registry. J Clin Med 10:2345. https://doi.org/10.3390/jcm10112345
16. Ishiyama D, Yamada M, Makino A et al (2017) The cut-off point of short physical performance battery score for sarcopenia in older cardiac inpatients. Eur Geriatr Med 8:299–303. https://doi.org/10.1016/j.eurger.2017.05.001
17. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD et al (1993) Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. Lancet 342:1032–1036. https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92884-v
18. Cesari M, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J et al (2018) Evidence for the domains supporting the construct of intrinsic capacity. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 73:1653–1660. https://doi.org/10.1093/gerona/gly011
19. Gutiérrez J, Avanzas P, Solla P et al (2020) Comprehensive geriatric assessment in older patients with severe aortic stenosis: usefulness in detecting problems and planning interventions. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 73:336–338. https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.09.026
20. Martínez-Sellés M, Gómez JJ, Carro A et al (2014) Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention. J Intern Med 275:608–620. https://doi.org/10.1111/joim.12174
21. Green P, Arnold SV, Cohen DJ et al (2015) Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). Am J Cardiol 116:264–269. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.03.061
22. Arnold SV, Afilalo J, Spertus JA et al (2016) Prediction of poor outcome after transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 68:1868–1877. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.07.762
23. Goudzwaard JA, de Ronde-Tillmans MJAG, El Faquir N et al (2019) The erasmus frailty score is associated with delirium and 1-year mortality after transcatheter aortic valve implantation in

older patients. The TAVI Care & Cure program. Int J Cardiol 276:48–52. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.10.093
24. Bureau ML, Liuu E, Christiaens L et al (2017) Using a multidimensional prognostic index (MPI) based on comprehensive geriatric assessment (CGA) to predict mortality in elderly undergoing transcatheter aortic valve implantation. Int J Cardiol 236:381–386. https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.02.048
25. Capoulade R, Clavel MA, Le Ven F et al (2017) impact of left ventricular remodelling patterns on outcomes in patients with aortic stenosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging 18:1378–1387. https://doi.org/10.1093/ehjci/jew288
26. Thourani VH, Sarin EL, Keeling WB et al (2011) Long-term survival for patients with preoperative renal failure undergoing bioprosthetic or mechanical valve replacement. Ann Thorac Surg 91:1127–1134. https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.12.056
27. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G et al (2013) Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation. J Am Coll Cardiol 62:869–877. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.04.057
28. Nashef SA, Roques F, Sharples LD et al (2012) EuroSCORE II. Eur J Cardiothorac Surg 41:734–745. https://doi.org/10.1093/ejcts/ezs043
29. Johansson M, Nozohoor S, Zindovic I et al (2014) Prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: a comparison of logistic EuroSCORE, STS score, and EuroSCORE II. J Heart Valve Dis 23:567–574
30. Feldman DR, Romashko MD, Koethe B et al (2021) comorbidity burden and adverse outcomes after transcatheter aortic valve replacement. J Am Heart Assoc 10:e018978. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018978
31. Goldfarb M, Lauck S, Webb JG et al (2018) Malnutrition and Mortality in Frail and Non-Frail Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement. Circulation 138:2202–2211. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033887
32. Doi S, Ashikaga K, Kida K et al (2020) Prognostic value of Mini Nutritional Assessment-Short Form with aortic valve stenosis following transcatheter aortic valve implantation [published online ahead of print, 2020 Sep 10]. ESC Heart Fail 7:4024–4031. https://doi.org/10.1002/ehf2.13007
33. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F et al (2018) Frequency and consequences of cognitive impairmentin patients underwent transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 122:844–850. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.05.026
34. Luan BM, Erfe JM, Brovman EY et al (2019) Postoperative outcomes in SAVR/TAVR patients with cognitive impairment: a systematic review. Semin Thorac Cardiovasc Surg 31:370–380. https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2018.11.017
35. Ghezzi ES, Ross TJ, Davis D et al (2020) Meta-analysis of prevalence and risk factors for cognitive decline and improvement after transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 127:105–112. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.04.023
36. Ungar A, Mannarino G, van der Velde N et al (2018) Comprehensive geriatric assessment in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation - results from the CGA-TAVI multicentre registry. BMC Cardiovasc Disord 18:1. https://doi.org/10.1186/s12872-017-0740-x
37. Kim DH, Afilalo J, Shi SM et al (2019) Evaluation of changes in functional status in the year after aortic valve replacement. JAMA Intern Med 179:383–391. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.6738
38. Arnold SV, Zhao Y, Leon MB et al (2022) Impact of frailty and prefrailty on outcomes of transcatheter or surgical aortic valve replacement. Circ Cardiovasc Interv 15:e011375. https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011375
39. Lauck SB, Baron SJ, Irish W et al (2021) Temporal Changes in Mortality After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: Retrospective Analysis of US Medicare Patients (2012–2019). J Am Heart Assoc 10:e021748. https://doi.org/10.1161/JAHA.120.021748
40. Burrage M, Moore P, Cole C et al (2017) transcatheter aortic valve replacement is associated with comparable clinical outcomes to open aortic valve surgery but with a reduced length of in-patient hospital stay: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Heart Lung Circ 26:285–295. https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.07.011
41. Gouda P, Paterson C, Meyer S et al (2020) Effects of transcatheter aortic valve implantation on frailty and quality of life. CJC Open 2:79–84. https://doi.org/10.1016/j.cjco.2019.12.006
42. Afilalo J (2017) The clinical frailty scale: upgrade your eyeball test. Circulation 135:2025–2027. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025958
43. Shi S, Afilalo J, Lipsitz LA et al (2019) Frailty phenotype and deficit accumulation frailty index in predicting recovery after transcatheter and surgical aortic valve replacement. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 74:1249–1256. https://doi.org/10.1093/gerona/gly196
44. Hosler QP, Maltagliati AJ, Shi SM et al (2019) A practical two-stage frailty assessment for older adults undergoing aortic valve replacement. J Am Geriatr Soc 67:2031–2037. https://doi.org/10.1111/jgs.16036
45. Lee JS, Auyeung TW, Leung J et al (2014) Transitions in frailty states among community-living older adults and their associated factors. J Am Med Dir Assoc 15:281–286. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.12.002
46. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE et al (2019) Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet 394:1365–1375. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31786-6
47. Eichler S, Salzwedel A, Reibis R et al (2017) Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: Predictors of functional and psychocognitive recovery. Eur J Prev Cardiol 24:257–264. https://doi.org/10.1177/2047487316679527
48. Ijaz N, Buta B, Xue QL et al (2022) Interventions for frailty among older adults with cardiovascular disease: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol 79:482–503. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.11.029
49. Rogers T, Alraies MC, Moussa Pacha H et al (2018) Clinical frailty as an outcome predictor after transcatheter aortic valve implantation. Am J Cardiol 121:850–855. https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2017.12.035
50. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A et al (2010) Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. J Am Coll Cardiol 55:1080–1090. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.12.014
51. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H et al (2012) Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis [published correction appears in N Engl J Med. 2012 Aug 30;367(9):881]. N Engl J Med 366:1696–1704. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1202277
52. Yoshijima N, Saito T, Inohara T et al (2021) Predictors and clinical outcomes of poor symptomatic improvement after transcatheter aortic valve replacement. Open Heart 8:e001742. https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001742
53. Lindman BR, Alexander KP, O'Gara PT et al (2014) Futility, benefit, and transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv 7:707–716. https://doi.org/10.1016/j.jcin.2014.01.167

SUPPLEMENTARY MATERIAL

Supplementary Table S1. Baseline characteristics and univariate analysis according to patient survival at 12 months.

		Total	Mortality		p-value
			No	Yes	
Variable	n (%)	257 (100)	209 (81.3)	48 (18.7)	-
Demographic					
	Age (years)	83.95±3.94	83.75±3.98	84.80±3.67	0.097
	Gender (female)	156 (60.7)	123 (58.9)	33 (68.8)	0.252
Valve disease					
	Valve area (cm^2)	0.71±0.17	0.72±0.17	0.69±0.18	0.485
	Mean gradient (mmHg)	44.82±14.15	45.12±14.39	43.35±12.99	0.482
	Maximum gradient	72.62±21.70	72.32±21.88	74.34±20.91	0.639
	Depressed LVEF	47 (18.3)	37 (17.7)	10 (20.8)	0.613
	NYHA ≥ 2	82 (31.9)	57 (27.3)	25 (52.1)	0.001
	EuroSCORE-II	3.91±3.18	3.68±2.63	4.91±4.82	0.095
	Invasive management (SAVR or TAVR)	214 (83.3)	186 (89.0)	28 (58.3)	<0.001
Previous diseases					
	Arterial hypertension	196 (76.2)	158 (75.6)	38 (79.2)	0.600
	Dyslipidemia	146 (56.8)	122 (58.4)	24 (41.6)	0.291
	Atrial fibrillation	89 (34.6)	67 (32.1)	22 (45.8)	0.070
	Heart failure	77 (30.0)	55 (26.3)	22 (45.8)	0.008
	Anemia	74 (28.8)	56 (26.8)	18 (37.5)	0.140
	Diabetes mellitus	65 (25.3)	51 (24.4)	14 (29.2)	0.493
	Chronic lung disease	56 (21.8)	41 (19.6)	15 (31.3)	0.078
	Depression	55 (21.6)	45 (21.5)	10 (20.8)	0.915
	Thyroid disease	51 (19.8)	42 (20.1)	9 (18.8)	0.833
	Chronic kidney disease	44 (17.1)	30 (14.4)	14 (29.2)	0.014
	Acute myocardial infarction	43 (16.7)	32 (15.3)	11 (22.9)	0.203

	Stroke or transient ischemic attack	34 (13.2)	27 (12.9)	7 (14.6)	0.759
	Peripheral artery disease	23 (9.0)	20 (9.6)	3 (6.3)	0.468
	Cognitive impairment	10 (3.9)	8 (3.8)	2 (4.2)	0.913
	Previous medical diagnoses	9.09±3.39	8.90±3.35	9.90±3.52	0.067
	Previous surgeries	1.93±1.74	1.97±1.78	1.77±1.58	0.474
	Previously prescribed drugs	7.28±3.33	7.07±3.27	8.23±3.44	0.029
	Short-form Charlson index	1.40±1.27	1.32±1.21	1.79±1.47	0.020
	Comorbidity	103 (40.1)	79 (37.8)	24 (50)	0.120
Laboratory					
	Hemoglobin (g/dl)	12.71±1.89	12.73±1.87	12.66±2.01	0.818
	Albumin (g/l)	42.91±5.05	43.39±4.13	40.86±7.59	0.032
	Creatinine (mg/dl)	1.16±0.77	1.13±0.71	1.28±0.97	0.246
	Glomerular filtration rate (ml/min)	56.77±17.66	58.08±17.22	51.06±18.59	0.013
Nutritional assessment					
	Body mass index (kg/m^2)	29.21±4.58	29.29±4.51	28.87±4.90	0.566
	Mini-Nutritional Assessment-Short Form	11.62±1.76	11.74±1.76	11.10±1.69	0.025
	Malnourished or at risk of malnutrition	104 (40.5)	78 (37.3)	26 (54.2)	0.032
Mental and mood assessment					
	Mini-Mental State Examination	26.74±3.43	27.03±3.12	25.46±4.32	0.020
	In cognitive impairment range	81 (31.5)	59 (28.2)	22 (45.8)	0.018
	Yesavage depression scale	3.24±2.85	3.16±2.71	3.60±3.40	0.343
	In depression range	71 (27.6)	58 (27.8)	13 (27.1)	0.926
Functional assessment					
	Short Physical Performance Battery	8.43±2.45	8.65±2.30	7.48±2.84	0.010
	Frail	53 (20.6)	36 (17.2)	17 (35.4)	0.005
	Lawton index	5.41±2.23	5.62±2.13	4.50±2.43	0.002

	Dependent for instrumental activities	134 (52.1)	100 (47.4)	34 (70.8)	0.004
Barthel index		92.86±11.87	94.50±9.24	85.73±18.04	0.002
	Dependent for basic activities	67 (26.1)	43 (20.6)	24 (50.0)	<0.001

SAVR: surgical aortic valve replacement, TAVR: transcatheter aortic valve replacement.

Supplementary Table S2. Impact of functional assessment on the decision to perform invasive treatment of aortic stenosis.

Functional assessment		Aortic stenosis management		p-value
		Invasive (SAVR / TAVR)	Conservative (OMT)	
	n (%)	214 (83.3)	43 (16.7)	-
	Short Physical Performance Battery	8.89±2.02	6.16±3.10	<0.001
	Lawton index	5.89±1.94	3.05±2.08	<0.001
	Barthel index	95.98±6.40	77.33±18.81	<0.001
	Functional Continuum Scale	2.86±1.60	5.23±1.63	<0.001

SAVR: surgical aortic valve replacement, TAVR: transcatheter aortic valve replacement, OMT: optimization of medical treatment.

Supplementary Table S3. Differences in functional assessment according to the type of valve replacement.

Functional assessment		AVR type		p-value
		SAVR	TAVR	
	n (%)	65 (30.4)	149 (69.6)	-
	Short Physical Performance Battery	9.69±1.44	8.54±2.13	<0.001
	Lawton index	6.43±1.63	5.65±2.02	0.007
	Barthel index	97.00±3.83	95.54±7.21	0.125
	Functional Continuum Scale	2.15±1.30	3.17±1.63	<0.001

AVR: aortic valve replacement, SAVR: surgical aortic valve replacement, TAVR: transcatheter aortic valve replacement.

3.3. Osteosarcopenia and Mortality in Older Adults Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement.

Artículo 3: **Solla-Suarez P**, Arif SG, Ahmad F, et al. Osteosarcopenia and Mortality in Older Adults Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*. 2024;9(7):611-618. doi:10.1001/jamacardio.2024.0911

Resumen en castellano:

- Importancia. La osteosarcopenia es un síndrome geriátrico emergente caracterizado por el deterioro del músculo y el hueso relacionado con la edad. Aunque la fragilidad y la sarcopenia han sido ampliamente estudiadas en adultos mayores sometidos a reemplazo valvular aórtico transcatéter (TAVR), la osteosarcopenia aún no ha sido investigada en este contexto.
- Objetivo. Determinar la asociación entre la osteosarcopenia y resultados adversos tras el TAVR.
- Diseño, entorno y participantes. Análisis post hoc del estudio prospectivo multicéntrico FRAILTY-AVR (*Frailty in Aortic Valve Replacement*) y su extensión en McGill, que incluyó pacientes de 70 años o más sometidos a TAVR entre 2012 y 2022. FRAILTY-AVR se llevó a cabo en 14 centros de Canadá, Estados Unidos y Francia entre 2012 y 2016, mientras que el centro afiliado a la Universidad McGill en Montreal, Quebec, Canadá, continuó reclutando pacientes hasta 2022.
- Variable a estudio. Osteosarcopenia evaluada mediante tomografía computarizada (TC) previa al TAVR.
- Principales resultados y medidas. Se analizaron TC realizadas por indicación clínica previamente al TAVR, para cuantificar el área del músculo psoas (*psoas muscle area*, PMA) y la densidad ósea vertebral (*vertebral bone density*, VBD). La osteosarcopenia se definió como la combinación de PMA y VBD bajos según puntos de corte previamente establecidos. El resultado primario fue la mortalidad por cualquier causa a un año. Los resultados secundarios incluyeron mortalidad a 30 días, duración de la hospitalización, destino al alta y deterioro funcional. Se utilizó regresión logística multivariable para ajustar por posibles factores de confusión.
- Resultados. De los 605 pacientes incluidos (271 [45 %] mujeres), 437 (72 %) eran octogenarios, con una edad media de 82,6 ± 6,2 años. El PMA medio fue de 22,1 ± 4,5 cm² en hombres y 15,4 ± 3,5 cm² en mujeres. La VBD media fue de 104,8 ± 35,5 unidades Hounsfield (HU) en hombres y 98,8 ± 34,1 HU en mujeres. Un total de 91 pacientes (15 %) cumplían los criterios de osteosarcopenia y presentaban mayores

tasas de fragilidad, fracturas y malnutrición al inicio del estudio. La mortalidad a un año fue más alta en los pacientes con osteosarcopenia (29 pacientes [32 %]), seguida de aquellos con PMA bajo aislado (18 pacientes [14 %]), VBD bajo aislado (16 pacientes [11 %]) y estado óseo y muscular normal (21 pacientes [9 %]) ($p < 0,001$). La osteosarcopenia, pero no el VBD o PMA bajos de manera aislada, se asoció de forma independiente con la mortalidad a un año (*Odds Ratio* [OR] 3,18; IC 95 %: 1,54-6,57) y con el deterioro funcional a un año (OR 2,11; IC 95 %: 1,19-3,74). Esta asociación se mantuvo en los análisis de sensibilidad ajustados por el *Essential Frailty Toolset*, la *Clinical Frailty Scale* y condiciones geriátricas como malnutrición y discapacidad.

- Conclusiones y relevancia. Los hallazgos sugieren que la detección de osteosarcopenia mediante TC clínicamente indicadas podría permitir la identificación de pacientes frágiles con un riesgo tres veces mayor de mortalidad a un año tras el TAVR. Esta evaluación oportunista de la osteosarcopenia podría mejorar la predicción de riesgo, apoyar la toma de decisiones y facilitar la implementación de intervenciones de rehabilitación en adultos mayores.

Journal Citation Reports (2023):

· Factor de impacto (FI): 14.7.

· Cuartil (Q): Q1.

· Ranking revista (*category cardiac & cardiovascular systems*): 7/222.

JAMA Cardiology | Original Investigation

Osteosarcopenia and Mortality in Older Adults Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement

Pablo Solla-Suarez, MD, MSc; Saleena Gul Arif, MD; Fayeza Ahmad, MSc; Neelabh Rastogi, MD; Andrew Meng, MD; Joshua M. Cohen, MD; Julia Rodighiero, BSc; Nicolo Piazza, MD, PhD; Giuseppe Martucci, MD; Sandra Lauck, PhD; John G. Webb, MD; Dae H. Kim, MD, ScD; Bojan Kovacina, MD; Jonathan Afilalo, MD, MSc

IMPORTANCE Osteosarcopenia is an emerging geriatric syndrome characterized by age-related deterioration in muscle and bone. Despite the established relevance of frailty and sarcopenia among older adults undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR), osteosarcopenia has yet to be investigated in this setting.

OBJECTIVE To determine the association between osteosarcopenia and adverse outcomes following TAVR.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This is a post hoc analysis of the Frailty in Aortic Valve Replacement (FRAILTY-AVR) prospective multicenter cohort study and McGill extension that enrolled patients aged 70 years or older undergoing TAVR from 2012 through 2022. FRAILTY-AVR was conducted at 14 centers in Canada, the United States, and France between 2012 and 2016, and patients at the McGill University–affiliated center in Montreal, Québec, Canada, were enrolled on an ongoing basis up to 2022.

EXPOSURE Osteosarcopenia as measured on computed tomography (CT) scans prior to TAVR.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Clinically indicated CT scans acquired prior to TAVR were analyzed to quantify psoas muscle area (PMA) and vertebral bone density (VBD). Osteosarcopenia was defined as a combination of low PMA and low VBD according to published cutoffs. The primary outcome was 1-year all-cause mortality. Secondary outcomes were 30-day mortality, hospital length of stay, disposition, and worsening disability. Multivariable logistic regression was used to adjust for potential confounders.

RESULTS Of the 605 patients (271 [45%] female) in this study, 437 (72%) were octogenarian; the mean (SD) age was 82.6 (6.2) years. Mean (SD) PMA was 22.1 (4.5) cm^2 in men and 15.4 (3.5) cm^2 in women. Mean (SD) VBD was 104.8 (35.5) Hounsfield units (HU) in men and 98.8 (34.1) HU in women. Ninety-one patients (15%) met the criteria for osteosarcopenia and had higher rates of frailty, fractures, and malnutrition at baseline. One-year mortality was highest in patients with osteosarcopenia (29 patients [32%]) followed by those with low PMA alone (18 patients [14%]), low VBD alone (16 patients [11%]), and normal bone and muscle status (21 patients [9%]) ($P < .001$). Osteosarcopenia, but not low VBD or PMA alone, was independently associated with 1-year mortality (odds ratio [OR], 3.18; 95% CI, 1.54-6.57) and 1-year worsening disability (OR, 2.11; 95% CI, 1.19-3.74). The association persisted in sensitivity analyses adjusting for the Essential Frailty Toolset, Clinical Frailty Scale, and geriatric conditions such as malnutrition and disability.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE The findings suggest that osteosarcopenia detected using clinical CT scans could be used to identify frail patients with a 3-fold increase in 1-year mortality following TAVR. This opportunistic method for osteosarcopenia assessment could be used to improve risk prediction, support decision-making, and trigger rehabilitation interventions in older adults.

Editor's Note
Multimedia
Supplemental content

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Jonathan Afilalo, MD, MSc, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, 3755 Côte-Ste-Catherine Rd, H-411, Montreal, QC H3T 1E2, Canada (jonathan.afilalo@mcgill.ca).

JAMA Cardiol. doi:10.1001/jamacardio.2024.0911
Published online May 15, 2024.

Osteosarcopenia is the concomitant presence of low bone density (osteopenia or osteoporosis) and low muscle mass and quality (sarcopenia). Osteoporosis results in decreased bone strength, causing increased risk of fractures.[1] Sarcopenia results in decreased muscle strength, causing increased risk of falls and sedentariness.[2] Together, they predispose patients to accelerated decline in functional status. Both conditions coexist when the balance between synthesis and elimination of bone and muscle tissue is disturbed due to age-related pathophysiological changes and cross talk mediated by paracrine and endocrine signaling molecules.[3] These changes include lower levels of sex hormones, higher levels of cortisol, vitamin D deficiency, and insulin resistance with infiltration of fat in bone and muscle. The rate of loss of bone density and muscle mass is potentiated by malnutrition and sedentariness, common in older adults.

The prevalence of osteosarcopenia has been estimated to be between 5% and 37% in community-dwelling older adults,[4] although it remains underdiagnosed in most cases. Compared with osteoporosis or sarcopenia alone, osteosarcopenia amplifies the risks of frailty, disability, hospitalization, and death.[5] Osteosarcopenia is increasingly viewed as a key component of frailty, which in turn is associated with vulnerability to stressors and adverse health outcomes in older adults.[6] While numerous studies have demonstrated the impact of frailty[7,8] and sarcopenia[9,10] on mortality and major morbidity following cardiac surgery or transcatheter intervention, the incremental impact of osteosarcopenia has yet to be evaluated. Thus, the present study sought to investigate the radiologic assessment and prognostic impact of osteosarcopenia in a multicenter cohort of patients undergoing transcatheter aortic valve replacement (TAVR).

Key Points

Question Is osteosarcopenia that is assessed from clinical computed tomography (CT) scans associated with mortality and disability following transcatheter aortic valve replacement (TAVR)?

Findings In a cohort study of 605 older patients undergoing TAVR, osteosarcopenia was coprevalent with geriatric syndromes, such as frailty, and was associated with a 3-fold increase in 1-year mortality and a 2-fold increase in incident disability. Isolated findings of low muscle mass or low bone density were not associated with mortality or incident disability.

Meaning Osteosarcopenia, as assessed by CT, is a novel geriatric risk factor that can be opportunistically measured prior to TAVR to inform decision-making and identify patients who may benefit from rehabilitation interventions.

Methods

Study Population and Design

Patients aged 70 years or older who had aortic stenosis treated by TAVR were prospectively enrolled in the Frailty in Aortic Valve Replacement (FRAILTY-AVR)[7] cohort study, which was conducted at 14 centers in Canada, the United States, and France between 2012 and 2016 (10 of which contributed to this study but did not necessarily enroll patients throughout the entire study period). Patients at the McGill University–affiliated center in Montreal, Québec, Canada, were enrolled on an ongoing basis up to 2022. A comprehensive assessment of frailty and geriatric domains was performed before the procedure. Follow-up for clinical and functional outcomes was performed 1 year after the procedure. Osteosarcopenia was assessed from computed tomography (CT) scans that were routinely acquired for procedural planning before TAVR. Exclusion criteria were lack of informed consent, emergent procedure, unstable vital signs, CT field of view not including the abdomen, or CT files not retrievable. Research ethics boards at each hospital approved this study, and patients provided written informed consent to participate.

Bone Assessment

Vertebral bone density (VBD) was represented by the trabecular attenuation of the first 4 lumbar vertebrae on axial CT images acquired before TAVR. The L1, L2, L3, and L4 vertebral levels were chosen for trabecular attenuation measurements as they are easily identifiable and have been used in normative reference studies, with low VBD defined as less than 90 Hounsfield units (HU).[11] Using OsiriX version 9 software (Pixmeo SARL), 2 trained observers overseen by a senior radiologist manually traced an ovoid region of interest in the center of the vertebral body (**Figure 1**) to measure the mean attenuation in Hounsfield units, which was averaged across the 4 vertebrae. Bone abnormalities, artifacts, or lesions were avoided. Levels where a reliable trabecular measurement was not feasible were excluded. For vertebral fracture assessment (an explanatory cross-sectional correlate of VBD), the Genant method was used to evaluate all thoracic and lumbar levels. This method is proven to be reproducible and able to differentiate fractures from other deformities.[11,12] A Genant grade of 2 or more was considered a vertebral fracture so as not to count mild vertebral deformities such as physiological wedging and short vertebral height.

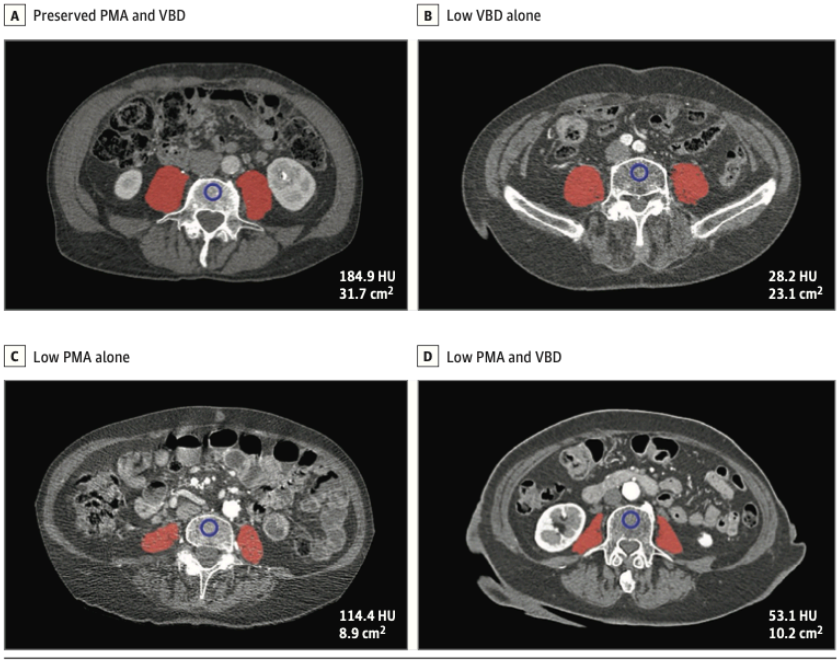
Muscle Assessment

Muscle mass was represented by the cross-sectional psoas muscle area (PMA) on axial CT images acquired before TAVR. The L4 vertebral level was chosen for PMA measurements given the extensive prognostic data and published normative reference values at this level, with low PMA defined as less than 22 cm^2 for men and less than 12 cm^2 for women.[13] This level was specified as the axial image immediately below the anterior-superior aspect of the bright vertebral end plate of L4, corroborated by a multiplanar reconstruction of the sagittal view. Using CoreSlicer version 1 web-based software (CoreSlicer.com),[14] 2 trained observers segmented the left and right psoas muscles with a smart paintbrush tool that had a programmed threshold range of 30 to 150 HU (Figure 1) designed to isolate muscle-density tissue.

Covariates

Covariates of interest were age, sex, height, weight, body mass index, individual comorbidities, and Charlson Comorbidity Index score. The TAVI2-SCORe,[15] a TAVR-specific risk score,

Figure 1. Bone and Muscle Status by Computed Tomography



Representative examples from a patient with preserved psoas muscle area (PMA) and vertebral bone density (VBD) (A), a patient with low VBD alone (B), a patient with low PMA alone (C), and a patient with low PMA and VBD (osteosarcopenia) (D). The measurements of VBD (in Hounsfield units [HU]) and PMA (in centimeters squared) are listed. The red mask denotes the segmented psoas muscles at the L4 vertebrae level; blue circle, the region of interest to assess trabecular attenuation.

encompasses age of 85 years or older, female sex, recent myocardial infarction, reduced ejection fraction less than 35%, critical mean aortic gradient, porcelain aorta, anemia, and severe chronic kidney disease. Physical performance was measured with the Short Physical Performance Battery (SPPB), with a score of 8 or lower out of 12 defined as abnormal. Additional geriatric domains included handgrip strength, Clinical Frailty Scale score, Essential Frailty Toolset (EFT) score, basic and instrumental activities of daily living, Mini-Mental State Examination score, Geriatric Depression Scale-Short Form score, and Mini Nutritional Assessment-Short Form score.

Outcomes

The primary outcome was 1-year all-cause mortality ascertained by a combination of the participating hospitals' electronic health records, linked databases, and telephone follow-up with patients or their next of kin. The main secondary outcome was 1-year worsening disability (or death), defined as 2 or more basic and instrumental activities of daily living for which the patient newly required help or was completely unable to perform independently, ascertained by the interviewer-administered Older Americans Resources and Services questionnaire. Additional outcomes were 1-year poor outcome, defined as very low or worsening health-related quality of life, 1-month all-cause mortality, post-TAVR length of stay, and discharge to locations other than home (inpatient rehabilitation facilities, nursing homes, or other hospital facilities).

Statistical Analysis

Data were expressed as mean (SD) for continuous variables and as the number (percentage) of individuals for categorical variables. Patients were subdivided into 4 groups: (1) normal VBD and PMA, (2) low VBD and normal PMA, (3) normal VBD and low PMA, and (4) low VBD and PMA (indicating osteosarcopenia). Analysis of variance was used to detect differences in baseline characteristics and outcomes across groups. Logistic regression was used to detect differences in primary and secondary outcomes across groups, adjusting for the following confounders: age, sex, height, weight, Charlson Comorbidity Index score, TAVI2-SCORe, fracture(s), and baseline SPPB score. The Kaplan-Meier method was used to construct survival curves. Receiver operating characteristic (ROC) analyses were used to confirm the optimal cutoff for VBD (in Hounsfield units) to discriminate vertebral fractures and to assess the area under the ROC curve (AUROC) for risk models with and without CT bone and muscle status. Statistical analyses were performed with Stata version 18 software (StataCorp LLC). Two-tailed $P < .05$ was considered statistically significant.

Results

A total of 605 patients (271 [45%] female) with pre-TAVR CT scans were included in this analysis. Among them, 437 (72%) were octogenarian; the mean (SD) age was 82.6 (6.2) years. Those excluded due to lack of analyzable CT scans were otherwise similar in terms of age, sex, comorbidities, and outcomes. Mean (SD) VBD was 104.8 (35.5) HU in men and 98.8 (34.1) HU in women. Mean (SD) PMA was 22.1 (4.5) cm^2 in men and 15.4 (3.5) cm^2 in women. Accordingly, 238 patients (39%) were classified as having normal bone and muscle status, 150 (25%) as having low VBD alone, 126 (21%) as having low PMA

Table 1. Baseline Characteristics by Bone and Muscle Status

Characteristic	Normal (n = 238)	Low VBD (n = 150)	Low PMA (n = 126)	Osteosarcopenia (n = 91)	*P* value
Age, mean (SD), y	81.0 (6.6)	83.9 (5.5)	82.7 (5.9)	84.8 (5.3)	<.001
Sex, No. (%)					
Female	124 (52)	98 (65)	27 (21)	22 (24)	<.001
Male	114 (48)	52 (35)	99 (79)	69 (76)	
Height, mean (SD), m	1.7 (0.1)	1.6 (0.1)	1.7 (0.1)	1.7 (0.1)	<.001
Weight, mean (SD), kg	78.3 (18.0)	73.6 (17.4)	70.0 (13.0)	69.8 (12.4)	<.001
BMI, mean (SD)	28.6 (5.8)	27.6 (5.7)	25.0 (4.7)	24.5 (3.5)	<.001
TAVI2-SCORe, mean (SD)	2.0 (0.9)	2.1 (1.1)	2.7 (1.0)	2.7 (1.1)	<.001
LVEF, mean (SD), %	56.6 (12.3)	57.5 (12.6)	53.3 (14.6)	54.3 (12.4)	.02
NYHA class, mean (SD)[a]	2.6 (0.6)	2.6 (0.7)	2.6 (0.7)	2.7 (0.8)	.20
Comorbidities, No. (%)					
Congestive heart failure	76 (32)	55 (37)	57 (45)	42 (46)	.03
Coronary artery disease	129 (54)	85 (57)	88 (70)	61 (67)	.01
Diabetes	68 (29)	35 (23)	39 (31)	25 (27)	.53
Chronic kidney disease	134 (56)	83 (55)	67 (53)	54 (59)	.84
Cerebrovascular disease	40 (17)	26 (17)	22 (17)	21 (23)	.60
Osteoporosis	27 (11)	37 (25)	13 (10)	11 (12)	<.001
≥1 Vertebral fracture	49 (21)	60 (40)	30 (24)	31 (34)	<.001
Falls	30 (13)	24 (16)	27 (21)	15 (16)	.18
Chronic lung disease	47 (20)	24 (16)	28 (22)	16 (18)	.59
Charlson Comorbidity Index, mean (SD)	3.5 (2.4)	3.4 (2.3)	4.1 (2.5)	4.0 (2.6)	.05
Frailty indices, mean (SD)					
Grip strength, kg	24.9 (10.3)	21.9 (8.5)	24.1 (9.1)	25.0 (8.9)	.01
Gait speed, cm/s	77.5 (36.3)	70.7 (34.5)	67.0 (30.9)	73.4 (33.0)	.03
Score[a]					
SPPB	7.2 (3.2)	6.3 (3.0)	6.5 (3.1)	6.2 (3.1)	.005
Fried	1.9 (1.4)	2.0 (1.4)	2.4 (1.4)	2.2 (1.3)	.02
CFS	3.6 (1.3)	3.9 (1.1)	3.9 (1.2)	4.1 (1.2)	.004
EFT	1.7 (1.2)	1.8 (1.1)	2.0 (1.2)	2.1 (1.2)	<.001
Disability	1.5 (2.1)	1.7 (2.1)	1.7 (2.4)	2.0 (2.8)	.40
MMSE	27.2 (2.9)	27.0 (2.8)	26.3 (3.3)	26.3 (3.1)	.01
MNA-SF	11.9 (2.2)	11.8 (2.2)	10.8 (2.7)	10.9 (2.6)	<.001

Abbreviations: BMI, body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared); CFS, Clinical Frailty Scale; EFT, Essential Frailty Toolset; LVEF, left ventricular ejection fraction; MMSE, Mini-Mental State Examination; MNA-SF, Mini Nutritional Assessment–Short Form; NYHA, New York Heart Association; PMA, psoas muscle area; SPPB, Short Physical Performance Battery; TAVI2-SCORe, porcelain thoracic aorta, anemia, left ventricular dysfunction, recent myocardial infarction, male sex, critical aortic valve stenosis, old age, and renal dysfunction; VBD, vertebral bone density.

[a] Maximal possible values are as follows: NYHA class, 4; SPPB score, 12; Fried score, 5; CFS score, 9; EFT score, 5; disability score, 14; MMSE score, 30; and MNA-SF score, 14.

alone, and 91 (15%) as having osteosarcopenia. eFigures 1 and 2 in Supplement 1 show the distributions of VBD and PMA stratified by sex. Figure 1 shows representative CT scan segmentations for each group.

Patients with normal bone and muscle status were younger and had better self-perceived general health and lower procedural risk (TAVI2-SCORe). Patients with osteosarcopenia and low PMA alone exhibited higher rates of frailty (according to various scales), cognitive impairment, malnutrition, low body weight, and slow gait speed. Patients with low VBD alone exhibited higher rates of fractures and diagnosed osteoporosis and were more likely to be female. Comorbidities were otherwise evenly distributed across groups. **Table 1** shows summary statistics for baseline characteristics stratified by CT bone and muscle status. No patients were lost to follow-up for vital status up to 1 year (primary outcome).

Association of Osteosarcopenia With Prevalent Fractures and Physical Performance

Vertebral fractures ascertained on the pre-TAVR CT scan ranged in prevalence from 49 patients (21%) with normal bone and muscle status up to 60 patients (40%) with low VBD ($P < .001$) (eFigure 3 in Supplement 1). Fractures were not significantly associated with a medical record–based diagnosis of osteoporosis, which was clinically documented in 88 patients. Multiple fractures were more commonly observed in those with osteosarcopenia or low VBD alone. ROC analysis showed that the optimal cutoff for VBD to predict fractures was less than 90 HU (identical to the published cutoff chosen to define osteosarcopenia), yielding the highest Youden index of 0.21 (AUROC of 0.65). Mean (SD) SPPB scores, lower being worse, ranged from 7.2 (3.2) in patients with normal bone and muscle status to 6.2 (3.1) in patients with osteosarcopenia ($P = .005$) (eFigure 4 in Supplement 1). SPPB scores were further reduced in patients with lower psoas muscle density, suggestive of intramuscular adipose tissue infiltration, and the PMA and psoas muscle density were independently contributive with no observed direct correlation between them.

Association of Osteosarcopenia With Clinical Outcomes

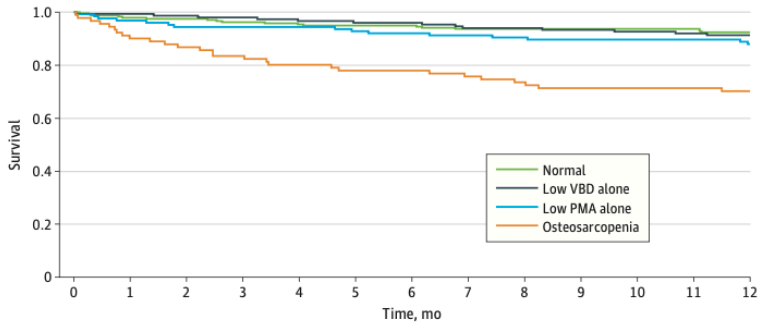
Table 2 shows clinical outcomes stratified by bone and muscle status. One-year mortality was highest in patients with osteosarcopenia (29 patients [32%]), followed by those with low PMA alone (18 patients [14%]), low VBD alone (16 patients [11%]),

Table 2. Outcomes by Bone and Muscle Status

Outcome	Normal (n = 238)	Low VBD (n = 150)	Low PMA (n = 126)	Osteosarcopenia (n = 91)	*P* value
1 y, No. (%)					
All-cause mortality	21 (9)	16 (11)	18 (14)	29 (32)	<.001
Worsening disability	74 (35)	50 (38)	38 (35)	53 (60)	<.001
Poor outcome	44 (18)	30 (20)	30 (24)	43 (47)	<.001
1 mo					
All-cause mortality, No. (%)	6 (3)	2 (1)	4 (3)	9 (10)	.003
Length of stay, mean (SD), d	5.6 (6.3)	6.8 (8.8)	6.5 (8.2)	8.0 (10.1)	.09
Discharge not home, No. (%)	41 (18)	31 (21)	26 (21)	23 (27)	.33

Abbreviations: PMA, psoas muscle area; VBD, vertebral bone density.

Figure 2. Kaplan-Meier Plot of Survival by Bone and Muscle Status



No. at risk

Normal	238	233	232	229	227	226	226	223	223	223	223	222	203
Low VBD alone	150	149	148	147	145	144	144	141	141	140	139	138	122
Low PMA alone	126	122	119	119	119	117	116	115	114	113	113	113	96
Osteosarcopenia	91	82	79	76	73	71	71	69	67	65	65	65	53

Normal indicates preserved psoas muscle area (PMA) and vertebral bone density (VBD). Osteosarcopenia indicates low PMA and VBD.

and normal bone and muscle status (21 patients [9%]) (*P* < .001) (**Figure 2**). Osteosarcopenia, but not low VBD or PMA alone, was independently associated with 1-year mortality (odds ratio [OR], 3.18; 95% CI, 1.54-6.57) after adjusting for confounders and scores on frailty scales such as the SPPB, EFT, and Clinical Frailty Scale (**Table 3**; eTable 1 in Supplement 1). Osteosarcopenia was also independently associated with 1-year worsening disability (OR, 2.11; 95% CI, 1.19-3.74) (eTable 2 in Supplement 1). The ancillary domain of physical performance, as measured by the SPPB, was associated with mortality, whereas vertebral fracture was not. The mortality rate was incrementally higher when low PMA was observed in combination with low SPPB score or low VBD (eFigures 5, 6, and 7 in Supplement 1). Given a baseline AUROC of 0.63 (95% CI, 0.57-0.69) observed for the TAVI2-SCORe, addition of CT-based osteosarcopenia or SPPB each improved the AUROC to 0.68 (95% CI, 0.62-0.75), and together they improved it to 0.72 (95% CI, 0.66-0.78) (*P* = .004) or 0.77 (95% CI, 0.72-0.89) with all covariates considered (eTable 3 in Supplement 1).

Table 3. Multivariable Model for All-Cause Mortality at 1 Year

Variable	Odds ratio (95% CI)	*P* value
Age, per y	0.98 (0.93-1.03)	.37
Female	2.18 (0.85-5.56)	.10
Height, per cm	1.06 (1.02-1.10)	.01
Weight, per kg	0.96 (0.94-0.98)	.001
TAVI2-SCORe, per point	1.43 (1.06-1.93)	.02
Charlson Comorbidity Index, per point	1.15 (1.03-1.27)	.01
SPPB score, per point	0.89 (0.81-0.96)	.01
Fracture	1.02 (0.59-1.78)	.94
CT bone and muscle status		
Normal	1 [Reference]	NA
Low VBD alone	0.98 (0.47-2.05)	.96
Low PMA alone	1.03 (0.48-2.24)	.93
Osteosarcopenia	3.18 (1.54-6.57)	.002

Abbreviations: CT, computed tomography; NA, not applicable; PMA, psoas muscle area; SPPB, Short Physical Performance Battery; TAVI2-SCORe, porcelain thoracic aorta, anemia, left ventricular dysfunction, recent myocardial infarction, male sex, critical aortic valve stenosis, old age, and renal dysfunction; VBD, vertebral bone density.

Discussion

To our knowledge, this is first study to examine the prognostic impact of osteosarcopenia in older cardiovascular patients, specifically those with severe aortic stenosis undergoing TAVR. Radiographic assessment of osteosarcopenia proved to be a valid and efficient approach to screen patients and identify a subpopulation with high rates of frailty, fractures, disability, and malnutrition. After adjusting for clinical risk fac-

tors and frailty scores, osteosarcopenia—but not low PMA or VBD alone—was associated with a 3-fold increase in risk of fatal adverse events and a 2-fold increase in worsening disability at 1 year. Importantly, relying on measures of low muscle mass alone, without considering bone health or physical performance, is likely to misclassify many patients as frail. Our findings support CT-based osteosarcopenia as a novel indicator of frailty and mortality risk in older adults undergoing TAVR.

This study builds on our prior research highlighting the prevalence and prognostic impact of frailty markers in patients undergoing TAVR. First, clinical markers of frailty, such as weakness, malnutrition, anemia, and cognitive impairment, were found to be associated with 1-year mortality and worsening disability and were used to construct the EFT.[7] Next, a radiographic marker of muscle mass (PMA) was found to be associated with outcomes and was used to construct an index of sarcopenia in combination with a clinical marker of muscle strength (chair rise time).[9] Now, the same radiographic marker of muscle mass (PMA) was used to construct an index of osteosarcopenia in combination with a radiographic marker of bone density (vertebral trabecular attenuation) and was found to be incrementally associated with 1-year mortality and worsening disability. Our preference is to integrate bedside and radiographic markers of frailty, but if personnel or time is not available for the former or if the patient is unable to mobilize due to illness or deficits, the latter can conveniently be assessed from the clinically available CT scan.

Many prior research groups have taken advantage of pre-TAVR CT datasets to demonstrate an association between low muscle mass and postprocedural outcomes[16]; however, the prognostic value has been somewhat inconsistent in the absence of functional measures. One of the reasons for this is because patients with isolated low muscle mass may manifest good muscle quality and, consequently, preserved muscle strength and favorable prognosis. This subset of patients with low muscle mass and preserved strength is more likely to have preserved bone density. Thus, if functional measurements of muscle strength are not available, bone density serves as a proxy indicator and supporting criterion for the diagnosis of sarcopenia. Another reason is that bone density carries prognostic value for potentially fatal adverse events such as falls and fragility fractures[11,17-21] and serves as a direct indicator for the diagnosis of osteoporosis. Establishing the diagnosis of osteosarcopenia also opens the door for therapeutic interventions that have shown promising effects, especially exercise programs combining aerobic and resistance training, ideally initiated in cardiac rehabilitation.[22-24] Further research is needed to pinpoint the effective mode, intensity, and duration of these interventions.

Although our study focuses on the prognostic value of osteosarcopenia in patients undergoing TAVR, the implications extend far beyond this group of patients. Identifying patients with prognostically relevant phenotypes of frailty, as signified by osteosarcopenia, is crucial in a wide range of clinical scenarios. Osteosarcopenia as a marker of frailty could significantly influence the shared decision-making and management of older patients with ischemic heart disease being considered for revascularization, those with advanced heart failure being considered for mechanical circulatory support, and those with mitral and tricuspid valve regurgitation being considered for surgical or transcatheter repair. The latter is particularly relevant given the expansion of transcatheter heart valve technologies that are increasingly used in patients who are not candidates for open heart surgery. By adding radiologic biomarkers to the clinical evaluation, the heart team acquires a more comprehensive understanding of the patient's health status. This, in turn, enables more personalized care strategies and potentially improves outcomes in alignment with the patient's preferences and goals.

Low bone density has been shown to be an independent risk factor for aortic valve calcification[25] with shared mechanistic connections between osteoporosis and calcific aortic stenosis.[26,27] Furthermore, shared mechanistic connections exist between osteoporosis, sarcopenia, and heart failure. The age-related deterioration of muscle and bone is interconnected by cross talk of myokines, osteokines, and adipokines,[28] which in turn can cause secretion of natriuretic peptides and predispose to the development of heart failure.[29] Thus, simultaneous deterioration of muscle and bone (known as osteosarcopenia) not only is associated with falls, fractures, and mortality in community-dwelling older adults[30] but can also be associated with valvular-vascular calcification and incident heart failure. This amplifies the association with mortality, particularly in high-risk populations, such as the older adults with severe aortic stenosis and multimorbidity in this study.

Limitations

A few limitations should be acknowledged. The potential for residual confounding cannot be excluded since socioeconomic, lifestyle, and genetic covariates were not captured and comorbidities were represented with limited levels of granularity. That said, the association between osteosarcopenia and mortality was not materially attenuated after adjusting for an expanded list of more than 20 potential confounders. While normative reference values for PMA and VBD have been proposed and were used for this study, these have yet to be validated in multicenter cross-platform studies. PMA and VBD are measures of sentinel muscle and bone groups, which usually correlate closely with whole-body measurements. However, preferential atrophy of the psoas muscle may be observed in patients with lumbar spine radiculopathy or hip joint osteoarthritis. Dual-energy x-ray absorptiometry is the testing modality commonly used to diagnose osteopenia.[1] CT-based VBD, with or without intravenous contrast, correlates well with dual-energy x-ray absorptiometry results[31] and has high interobserver agreement.[32] Implementation of CT-based VBD and PMA measurement in clinical workflows is not yet mainstream, but it is fairly simple for a (nonradiologist) clinician to measure in less than 5 minutes and can now be automated using deep learning algorithms to overcome implementation barriers.

Conclusions

Opportunistic assessment of muscle mass and bone density is readily feasible from CT scans acquired for routine TAVR plan-

ning. The combined phenotype of osteosarcopenia was found to be associated with a 3-fold increase in post-TAVR mortality and a 2-fold increase in incident disability. The prognostic value of osteosarcopenia was superior to muscle mass alone, which may misclassify patients as frail when used in isolation, and was incremental to traditional risk factors and physical performance measures. Beyond its clinical applicability for risk prediction and shared decision-making, osteosarcopenia is an actionable finding for referral to cardiac rehabilitation or programs in which exercise and nutritional interventions can be initiated with the goal of improving musculoskeletal health and physical functioning following TAVR.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: March 11, 2024.

Published Online: May 15, 2024. doi:10.1001/jamacardio.2024.0911

Author Affiliations: Centre for Clinical Epidemiology, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Québec, Canada (Solla-Suarez, Arif, Ahmad, Rastogi, Meng, Cohen, Rodighiero, Afilalo); Division of Geriatric Medicine, Monte Naranco Hospital, Oviedo, Spain (Solla-Suarez); Health Research Institute of Asturias, Oviedo, Spain (Solla-Suarez); Division of Cardiology, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Québec, Canada (Arif, Afilalo); Division of Cardiology, Royal Victoria Hospital, McGill University, Montreal, Québec, Canada (Piazza, Martucci); Centre for Heart Valve Innovations, St Paul's Hospital, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada (Lauck, Webb); Division of Gerontology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard University, Boston, Massachusetts (Kim); Department of Radiology, Jewish General Hospital, McGill University, Montreal, Québec, Canada (Kovacina).

Author Contributions: Dr Afilalo had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.
Concept and design: Solla-Suarez, Rastogi, Lauck, Afilalo.
Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors.
Drafting of the manuscript: Solla-Suarez, Rastogi, Meng, Cohen, Afilalo.
Critical review of the manuscript for important intellectual content: Solla-Suarez, Arif, Ahmad, Rastogi, Rodighiero, Piazza, Martucci, Lauck, Webb, Kim, Kovacina, Afilalo.
Statistical analysis: Solla-Suarez, Rastogi, Afilalo.
Obtained funding: Afilalo.
Administrative, technical, or material support: Arif, Rastogi, Cohen, Rodighiero, Martucci, Lauck, Webb, Afilalo.
Supervision: Solla-Suarez, Piazza, Kovacina, Afilalo.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Solla-Suarez reported receiving grants from the Spanish Society of Geriatric Medicine during the conduct of the study. Dr Piazza reported serving as a consultant for Medtronic and Peijia for TAVR. Dr Kim reported receiving grants from the National Institute on Aging, National Institutes of Health during the conduct of the study; and receiving personal fees from Alosa Health and VillageMD outside the submitted work. No other disclosures were reported.

Funding/Support: Dr Solla-Suarez was supported by a training grant from the Spanish Society of Geriatric Medicine. Dr Afilalo is supported by grants from the Canadian Institutes of Health Research and Fonds de recherche du Québec–Santé.

Role of the Funder/Sponsor: The funders had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; or decision to submit the manuscript for publication.

Data Sharing Statement: See Supplement 2.

Additional Contributions: We thank the FRAILTY-AVR team of coinvestigators and research coordinators for their respective roles in conducting the parent study. We also thank the patients for graciously contributing their time and data to this study.

REFERENCES

1. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, et al. The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int*. 2014;25(5):1439-1443. doi:10.1007/s00198-014-2655-z

2. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2); Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169

3. He C, He W, Hou J, et al. Bone and muscle crosstalk in aging. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:585644. doi:10.3389/fcell.2020.585644

4. Nielsen BR, Abdulla J, Andersen HE, Schwarz P, Suetta C. Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(4):419-434. doi:10.1007/s41999-018-0079-6

5. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment—facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):609-618. doi:10.1002/jcsm.12567

6. Hoogendijk EO, Romero L, Sánchez-Jurado PM, et al. A new functional classification based on frailty and disability stratifies the risk for mortality among older adults: the FRADEA study. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(9):1105-1110. doi:10.1016/j.jamda.2019.01.129

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(6):689-700. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.024

8. Anand A, Harley C, Visvanathan A, et al. The relationship between preoperative frailty and outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2017;3(2):123-132. doi:10.1093/ehjqcco/qcw030

9. Mamane S, Mullie L, Lok Ok Choo W, et al; FRAILTY-AVR Investigators. Sarcopenia in older adults undergoing transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3178-3180. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.030

10. Yang YW, Pan P, Xia X, Zhou YW, Ge ML. Prognostic value of sarcopenia in older adults with transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023;115:105125. doi:10.1016/j.archger.2023.105125

11. Graffy PM, Lee SJ, Ziemlewicz TJ, Pickhardt PJ. Prevalence of vertebral compression fractures on routine CT scans according to L1 trabecular attenuation: determining relevant thresholds for opportunistic osteoporosis screening. *AJR Am J Roentgenol*. 2017;209(3):491-496. doi:10.2214/AJR.17.17853

12. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993;8(9):1137-1148. doi:10.1002/jbmr.5650080915

13. De Marco D, Mamane S, Choo W, et al. Muscle area and density assessed by abdominal computed tomography in healthy adults: effect of normal aging and derivation of reference values. *J Nutr Health Aging*. 2022;26(2):243-246. doi:10.1007/s12603-022-1746-3

14. Mullie L, Afilalo J. CoreSlicer: a web toolkit for analytic morphomics. *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):15. doi:10.1186/s12880-019-0316-6

15. Debonnaire P, Fusini L, Wolterbeek R, et al. Value of the "TAVI2-SCORe" versus surgical risk scores for prediction of one year mortality in 511 patients who underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2015;115(2):234-242. doi:10.1016/j.amjcard.2014.10.029

16. Bertschi D, Kiss CM, Schoenenberger AW, Stuck AE, Kressig RW. Sarcopenia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of the literature. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(1):64-70. doi:10.1007/s12603-020-1448-7

17. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. *Ann Intern Med*. 2013;158(8):588-595. doi:10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00003

18. Kim YW, Kim JH, Yoon SH, et al. Vertebral bone attenuation on low-dose chest CT: quantitative volumetric analysis for bone fragility assessment. *Osteoporos Int*. 2017;28(1):329-338. doi:10.1007/s00198-016-3724-2

19. Patel N, Dahl K, O'Rourke R, et al. Vertebral CT attenuation outperforms standard clinical fracture risk prediction tools in detecting osteoporotic disease in lung cancer screening participants. *Br J Radiol*. 2023;96(1151):20220992. doi:10.1259/bjr.20220992

20. Li YL, Wong KH, Law MW, et al. Opportunistic screening for osteoporosis in abdominal computed tomography for Chinese population. *Arch Osteoporos*. 2018;13(1):76. doi:10.1007/s11657-018-0492-y

21. Berger-Groch J, Thiesen DM, Ntalos D, Hennes F, Hartel MJ. Assessment of bone quality at the lumbar and sacral spine using CT scans: a retrospective feasibility study in 50 comparing CT and DXA data. *Eur Spine J*. 2020;29(5):1098-1104. doi:10.1007/s00586-020-06292-z

22. Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2019;11:X19867009. doi:10.1177/1759720X19867009

23. Atlihan R, Kirk B, Duque G. Non-pharmacological interventions in osteosarcopenia: a systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2021;25(1):25-32. doi:10.1007/s12603-020-1537-7

24. Afilalo J. Evaluating and treating frailty in cardiac rehabilitation. *Clin Geriatr Med*. 2019;35(4):445-457. doi:10.1016/j.cger.2019.07.002

25. Carrai P, Camarri S, Pondrelli CR, Gonnelli S, Caffarelli C. Calcification of cardiac valves in metabolic bone disease: an updated review of clinical studies. *Clin Interv Aging*. 2020;15:1085-1095. doi:10.2147/CIA.S244063

26. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients—the COFRASA study. *Eur Heart J*. 2013;34(25):1915-1922. doi:10.1093/eurheartj/ehs450

27. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, et al. Aortic valve stenosis: from basic mechanisms to novel therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(4):885-900. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313067

28. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, bone, and fat crosstalk: the biological role of myokines, osteokines, and adipokines. *Curr Osteoporos Rep*. 2020;18(4):388-400. doi:10.1007/s11914-020-00599-y

29. Loncar G, Fülster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;162(2):77-85. doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.079

30. Teng Z, Zhu Y, Teng Y, et al. The analysis of osteosarcopenia as a risk factor for fractures, mortality, and falls. *Osteoporos Int*. 2021;32(11):2173-2183. doi:10.1007/s00198-021-05963-x

31. Jang S, Graffy PM, Ziemlewicz TJ, Lee SJ, Summers RM, Pickhardt PJ. Opportunistic osteoporosis screening at routine abdominal and thoracic CT: normative L1 trabecular attenuation values in more than 20 000 adults. *Radiology*. 2019;291(2):360-367. doi:10.1148/radiol.2019181648

32. Pickhardt PJ, Lee LJ, del Rio AM, et al. Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: bone mineral density assessment using MDCT attenuation techniques compared with the DXA reference standard. *J Bone Miner Res*. 2011;26(9):2194-2203. doi:10.1002/jbmr.428

Supplemental Online Content

Solla-Suarez P, Arif SG, Ahmad F, et al. Osteosarcopenia and mortality in older adults undergoing transcatheter aortic valve replacement. *JAMA Cardiol*. Published online May 15, 2024. doi:10.1001/jamacardio.2024.0911

This supplemental material has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

eTable 1: Expanded Multivariable Model for Mortality at 1 Year

	Odds Ratio	95% CI	P-value
Age	0.98	(0.94, 1.04)	0.55
Female	1.78	(0.65, 4.89)	0.26
Height (per cm)	1.03	(0.97, 1.10)	0.28
Weight (per kg)	0.98	(0.93, 1.03)	0.35
BMI category	0.00	(0.00, 0.00)	0.00
Normal: 20-24 kg/m2	0.00	(0.00, 0.00)	0.00
Underweight: <20 kg/m2	0.52	(0.17, 1.57)	0.25
Overweight: 25-29 kg/m2	0.51	(0.11, 2.36)	0.39
Obese: ≥30 kg/m2	0.40	(0.04, 4.30)	0.45
Malnutrition (MNA-SF ≤7)	0.82	(0.32, 2.14)	0.69
Depression (GDS-SF ≥2)	0.76	(0.40, 1.46)	0.42
Cognitive impairment (MMSE ≤23)	0.90	(0.41, 1.96)	0.78
Disability (per BADL/IADL)	0.91	(0.79, 1.06)	0.23
SPPB (per point)	1.05	(0.92, 1.20)	0.48
EFT (per point)	1.74	(1.20, 2.52)	0.00
CFS (per point)	1.65	(1.20, 2.28)	0.00
TAVI2-SCORe (per point)	1.33	(0.96, 1.83)	0.08
Charlson comorbidity index (per point)	1.09	(0.95, 1.24)	0.20
Coronary artery disease	1.04	(0.57, 1.89)	0.90
Peripheral arterial disease	1.00	(0.50, 2.02)	0.99
Cerebrovascular disease	1.15	(0.60, 2.19)	0.68
Chronic lung disease	1.22	(0.63, 2.37)	0.56
Heart failure	0.99	(0.55, 1.78)	0.97
Osteoporosis	1.22	(0.57, 2.62)	0.61
Fracture	0.91	(0.50, 1.68)	0.77
CT bone-muscle status			
Normal	Referent		
Low VBD alone	0.86	(0.39, 1.90)	0.71
Low PMA alone	0.86	(0.38, 1.95)	0.72
Osteosarcopenia	2.87	(1.34, 6.15)	0.01

Abbreviations: BADL/IADL, basic and instrumental activities of daily living; BMI, body mass index; CI, confidence interval; CT, computed tomography; GDS-SF, geriatric depression scale short form; MMSE, mini mental state examination; MNA-SF, mini nutritional assessment short form; PMA, psoas muscle area; SPPB, short physical performance battery; VBD, vertebral bone density.

eTable 2: Multivariable Model for Worsening Disability at 1 Year

	Odds Ratio	95% CI	P-value
Age (per year)	1.02	(0.98, 1.06)	0.31
Female	1.17	(0.62, 2.22)	0.62
Height (per cm)	1.00	(0.97, 1.03)	0.91
Weight (per kg)	0.99	(0.98, 1.01)	0.42
TAVI2-SCORe (per point)	1.15	(0.91, 1.46)	0.24
Charlson comorbidity index (per point)	1.09	(1.01, 1.18)	0.03
SPPB (per point)	0.91	(0.86, 0.97)	0.004
Fracture	1.34	(0.89, 2.02)	0.16
CT bone-muscle status			
Normal	Referent		
Low VBD alone	0.89	(0.55, 1.44)	0.63
Low PMA alone	0.75	(0.44, 1.30)	0.31
Osteosarcopenia	2.11	(1.19, 3.74)	0.01

Worsening disability defined using OARS scale as 2 or more basic or instrumental activities of daily living for which the patient newly required help or was completely unable to perform independently using the Older Americans Resources and Services scale, or death, at 1-year.

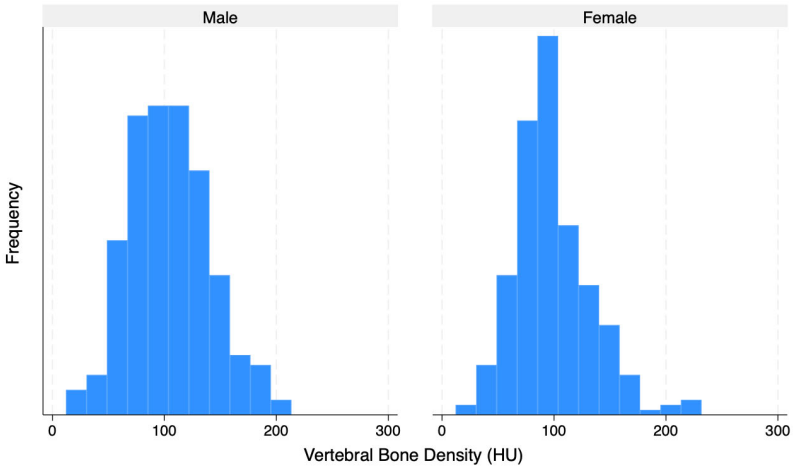
Abbreviations: BMI, body mass index; CI, confidence interval; CT, computed tomography; PMA, psoas muscle area; SPPB, short physical performance battery; VBD, vertebral bone density.

eTable 3: Discrimination of Models for Mortality at 1 Year

	AUROC	95% CI
Baseline model = TAVI2-SCORe	0.63	(0.57, 0.69)
Baseline model + SPPB	0.68	(0.62, 0.75)
Baseline model + Osteosarcopenia	0.68	(0.62, 0.75)
Baseline model + SPPB + Osteosarcopenia	0.72	(0.66, 0.78)
Baseline model + Age + Sex + Height + Weight + Charlson	0.72	(0.66, 0.78)
Full model (including all of the above variables)	0.77	(0.72, 0.89)

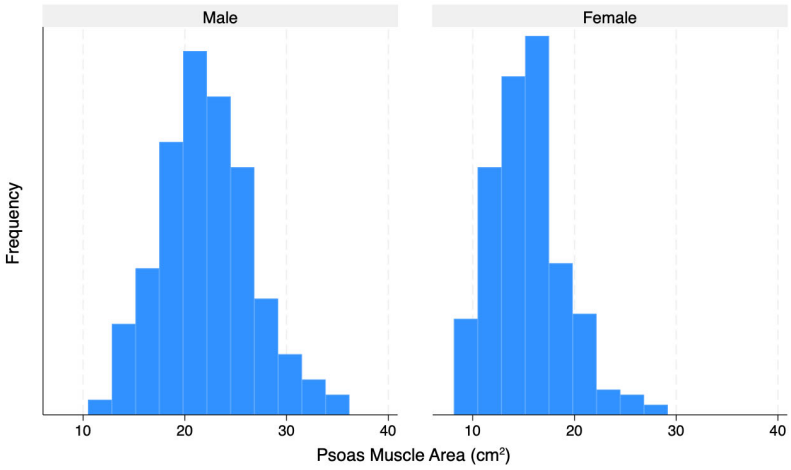
Abbreviations: AUROC, area under the receiver operating characteristics curve; CI, confidence interval; SPPB, short physical performance battery.

eFigure 1: Distribution of Vertebral Bone Density in Males and Females



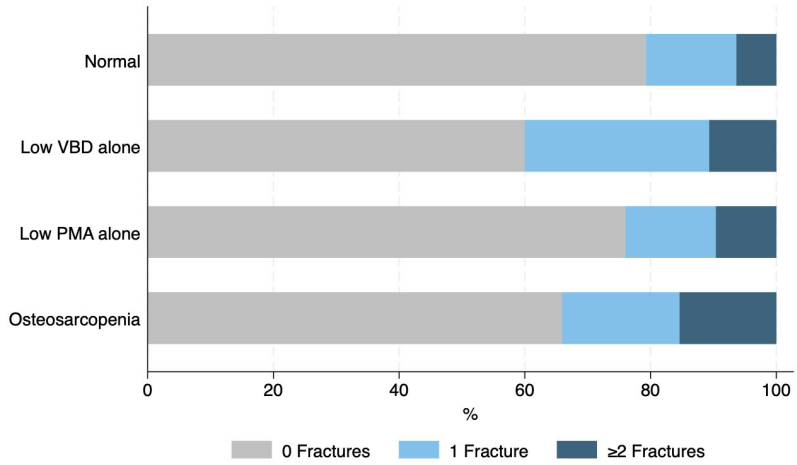
Vertebral bone density at L1-L4 (mean value of Hounsfield Units, HU) measured on pre-TAVR CT scans.

eFigure 2: Distribution of Psoas Muscle Area in Males and Females



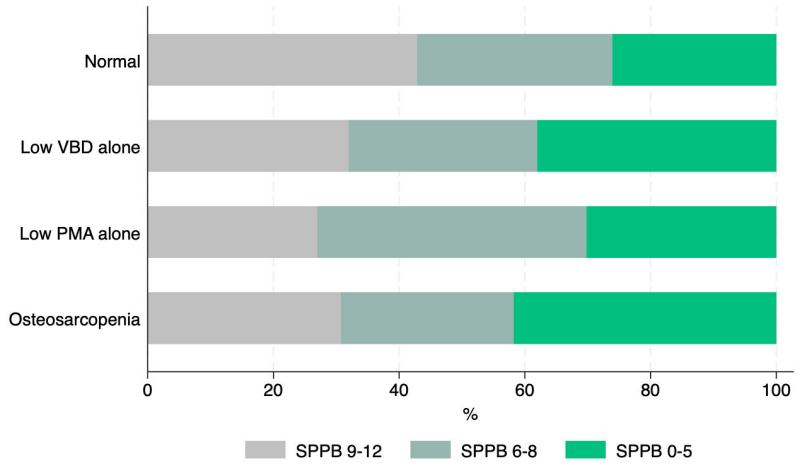
Psoas muscle area at L4 (sum value of left and right psoas muscle cross-sectional areas, in cm^2) measured on pre-TAVR CT scans.

eFigure 3: Vertebral Fractures by Bone-Muscle Status



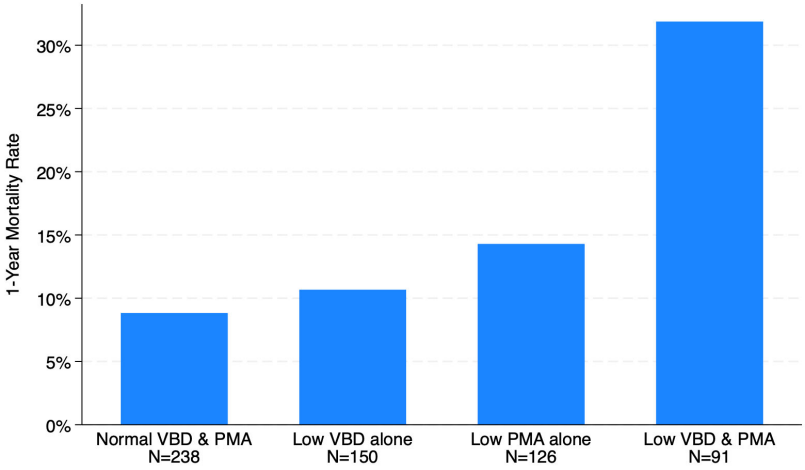
Prevalence of 1 or more vertebral fractures on the pre-TAVR CT scan (assessed by Genant's method, grade 2 or higher) according to bone-muscle status.

eFigure 4: Physical Performance by Bone-Muscle Status



Prevalence of mild or moderate-severe impairment in lower-extremity physical performance (assessed by the Short Physical Performance Battery, SPPB) according to bone-muscle status.

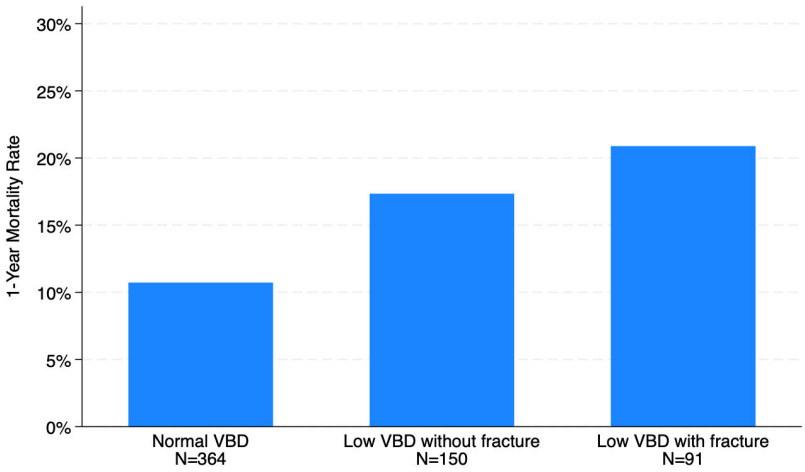
eFigure 5: Mortality Rate by Bone-Muscle Status



Low VBD defined as <90 HU averaged over the L1-L4 vertebral levels. Low PMA defined as <22 cm^2 for males and <12 cm^2 for females at the L4 vertebral level.

Abbreviations: PMA, psoas muscle area; VBD, vertebral bone density.

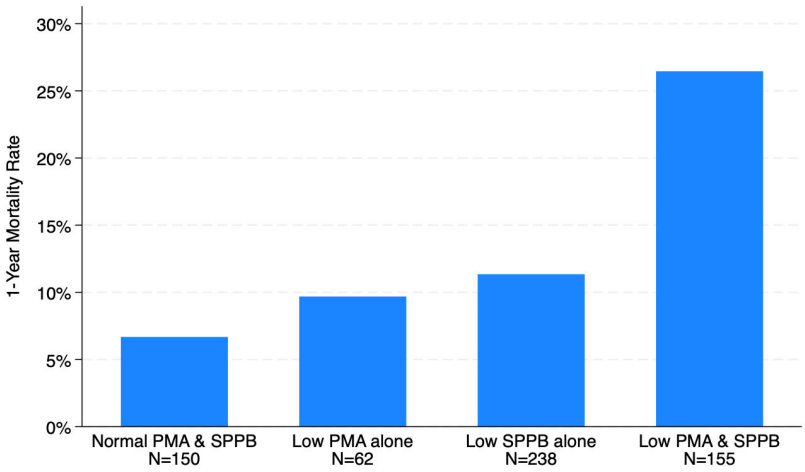
eFigure 6: Mortality Rate by Bone Density & Fracture



Low VBD defined as <90 HU averaged over the L1-L4 vertebral levels. Fracture defined as at least one Genant grade 2 or more over the lumbar and thoracic vertebral levels.

Abbreviations: VBD, vertebral bone density.

eFigure 7: Mortality Rate by Muscle Mass & Performance



Low PMA defined as <22 cm^2 for males and <12 cm^2 for females at the L4 vertebral level. Low SPPB defined as ≤8 out of 12 points (encompassing chair stands, gait speed, and balance).

Abbreviations: PMA, psoas muscle area; SPPB, short physical performance battery.

3.4. Prognostic impact of muscle ultrasound-guided diagnosis of sarcopenia in older adults with severe aortic stenosis.

Artículo 4: **Solla-Suarez P**, Avanzas P, Encuentra-Sopena M, et al. Prognostic impact of muscle ultrasound-guided diagnosis of sarcopenia in older adults with severe aortic stenosis [published correction appears in Eur Geriatr Med. 2025 Feb;16(1):391-392. doi: 10.1007/s41999-024-01120-9.]. *Eur Geriatr Med*. 2024;15(6):1645-1656. doi:10.1007/s41999-024-01042-6

Resumen en castellano:

- Antecedentes. La ecografía muscular ha ganado popularidad debido a sus ventajas frente a otras técnicas. Sin embargo, su utilidad en el diagnóstico de la sarcopenia en adultos mayores con estenosis aórtica (EA) no ha sido estudiada hasta la fecha.
- Objetivos. Analizar la prevalencia de sarcopenia mediante ecografía muscular y su impacto en los resultados de salud en pacientes mayores con EA.
- Métodos. Se utilizó el registro unicéntrico FRESAS (*Frailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis*) para estudiar pacientes mayores de 75 años con EA grave susceptible de reemplazo valvular. Se sospechó sarcopenia en aquellos individuos con disminución de la fuerza de prensión manual, y el diagnóstico se confirmó en presencia de una reducción del grosor muscular del cuádriceps evaluada mediante ecografía, siguiendo las recomendaciones del *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP2). El resultado principal fue un evento combinado que incluyó ingreso hospitalario urgente y mortalidad de causa cardiaca a los 6 meses del diagnóstico de sarcopenia.
- Resultados. Se estudiaron 150 pacientes, de los cuales el 55,3 % eran mujeres y solo el 17,3 % presentaba fragilidad. La edad media fue de 83,4 años. Se diagnosticó sarcopenia en 42 pacientes (28 %). La tasa de supervivencia global a los 6 meses fue del 92 %. El criterio de valoración primario se registró en el 23,2 % de los casos y fue más frecuente en los pacientes sarcopénicos (33,3 %) que en los no sarcopénicos (17,6 %) (p = 0,01). El análisis de regresión mostró que la sarcopenia se asoció con un mayor riesgo del criterio de valoración primario (HR: 2,25; IC 95 %: 1,19–4,45; p = 0,02), ajustando por potenciales factores de confusión.
- Conclusiones. La incidencia de complicaciones cardiacas graves en pacientes mayores con sarcopenia y EA grave es significativa. Este estudio describe una técnica de diagnóstico no invasiva, guiada por ecografía, que podría ser eficaz en su capacidad predictiva.

Journal Citation Reports (2023):

Factor de impacto (FI): 3.5.

Cuartil (Q): Q2.

Ranking revista (*category geriatrics & gerontology*): 29/74.

European Geriatric Medicine (2024) 15:1645–1656
https://doi.org/10.1007/s41999-024-01042-6

RESEARCH PAPER

Prognostic impact of muscle ultrasound-guided diagnosis of sarcopenia in older adults with severe aortic stenosis

Pablo Solla-Suarez[1,2] · Pablo Avanzas[2,3,4] · Marta Encuentra-Sopena[1] · Marcel Almendárez[2,3] · Áurea Álvarez-Abella[1] · Rut Álvarez-Velasco[2,3] · Fe Domingo-Lavandera[1] · José Boga[2,5] · Ana Coto-Montes[2,4,6] · César Morís de la Tassa[2,3,4] · José Gutiérrez-Rodríguez [1,2]

Received: 2 June 2024 / Accepted: 13 August 2024 / Published online: 4 September 2024

Key summary points

Aim This study is the first to explore the implications of diagnosing sarcopenia through ultrasound in older adults with severe aortic stenosis, introducing an ultrasound-guided assessment that adheres to the recommendations of the European Working Group on Sarcopenia in Older People.

Findings 1) Symptomatic severe aortic stenosis is a heart valve disease with a poor prognosis that often leads to serious clinical complications in older patients, with a highly invasive treatment of choice. 2) The existence of other conditioning factors, such as sarcopenia, that worsen the prognosis is frequent and produces greater uncertainty regarding the outcomes of these patients. 3) Sarcopenia assessment using ultrasound has not been previously explored in this clinical context, despite the technique being increasingly used, noninvasive, and relatively simple. 4) In our sample, the diagnosis of sarcopenia was associated with an independent increase in the risk of hospital admission and mortality due to cardiological causes after six months.

Message Given its potential usefulness in planning follow-up and treatment, ultrasound-guided sarcopenia assessment is highly recommended for older adults with aortic stenosis who are candidates for aortic valve replacement.

Abstract

Background Muscle ultrasound is increasingly popular thanks to its advantages over other techniques. However, its usefulness in the diagnosis of sarcopenia in older adults with aortic stenosis (AS) has not been studied to date. Objectives: to analyze the prevalence of sarcopenia using muscle ultrasound and its impact on the health outcomes in older patients with AS.

Methods The single-center FRESAS (FRailty-Evaluation-in-Severe-Aortic-Stenosis) registry was used to study patients over 75 years with severe AS susceptible to valve replacement. Sarcopenia was suspected in those individuals with diminished grip strength, and the diagnosis was confirmed in the presence of reduced ultrasound quadriceps muscle thickness, following the recommendations of the EWGSOP2 (European-Working-Group-on-Sarcopenia-in-Older-People). The primary composite endpoint was urgent hospital admission and mortality of cardiac cause 6 months after the diagnosis.

Results Of the 150 patients studied, 55.3% were females, and only 17.3% were frail; the mean age was 83.4 years. Sarcopenia was diagnosed in 42 patients (28%). The overall survival rate at 6 months was 92%. The primary endpoint was recorded in 23.2% of the cases and was more frequent in the sarcopenic patients (33.3%) than in the non-sarcopenic individuals (17.6%) ($p=0.01$). The regression analysis found that sarcopenia was associated with an increased risk of the primary endpoint (HR: 2.25; 95% CI 1.19–4.45; $p=0.02$), adjusting for potential confounding factors.

✉ Pablo Solla-Suarez
pasosu@gmail.com

1 Geriatrics Department, Geriatrics Clinical Management Area, Monte Naranco Hospital–Central University Hospital of Asturias, Avenida Doctores Fernández Vega, 107, 33012 Oviedo, Asturias, Spain

2 Health Research Institute of Asturias, ISPA, Oviedo, Spain

3 Cardiology Department, Cardiac Area, Central University Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

4 University of Oviedo, UOV, Oviedo, Spain

5 Microbiology Department, Central University Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

6 Institute of Neurosciences of the Principality of Asturias, INEUROPA, Oviedo, Spain

Conclusions The incidence of serious cardiac complications in older patients with sarcopenia and severe AS is significant. The present study describes a noninvasive, ultrasound-guided diagnostic technique that may prove efficient in its predictive capacity.

Keywords Sarcopenia · Ultrasonography · Frailty · Aortic valve stenosis · Aortic valve replacement

Introduction

Aortic stenosis (AS) has high morbidity and mortality among older adults [1]. In severe and symptomatic presentations, the prognosis of AS is poor, with mortality rates that may even exceed those of metastatic cancer [2]. The typical symptoms of AS (dyspnea, chest pain, and syncope) define it as a highly disabling disease with a significant impact on quality of life [3]. In addition, its prevalence is high and increases exponentially with age. In individuals over 75 years, the estimated prevalence is 3.4% [4], and reaches 10% in those over 80 years of age [5].

The definitive treatment for AS is invasive and involves surgical or percutaneous aortic valve replacement (AVR); though in some cases, this is not feasible, and conservative management is chosen [6]. Careful evaluation by a subspecialized Heart Team is recommended to adequately estimate the risk–benefit balance of AVR and define the AS treatment modality best suited to each patient [7].

The progressive aging of the population and the advances in interventional procedures for treating AS have resulted in a progressive increase in the number of older patients undergoing AVR in recent years [8]. An increasing number of Heart Teams are incorporating geriatric specialists to perform a Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) [9] to optimize decision-making and patient health through specific planning, with a view to eventual AVR [10]. In this regard, a thorough assessment of the patient's functional capacity is required, including the evaluation of frailty [11], which becomes increasingly common with advancing age and is characterized by reduced physiological capacity and stress response. This situation of increased vulnerability has been shown to have a negative impact on the health outcomes of older patients subjected to AVR, with increased dependency, readmissions, and mortality [12].

One of the main biological factors underlying frailty is sarcopenia [13], which is characterized by a multifactorial decrease in muscle capacity that raises the risk of adverse health events [14], and has also been associated with increased mortality, specifically in patients undergoing AVR [15]. The diagnosis requires the confirmation of a decrease in both muscle strength (which would imply probable sarcopenia) and in the muscle mass or quality (which would confirm the diagnosis) [16].

The main limitation to incorporating sarcopenia assessment into clinical practice generally refers to the evaluation of muscle mass, which requires techniques that are not widely available and consume significant resources and time. Despite the significant health implications of sarcopenia for older adults, it is often underdiagnosed [17]. However, the increasing accessibility of muscle ultrasound could change this situation, as it offers several significant advantages over other imaging techniques in the evaluation of sarcopenia: non-invasiveness, real-time imaging, greater portability and accessibility, and a relatively simple learning curve. In addition, it allows a valid, reproducible, and dynamic assessment of muscle quantity and quality [16, 18].

Considering the above, the present study was carried out in a cohort of older adults with symptomatic severe AS amenable to valve replacement to assess: (i) the prevalence of sarcopenia based on ultrasound-guided diagnosis, (ii) the relationship between sarcopenia and other clinical, functional, mental, and biological variables, and (iii) the relationship between sarcopenia and patient mortality and hospital admission after 6 months.

Methods

Study design

A prospective study was carried out in patients over 75 years of age with severe AS and amenable to AVR from the FRESAS (FRailty-Evaluation-in-Severe-Aortic-Stenosis) [19] cohort and who were consecutively assisted by the only cardiac valve Heart Team in the region (Spanish Autonomous Community) where the study was conducted.

Before the procedure, a CGA was performed in a monographic frailty and prehabilitation clinic for older patients with AS eligible for AVR. The inclusion criteria were being 75 years of age or older, having been diagnosed with severe AS, agreeing to undergo the CGA, and providing written informed consent for participation in the study. Failure to meet any one of these criteria resulted in exclusion from the study. All patients signed the corresponding informed consent document. The study flowchart is shown in [Supplementary Figure S1]. The study adhered to the principles of the Helsinki Declaration and was approved by the local Research Ethics Committee.

Study variables

Demographic, clinical, nutritional, functional, and mental health variables were studied. Regarding the study endpoints, the analysis focused on survival and urgent hospital admissions 6 months after CGA. The primary composite endpoint was urgent hospital admission and mortality from cardiac causes. This same endpoint was secondarily evaluated, referring to all-cause mortality. The definition of cardiovascular and non-cardiovascular events adhered to the recommendations of the Standardized Data Collection for Cardiovascular Trials Initiative [20]. We differentiated non-cardiovascular from cardiovascular causes due to the anticipated substantial rate of non-cardiological complications within our cohort, as documented in previous studies of patients with similar characteristics [21]. Medical record reviews were meticulously conducted and supplemented by telephone follow-ups. There were no follow-up losses.

Identification of sarcopenia

A sarcopenia case was defined following the recommendations of the EWGSOP2 (European-Working-Group-on-Sarcopenia-in-Older-People) [16]. Grip strength was determined using a Smedley-SHAEHAN hand dynamometer, recording the highest of three measurements in the dominant hand, with the patient seated, shoulders neutrally rotated, wrists in a neutral position, and elbows flexed at 90°. Muscle mass was estimated by measuring muscle thickness using a Vscan Extend handheld ultrasound system. In all cases, the assessment of muscle mass was carried out by the same investigator, who had previously been trained in muscle ultrasound. The examination was conducted at the level of the quadriceps femoris muscle, with the patient in a sitting position, hips and knees flexed at 90°, muscles relaxed, and after 10–15 min of rest. This position for ultrasound imaging was chosen as it best adapted to the functioning, professionals, and patients of the clinic; being one of the recommended positions for measuring muscle thickness in the lower extremity via ultrasound. The linear probe was positioned equidistantly between the proximal portion of the patella and the greater trochanter, applying minimal pressure to the skin. Muscle thickness was determined by measuring the distance from the deep muscle aponeurosis to the superficial aponeurosis, including the rectus femoris and vastus intermedius muscles, in a transverse ultrasound capture. The same chair was consistently used for all sarcopenia measurements. This sarcopenia assessment protocol was designed following major recommendations to achieve the greatest accuracy possible and to facilitate comparisons with other studies measuring grip strength using a dynamometer [22] and/or muscle thickness via ultrasound [23].

Statistical analysis

A descriptive analysis of the baseline characteristics of the sample was carried out. Data were expressed as the mean ± standard deviation (SD) for continuous quantitative variables and as percentages or frequencies for qualitative variables. Muscle mass was analyzed as a qualitative variable based on tertiles of muscle thickness (low, intermediate, and high). The Chi-square test or Fisher's exact test was used to compare qualitative variables between groups, while quantitative variables were compared using the Student's *t*-test or analysis of variance. The follow-up analysis was based on the Kaplan–Meier method and log-rank test. Multivariate logistic regression analysis explored differences in the study endpoints among groups, adjusting for potential confounders using the backward-stepwise method. As potential confounding factors, the multivariate regression analysis included patient age, sex, body mass index (BMI), the EuroSCORE-II, the New York Heart Association functional class, the short-form Charlson index, the degree of functional dependency (based on the Barthel index), and frailty (according to the Essential Frailty Toolset or EFT).

Results

General characteristics

The study comprised 150 patients (83 females [55.3%]) aged 83.4 ± 4.3 years and with an estimated cardiological risk score (EuroSCORE-II) of 3.1 ± 2.5. Fifty-nine patients (39.3%) presented comorbidities, the most frequent of which were arterial hypertension (111 patients [74%]), anemia (56 patients [37.3%]), atrial fibrillation (48 patients [32%]), heart failure (43 patients [28.7%]), diabetes mellitus (43 patients [28.7%]), and chronic kidney disease (38 patients [25.3%]). The mean EFT score was 1.4 ± 1.0, with 26 patients (17.3%) being frail (score ≥ 3).

Morphofunctional assessment

The morphofunctional assessment [Supplementary Table S1] recorded a grip strength of 16.2 ± 5.4 kg, greater in males (20 ± 5.2 kg vs. 13.2 ± 3.4 kg in females; $p < 0.001$). Mean total muscle thickness was 31.6 ± 7.8 mm, with the following tertiles: low (< 28.3 mm), intermediate (28.3–34.5 mm), and high (> 34.5 mm). Within the group of individuals with normal muscle strength (25 patients [16.7%]), total muscle thickness was seen to be diminished in 8 cases (32%). Sarcopenia was detected in 42 patients (28.0%) [Fig. 1].

Univariate analysis

The patient characteristics according to the diagnosis of sarcopenia are shown in Table 1. The patients with sarcopenia were comparatively older (85.1 ± 4.5 vs. 82.2 ± 4.2 years; $p < 0.01$) and had a lower BMI (28.2 ± 4.4 vs. 30.3 ± 4.3 kg/m^2; $p < 0.01$), though no significant sex differences were observed (females 61.9% vs. 52.9%; $p = 0.29$). The patients with sarcopenia moreover presented a higher cardiac risk (EuroSCORE-II 4.7 ± 3.6 vs. 2.6 ± 1.6; $p = 0.001$) and global comorbidity (short-form Charlson index 1.3 ± 1.3 vs. 2.0 ± 1.4; $p < 0.01$). Furthermore, sarcopenia was associated with a greater prevalence of heart failure (47.6% vs. 21.3%; $p < 0.01$) and higher NT-proBNP levels (3954.8 ± 5304.2 vs. 1813.5 ± 2819.9 pg/ml; $p = 0.02$).

The patients with sarcopenia presented poorer nutritional status (Mini-Nutritional Assessment—Short Form 10.6 ± 2.6 vs. 11.8 ± 2.0; $p < 0.01$) and functional assessment scores (Short Physical Performance Battery 6.6 ± 2.8 vs. 7.9 ± 2.5; $p < 0.01$; Lawton index 4.5 ± 2.3 vs. 5.3 ± 2.3; $p = 0.048$; and Barthel index 84.9 ± 18.3 vs. 91.9 ± 11.7; $p = 0.03$).

Outcomes and multivariate analysis

The overall survival rate after 6 months was 92%, with 12 deaths out of 150 patients. Eleven deaths (91.7%) were attributed to cardiological causes. The composite endpoint hospital admission and mortality-free survival rate (considering all causes of mortality) was 72% (108 patients). The hospital admission rate due to all causes was 26.7% (40 patients) in this period versus 22% (33 patients) due to cardiological causes.

In the univariate analysis and considering cardiological causes, the patients diagnosed with sarcopenia had higher admission (33.3% vs. 17.6%; $p = 0.04$) and mortality rates (16.7 vs. 3.7%; $p = 0.01$) after 6 months than the patients without sarcopenia. In this regard, the composite endpoint mortality and urgent hospital admission due to cardiac causes occurred more often in the sarcopenia group (35.7% vs. 18.5%; $p = 0.03$) after 6 months [Fig. 2, Supplementary Table S2].

In the multivariate analysis, on examining the composite endpoint mortality and hospital admission due to all causes after 6 months [Supplementary Table S3], the following parameters were retained in the final regression model: male sex (adjusted hazard ratio [HR]: 2.05; 95% confidence interval [CI] 1.11–3.80; $p = 0.02$), EFT score (HR: 2.52; 95% CI 1.30–4.88; $p < 0.01$), and sarcopenia (HR: 1.80; 95% CI 0.96–3.39; $p = 0.07$)—the latter proving nonsignificant. In contrast, the adjusted multivariate analysis of the primary composite endpoint mortality and hospital admission due to cardiac causes after 6 months [Table 2] did retain sarcopenia with statistical significance (HR: 2.25; 95% CI 1.14–4.45; $p = 0.02$), in the same way as male sex (HR: 2.35; 95% CI 1.19–4.66; $p = 0.01$) and EFT score (HR: 2.36; 95% CI 1.15–4.84; $p = 0.02$). This is reflected by the adjusted cumulative risk curves versus the primary endpoint [Fig. 3].

A supplementary analysis of the primary endpoint was conducted, using an alternative definition of sarcopenia that also differentiated muscle thickness by sex. The lower tertile of muscle thickness was identified as 26.2 mm for females and 29.8 mm for males. Employing these sex-specific cutoff points for the confirmation of sarcopenia, among the 125 patients with reduced grip strength, 43 patients (34.4%) had decreased muscle thickness. The supplementary regression analysis also retained sarcopenia (HR: 2.11; 95% CI 1.08–4.14; $p = 0.03$), male sex (HR: 2.17; 95% CI 1.10–4.28; $p = 0.03$) and EFT (HR: 2.47; 95% CI 1.20–5.06; $p = 0.01$) [Supplementary Table S4].

Discussion

To our knowledge, no study to date has employed muscle ultrasound to assess sarcopenia in people with AS eligible to AVR. Based on our results, the confirmation of sarcopenia using muscle ultrasound in older patients with severe AS and diminished grip strength is associated with a more than twofold increase in the risk of severe cardiac decompensation, hospital admission, or death 6 months after diagnosis.

Muscle ultrasound is helpful for quantifying muscle mass and identifying sarcopenia [24], as shown by several population-based studies of older patients [25]. The measurement of muscle thickness is easily applicable in clinical settings and has been widely investigated. However, the existing studies differ in decisive factors such as the positioning of the ultrasound probe, the analyzed muscle or muscle group, and the type and positioning of patient involved. This situation dramatically complicates quantitative comparisons between series and the definition of cutoff points for classifying low muscle mass. Consequently, initiatives such as those of the SARCUS group [23] or the ECOSARC project [26] have sought to establish the bases for standardized ultrasound evaluation of sarcopenia in routine clinical practice. For example, Kawai et al. measured muscle thickness in over 1000 older subjects using a protocol resembling our study and recorded a similar prevalence of sarcopenia (31.5%) [27]. However, Minetto et al., also using a protocol similar to ours (though involving a smaller sample size), recorded a very different prevalence of sarcopenia, reaching 81% [28].

In addition to the discrepancies in the prevalence of sarcopenia between series inherent to the ultrasound-guided diagnosis of the disorder, other relevant factors also contribute to the heterogeneity of the results. We know that aging is accompanied by a progressive loss of strength and muscle

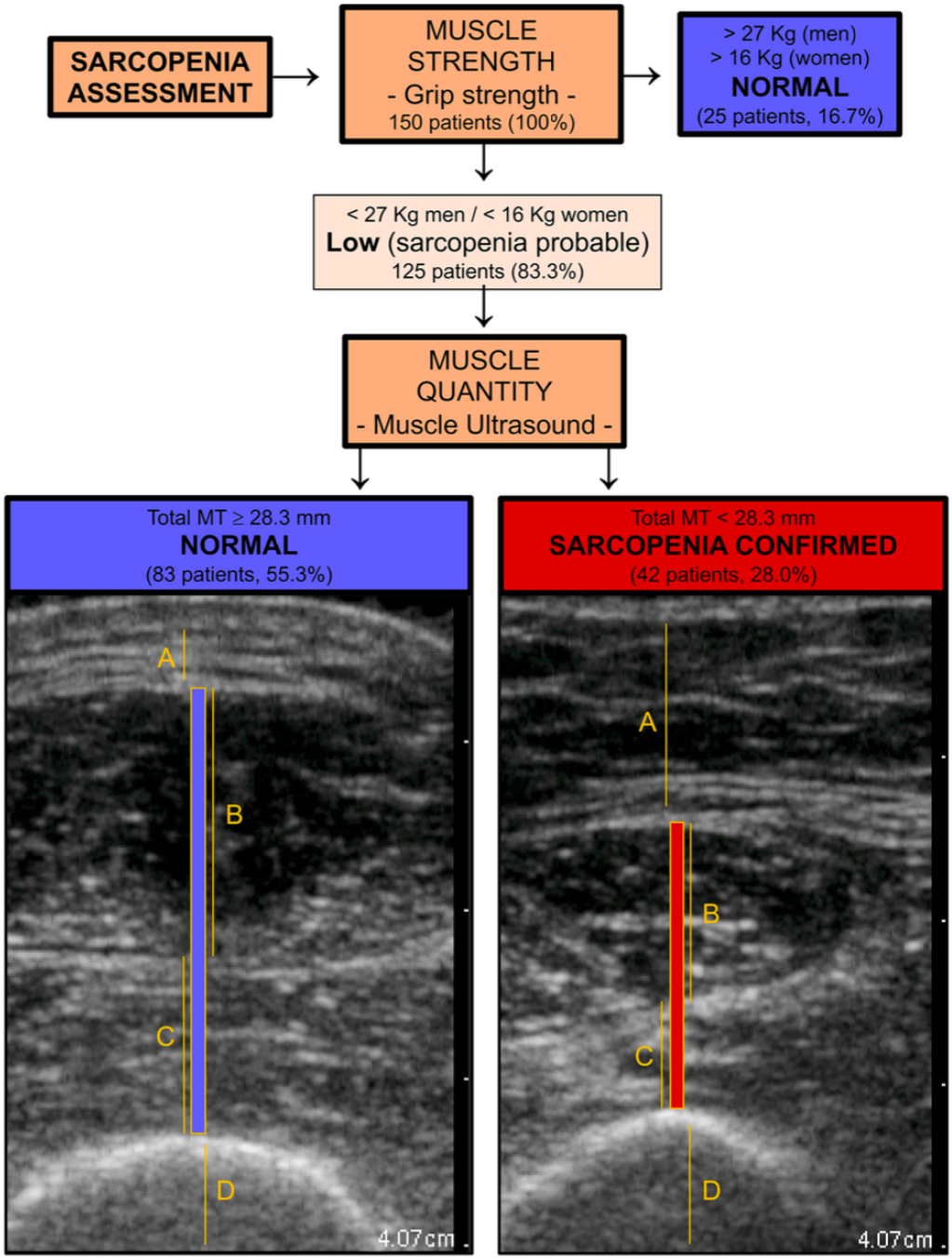


Fig. 1 Diagnosis of sarcopenia using ultrasound. Image at left: ultrasound view of an individual with normal muscle mass in our sample; image at right: ultrasound view of an individual with diminished muscle mass in our sample. Obtained and shared with patient permission. Abbreviations: *MT* muscle thickness. **A** represents thickness of the subcutaneous adipose tissue; **B** represents thickness of the rectus femoris muscle; **C** represents thickness of the vastus intermedius muscle; **D** represents the femur. Total MT is the sum of **B** and **C**

Table 1 Differences according to the diagnosis of sarcopenia

	All	No sarcopenia	Sarcopenia	
Variables	150 (100)	108 (72)	42 (28)	*p*-value
General				
Age (years)	83.4 ± 4.4	82.8 ± 4.2	85.1 ± 4.5	< 0.01*
Sex (female)	83 (53.3)	57 (52.8)	26 (61.9)	0.31
BMI (kg/m^2)	29.8 ± 4.4	30.3 ± 4.3	28.2 ± 4.4	< 0.01*
LVEF < 50%	15 (10.0)	9 (8.3)	6 (14.3)	0.36
NYHA ≥ 3	32 (21.3)	20 (18.5)	12 (28.6)	0.18
EuroSCORE-II	3.2 ± 2.5	2.6 ± 1.6	4.7 ± 3.6	< 0.01*
Diseases				
Arterial hypertension	111 (74.0)	77 (71.3)	34 (81.0)	0.23
Anemia	56 (37.3)	40 (37)	16 (38.1)	0.90
Atrial fibrillation	48 (32)	30 (27.8)	18 (42.9)	0.08
Heart failure	43 (28.7)	23 (21.3)	20 (47.6)	< 0.01*
Diabetes mellitus	43 (28.7)	27 (25.7)	16 (36.6)	0.11
Chronic kidney disease	38 (25.3)	23 (21.3)	15 (35.7)	0.07
Charlson SF	1.5 ± 1.3	1.3 ± 1.3	2.0 ± 1.4	< 0.01*
High comorbidity (> 3)	30 (20)	17 (15.7)	13 (31.0)	0.04*
Biomarkers				
Hemoglobin (g/dl)	12.9 ± 1.8	13.0 ± 1.9	12.7 ± 1.5	0.28
Creatinine (mg/dl)	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.4	1.1 ± 0.4	0.57
Albumin (g/l)	44.3 ± 3.2	44.4 ± 3.4	44.0 ± 2.8	0.51
NT-proBNP (pg/ml)	2413.1 ± 3792.4	1813.5 ± 2819.9	3954.8 ± 5304.2	0.02*
Nutritional assessment				
MNA SF	11.5 ± 2.2	11.8 ± 2.0	10.6 ± 2.6	< 0.01*
Mental assessment				
MMSE	26.4 ± 4.5	26.7 ± 3.2	24.9 ± 6.6	0.06*
Frailty and function				
EFT	1.4 ± 1.0	1.3 ± 1.0	1.6 ± 1.1	0.16
SPPB	7.6 ± 2.7	7.9 ± 2.5	6.6 ± 2.8	< 0.01*
Lawton index	5.1 ± 2.3	5.3 ± 2.3	4.5 ± 2.3	0.05*
Barthel index	89.9 ± 14.1	91.9 ± 11.7	84.9 ± 18.3	0.03*

Results: mean and standard deviation [mean ± SD] or cases and percentage [*n* (%)]

BMI body mass index, *LVEF* left ventricular ejection fraction, *NYHA* New York heart association functional class, *SF* short form, *MNA* mini-nutritional assessment, *MMSE* mini-mental state examination, *EFT* essential frailty toolset, *SPPB* short physical performance battery

*Statistical significance ($p < 0.05$)

mass. Hence, the prevalence of sarcopenia increases markedly with age [29], in addition to being influenced by different classifications, diagnostic methods, and study populations involved [30]. Specifically in patients with AS, most studies on the role of sarcopenia analyze the results after transcatheter AVR, with opportunistic assessment of muscle mass using the computed tomography (CT) images needed to plan the procedure. A systematic review has reported the prevalence of sarcopenia across different series of patients subjected to transcatheter AVR to vary between 21.0 and 70.2% [31]. Only 1 of the 18 studies analyzed in the review mentioned included muscle performance in the assessment of sarcopenia, which was identified in 21% of the patients and was predictive of mortality, disability, and institutionalization after AVR [15].

By systematically evaluating all older patients undergoing AVR with CGA, we found that the individual's functional capacity is one of the main determining factors of patient evolution after the intervention. This is in line with the observations of other investigators [32]. In addition to performing a detailed risk assessment [7], CGA seeks to establish a specific intervention plan targeting defects susceptible to management before AVR is performed [10]. This period constitutes a critical step for these patients since the seriousness of their heart condition confers significant vulnerability on its own. Close monitoring is, therefore, required,

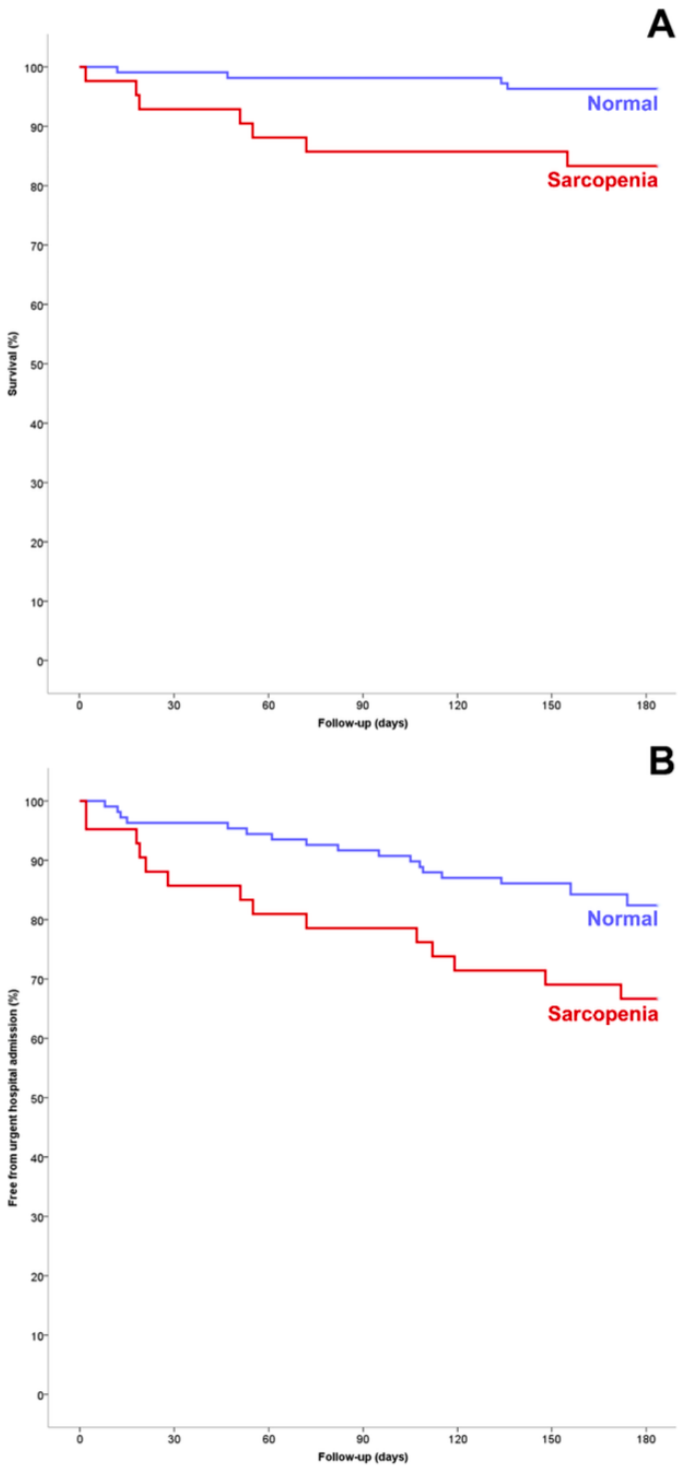


Fig. 2 Impact of the diagnosis of sarcopenia upon mortality and urgent hospital admissions due to cardiological causes after 6 months. **A** Cumulative mortality curve due to cardiological causes after 6 months (*log-rank* $p=0.005$). **B** Cumulative urgent admissions curve due to cardiological causes after 6 months (*log-rank* $p=0.026$)

Table 2 Independent predictors of mortality and/or admission due to cardiological causes after 6 months. Results of the Cox regression analysis

Variable	HR	Lower CI	Upper CI	*p* value
Sex (male)	2.35	1.19	4.66	0.01*
EFT (frail)	2.36	1.15	4.84	0.02*
Sarcopenia	2.25	1.14	4.45	0.02*

Model adjusted for patient age, sex, body mass index (BMI), the EuroSCORE-II, the *New York Heart Association* functional class, the short-form Charlson index, the degree of functional dependency (based on the Barthel index), and frailty (according to the Essential Frailty Toolset) (EFT)

HR hazard ratio, *CI* confidence interval, *EFT* essential frailty toolset

*Statistical significance ($p < 0.05$)

considering mainly the clinical manifestations and the echocardiographic parameters to adequately guide treatment, since the evolution of the disease is sometimes unpredictable, and the rate of severe cardiological complications is high [33]. In older adults with AS being evaluated for aortic valve replacement, high rates of urgent hospitalization, up to 40%, have already been described in the period immediately preceding the procedure [34]. This highlights the need to identify parameters that allow the detection of patients at higher risk of decompensation. In our study, approximately one out of every four patients evaluated in our center required urgent hospital admission in the 6 months following the assessment. Likewise, the primary composite endpoint of admission and mortality after 6 months due to cardiac causes occurred in about one out of every five patients, and the frequency was even higher in those individuals with sarcopenia (one out of every three patients).

The adjusted analysis confirmed the potential of sarcopenia as a predictor of adverse health outcomes during the period immediately before AVR in our sample, independently of relevant confounders. Our study findings not only support the recommendation of other authors to assess sarcopenia for risk evaluation and guide intervention in these patients [35], but also highlight the significant role of point-of-care ultrasound in its detection, reinforcing its high value in daily clinical practice [36]. A recent systematic review has described how identifying skeletal muscle status using ultrasound can predict major adverse clinical events such as mortality, readmissions, hospital stay, and functional decline. However, most of the mentioned studies investigating the impact of ultrasound-guided sarcopenia diagnosis have been conducted in acute patients, primarily in intensive care units [37]. Specifically, in patients with heart disease, other studies have found associations between muscle ultrasound variables at the quadriceps level and exercise capacity, although these studies were conducted in younger patients than our sample [38, 39].

We also found substantial correlations between the prior muscle status and cardiological condition of our patients: the prevalence of heart failure was more than twice as high among the patients with sarcopenia compared with those without sarcopenia, as were the mean brain natriuretic peptide levels. This could be explained by the intimate relationship between the muscular and cardiac systems; when these fail to function correctly, a systemic energy imbalance is ultimately generated that tends to perpetuate over time [40]. Thus, in older individuals, it is common for a vicious circle to develop in which sarcopenia and heart disease, overlapping through their common pathophysiology, merge and enhance their harmful effects, producing a gradual loss of intrinsic capacity [41]. Muscle ultrasound can be used as a complementary tool in the assessment of other classic prognostic factors in older adults with heart disease, such as NT-proBNP, presenting several advantages. First, it is a noninvasive test that provides immediate results. In contrast to blood tests, muscle ultrasound does not consume additional resources or time of other healthcare professionals, potentially streamlining the process and reducing costs. In addition, muscle ultrasound can be performed using equipment that is typically available in a cardiogeriatrics clinic. It is a repeatable and reliable method that provides information for a direct estimation of muscle mass, which is particularly relevant in the context of sarcopenia, and it can be used to monitor morphofunctional changes over time.

Interestingly, the EFT score was also an independent predictor of urgent hospital admission and mortality due to all causes or cardiac causes within 6 months in our patients. The EFT score is already highly recommended due to its superior capacity to predict unfavorable outcomes after AVR, compared to other frailty scales [12]. Our study further underscores its usefulness and may serve to extend its utility to the period immediately before the intervention. Lastly, it should be mentioned that the male sex was also identified as a prognostic factor in relation to the aforementioned unfavorable composite endpoints in our patients. This finding contrasts with most of the available evidence [42], although the latter is still insufficient because of the great complexity and uncertainty that characterize this clinical scenario [43].

Given the complexity involved, the estimation of the physiological reserves based on CGA should be supported by objective data, allowing us to estimate the stress response capacity of these patients as accurately as possible. This inevitably requires the assessment of sarcopenia, which has already been shown to be predictive of adverse health outcomes in this clinical scenario, though using techniques different from those of our study. Undoubtedly, gaining experience and developing this technique over the coming years will facilitate the translation from sarcopenia assessment research to the clinical setting in geriatric cardiology [44]. It seems necessary to develop new research projects to

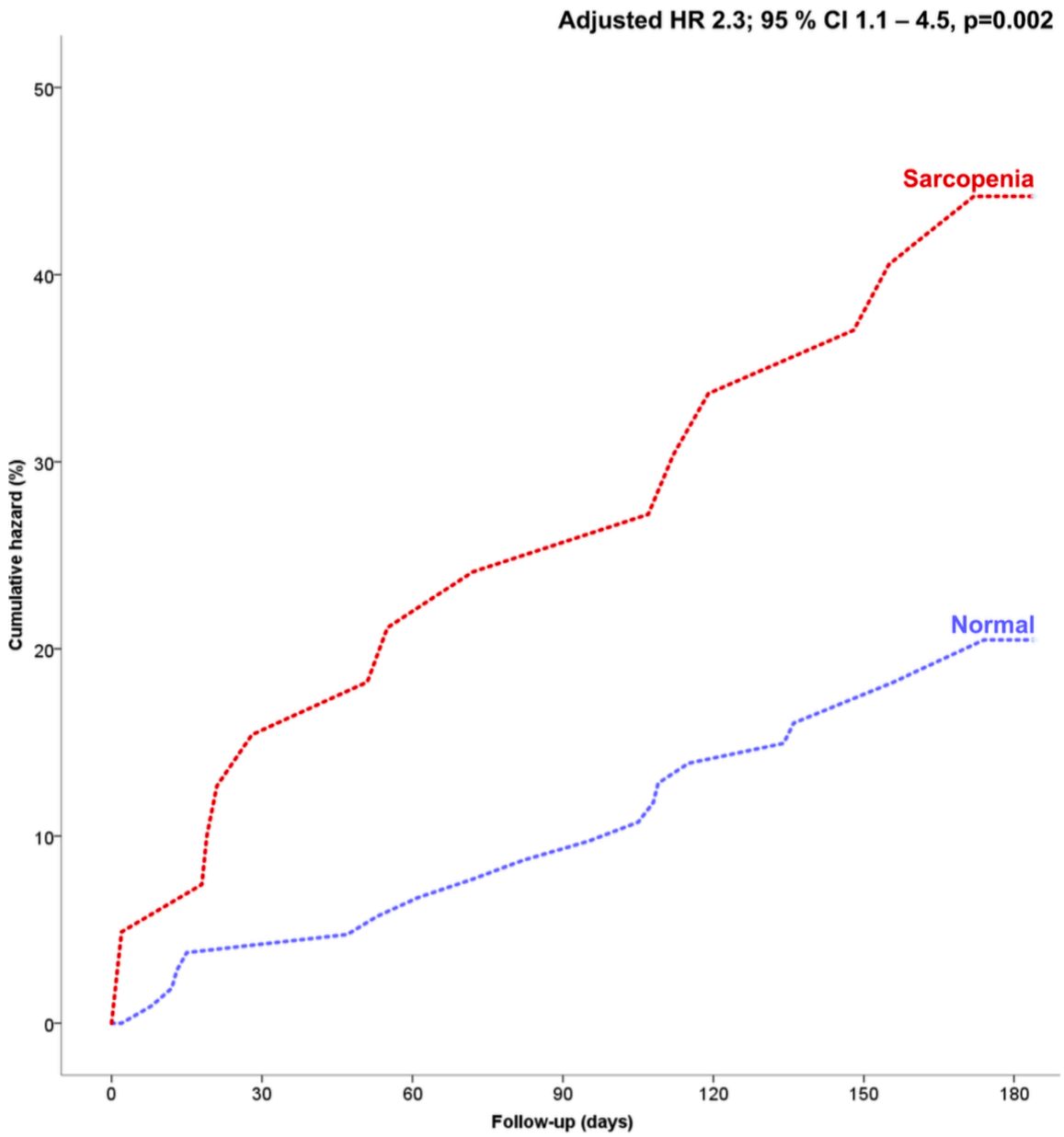


Fig. 3 Cumulative mortality and/or urgent hospital admission risk due to cardiological causes after 6 months, according to ultrasound identification of sarcopenia. Curves adjusted for patient age, sex, body mass index (BMI), the EuroSCORE-II, the *New York Heart Association* functional class, the short-form Charlson index, the degree of functional dependency (based on the Barthel index), and frailty (according to the Essential Frailty Toolset)(EFT). Abbreviations: *HR* hazard ratio, *CI* confidence interval

address these limitations and assess other aspects, such as the role of muscle ultrasound in the evolutive course of these patients after AVR. Given our results, future research should evaluate whether a prioritized intervention for AS and targeted programs to address sarcopenia could improve health outcomes in patients who are suitable for AVR. Moreover, further studies should investigate the post-AVR evolution of patients diagnosed with sarcopenia using ultrasound and evaluate the potential prognostic impact of this method.

Our study provides highly relevant information by showing results in older patients with severe aortic stenosis in a critical outpatient scenario, the period closest to aortic valve replacement. In addition to addressing a significant gap in the current literature, being the first study to our knowledge to evaluate sarcopenia using ultrasound in older adults with severe aortic stenosis, several other strengths of our work should be highlighted. All images were taken by the same observer who was previously trained in muscle ultrasound, ensuring consistency, and reducing the possibility of measurement errors. The study utilized a standardized protocol for sarcopenia assessment, adhering firmly to the diagnostic algorithm established by the EWGSOP2, with no data or follow-up losses. The main limitation of our study is its single-center nature, which implies a relatively low number of patient deaths. This must be considered when extrapolating our results to the clinical setting. In addition, although we did not find statistically significant differences in muscle thickness between sexes, and the association between sarcopenia and the primary endpoint remains unaltered in the population studied when considering this aspect, it seems that further studies with a larger number of patients are necessary to explore potential sex differences in the diagnosis of sarcopenia more comprehensively. Another limitation is that we did not evaluate other more complex muscle ultrasound parameters that should be included in advanced morphofunctional assessments, such as muscle quality [45]. It would also be valuable to obtain additional information by assessing alternative subject positioning and different muscle groups in this same patient population. In addition, muscle ultrasound measurements were not compared with results from other reference techniques used to estimate muscle mass, such as CT or magnetic resonance imaging.

Conclusions

The method we proposed to diagnose sarcopenia involves the noninvasive determination of two relatively simple parameters—grip strength (using a dynamometer) and muscle mass (using ultrasound)—and shows that sarcopenic individuals have an over twofold greater risk of admission or death due to cardiovascular causes after 6 months.

These results underscore the important clinical implications of our findings and reinforce the usefulness of ultrasonography in daily clinical practice for the evaluation of sarcopenia in older patients with severe AS. Therefore, we recommend the systematic assessment of sarcopenia, ideally supported by ultrasound, in all older patients scheduled to undergo AVR to enhance treatment planning and clinical follow-up.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1007/s41999-024-01042-6.

Acknowledgements The authors wish to express their gratitude to the Instituto de Salud Carlos III and project PI21/01596, the Consejería de Ciencia and project IDI/2021/000033, in addition to the FEDER funds, for their invaluable support of our research groups. Furthermore, profound appreciation is also directed towards Nestlé Health Science Spain for its significant contribution through the Morphofunctional Assessment Program intended for health professionals.

Author contributions All the authors contributed substantially to the development of the manuscript. Everyone who contributed significantly to the project has been duly listed as an author or acknowledged in this section.

Funding None.

Data availability The datasets analyzed during the current study are not publicly accessible. However, the data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Declarations

Conflict of interest The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Carabello BA, Paulus WJ (2009) Aortic stenosis. Lancet 373(9667):956–966. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60211-7
2. Ali N, Faour A, Rawlins J et al (2021) "Valve for life": tackling the deficit in transcatheter treatment of heart valve disease in the UK. Open Heart 8(1):e001547. https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001547
3. Kennon S, Styra R, Bonaros N et al (2021) Quality of life after transcatheter or surgical aortic valve replacement using the Toronto aortic stenosis quality of life questionnaire. Open Heart 8(2):e001821. https://doi.org/10.1136/openhrt-2021-001821
4. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ et al (2013) Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study. J Am Coll Cardiol 62(11):1002–1012. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.015
5. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K (2013) The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. The Tromsø study. Heart 99(6):396–400. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2012-302265
6. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F et al (2022) 2021 ESC/EACTS guidelines for the management of valvular heart disease. Eur Heart J 43(7):561–632. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab395
7. Ungar A, Schoenenberger A, Maggi S et al (2015) The value of comprehensive geriatric assessment in elderly patients with severe aortic stenosis-A position statement of the European union geriatric medicine society (EUGMS). Eur Geriatr Med 6:271–273. https://doi.org/10.1016/j.eurger.2014.12.011
8. Freixa X, Jurado-Román A, Cid B, Cruz-González I (2022) Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 31st official report of the interventional cardiology association of the Spanish society of cardiology (1990-2021). Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 75(12):1040–1049. https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.10.002

9. Burzotta F, Graziani F, Trani C et al (2022) Clinical impact of heart team decisions for patients with complex valvular heart disease: a large, single-center experience. J Am Heart Assoc 11(11):e024404. https://doi.org/10.1161/JAHA.121.024404
10. Gutiérrez J, Avanzas P, Solla P, Díaz R, Solano JJ, Morís C (2020) Comprehensive geriatric assessment in older patients with severe aortic stenosis: usefulness in detecting problems and planning interventions. Rev Esp Cardiol (Engl Ed) 73(4):336–338. https://doi.org/10.1016/j.rec.2019.09.026
11. Niebauer J, Bäck C, Bischoff-Ferrari HA et al (2023) Preinterventional frailty assessment in patients scheduled for cardiac surgery or transcatheter aortic valve implantation: a consensus statement of the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS) and the European association of preventive cardiology (EAPC) of the European society of cardiology (ESC). Eur J Prev Cardiol. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwad304
12. Afilalo J, Lauck S, Kim DH et al (2017) Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. J Am Coll Cardiol 70(6):689–700. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.06.024
13. Landi F, Calvani R, Cesari M et al (2015) Sarcopenia as the biological substrate of physical frailty. Clin Geriatr Med 31(3):367–374. https://doi.org/10.1016/j.cger.2015.04.005
14. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA (2019) Sarcopenia. Lancet 393(10191):2636–2646. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9
15. Mamane S, Mullie L, Lok OCW et al (2019) Sarcopenia in older adults undergoing transcatheter aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol 74(25):3178–3180. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.030
16. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J et al (2019) Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 48(1):16–31. https://doi.org/10.1093/ageing/afy169
17. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ et al (2011) Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and consequences. International working group on sarcopenia. J Am Med Dir Assoc 12(4):249–256. https://doi.org/10.1016/j.jamda.2011.01.003
18. Perkisas S, Bastijns S, Baudry S et al (2021) Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. Eur Geriatr Med 12(1):45–59. https://doi.org/10.1007/s41999-020-00433-9
19. Solla-Suárez P, Avanzas P, Pascual I et al (2021) Frailty assessment in a cohort of elderly patients with severe symptomatic aortic stenosis: insights from the frailty evaluation in severe aortic stenosis (FRESAS) registry. J Clin Med 10(11):2345. https://doi.org/10.3390/jcm10112345
20. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R et al (2018) 2017 cardiovascular and stroke endpoint definitions for clinical trials. Circulation 137(9):961–972. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.033502
21. Xiong TY, Liao YB, Zhao ZG et al (2015) Causes of death following transcatheter aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. J Am Heart Assoc 4(9):e002096. https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002096
22. Roberts HC, Denison HJ, Martin HJ et al (2011) A review of the measurement of grip strength in clinical and epidemiological studies: towards a standardised approach. Age Ageing 40(4):423–429. https://doi.org/10.1093/ageing/afr051
23. Perkisas S, Baudry S, Bauer J et al (2018) Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. Eur Geriatr Med 9(6):739–757. https://doi.org/10.1007/s41999-018-0104-9
24. Stringer HJ, Wilson D (2018) The role of ultrasound as a diagnostic tool for sarcopenia. J Frailty Aging 7(4):258–261. https://doi.org/10.14283/jfa.2018.24
25. Nijholt W, Scafoglieri A, Jager-Wittenaar H, Hobbelen JSM, van der Schans CP (2017) The reliability and validity of ultrasound to quantify muscles in older adults: a systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle 8(5):702–712. https://doi.org/10.1002/jcsm.12210
26. López Jiménez E, Neira Álvarez M, Ramírez Martín R et al (2023) "Sarcopenia measured by ultrasound in hospitalized older adults" (ECOSARC): multi-centre, prospective observational study protocol. BMC Geriatr 23(1):163. https://doi.org/10.1186/s12877-023-03891-5
27. Kawai H, Kera T, Hirayama R et al (2018) Morphological and qualitative characteristics of the quadriceps muscle of community-dwelling older adults based on ultrasound imaging: classification using latent class analysis. Aging Clin Exp Res 30(4):283–291. https://doi.org/10.1007/s40520-017-0781-0
28. Minetto MA, Caresio C, Menapace T et al (2016) Ultrasound-based detection of low muscle mass for diagnosis of sarcopenia in older adults. PM R 8(5):453–462. https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.09.014
29. Keller K, Engelhardt M (2014) Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. Muscles Ligaments Tendons J 3(4):346–350
30. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR et al (2022) Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle 13(1):86–99. https://doi.org/10.1002/jcsm.12783
31. Bertschi D, Kiss CM, Schoenenberger AW, Stuck AE, Kressig RW (2021) Sarcopenia in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of the literature. J Nutr Health Aging 25(1):64–70. https://doi.org/10.1007/s12603-020-1448-7
32. Solla-Suárez P, Avanzas P, Fernández-Fernández M et al (2023) Functional continuum: independent predictor of one-year mortality and key decision-making element in older adults with severe aortic stenosis amenable to aortic valve replacement. Aging Clin Exp Res 35(2):323–331. https://doi.org/10.1007/s40520-022-02300-y
33. Coisne A, Montaigne D, Aghezzaf S et al (2021) Association of mortality with aortic stenosis severity in outpatients: results from the VALVENOR study. JAMA Cardiol 6(12):1424–1431. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.3718
34. Elbaz-Greener G, Yarranton B, Qiu F et al (2019) Association between wait time for transcatheter aortic valve replacement and early postprocedural outcomes. J Am Heart Assoc 8(1):e010407. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.010407
35. Kumar M, Pettinato A, Ladha F et al (2024) Sarcopenia and aortic valve disease. Heart 110(15):974–979. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2024-324029
36. Nagae M, Umegaki H, Yoshiko A, Fujita K (2023) Muscle ultrasound and its application to point-of-care ultrasonography: a narrative review. Ann Med 55(1):190–197. https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2157871
37. Casey P, Alasmar M, McLaughlin J et al (2022) The current use of ultrasound to measure skeletal muscle and its ability to predict clinical outcomes: a systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle 13(5):2298–2309. https://doi.org/10.1002/jcsm.13041
38. Nakano I, Hori H, Fukushima A et al (2020) Enhanced echo intensity of skeletal muscle is associated with exercise intolerance in patients with heart failure. J Card Fail 26(8):685–693. https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.09.001
39. Sato Y, Shiraishi H, Nakanishi N et al (2020) Clinical significance of rectus femoris diameter in heart failure patients. Heart Vessels 35(5):672–680. https://doi.org/10.1007/s00380-019-01534-7
40. Mirzai S, Eck BL, Chen PH, Estep JD, Tang WHW (2022) Current approach to the diagnosis of sarcopenia in heart failure: a narrative review on the role of clinical and imaging assessments.

Circ Heart Fail 15(10):e009322. https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009322
41. Nguyen DD, Arnold SV (2023) Impact of frailty on disease-specific health status in cardiovascular disease. Heart 109(13):977–983. https://doi.org/10.1136/heartjnl-2022-321631
42. Bienjonetti-Boudreau D, Fleury MA, Voisine M et al (2021) Impact of sex on the management and outcome of aortic stenosis patients. Eur Heart J 42(27):2683–2691. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab242
43. Généreux P, Sharma RP, Cubeddu RJ et al (2023) The mortality burden of untreated aortic stenosis. J Am Coll Cardiol 82(22):2101–2109. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.796
44. Damluji AA, Alfaraidhy M, AlHajri N et al (2023) Sarcopenia and cardiovascular diseases. Circulation 147(20):1534–1553. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071
45. García AJM, García GC, Vegas AIM, Bellido CV, Bellido GD (2021) Morphofunctional assessment of patient's nutritional status: a global approach. Evaluación morfofuncional del estado nutricional de los pacientes: un nuevo enfoque. Nutr Hosp 38(3):592–600

Supplemental material.

Supplementary Table S1. Parameters used for the diagnosis of sarcopenia and sex differences.

	Total (100%)		Females (55.3%)		Males (44.7%)		
Variable	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	Mean±SD	Median	p-value
Grip strength (in kg)	16.3±5.5	15.0	13.3±3.5	14	20.0±5.3	20.0	<0.01*
Total muscle thickness (in mm)	31.7±7.9	31.4	30.7±8.0	29.7	32.9±7.6	33.4	0.10
Rectus femoris (in mm)	16.4±4.7	16.4	15.9±4.5	15.7	17.1±4.9	17.5	0.11

Results: percentage, mean and standard deviation [mean ± SD] or median [median].

(*) statistical significance ($p<0.05$).

Supplementary Table S2. Comparative analysis of health outcome after 6 months according to the presence of sarcopenia.

			Sarcopenia		
			No	**Yes**	
Variables		n (%)	108 (72)	42 (28)	p-value
Health outcomes (6 months)	**Death** (all causes)		5 (4.6)	7 (16.7)	0.04*
	Death (cardiological cause)		4 (3.7)	7 (16.7)	0.01*
	Hospital admission (all causes)		25 (23.1)	15 (35.7)	0.12
	Hospital admission (cardiological cause)		19 (17.6)	14 (33.3)	0.04*
	Composite endpoint (all causes)		26 (24.1)	16 (38.1)	0.09
	Composite endpoint (cardiological cause)		20 (18.5)	15 (35.7)	0.03*

Composite endpoint comprises urgent hospital admission and/or death. Results: mean and standard deviation [mean ± SD] or cases and percentage [n (%)]. (*) statistical significance ($p<0.05$).

Supplementary Table S3. Independent predictors of mortality and/or admission due to all causes after 6 months. Results of the Cox regression analysis.

Variable	HR	Lower CI	Upper CI	p-value
Sex (male)	**2.05**	1.11	3.80	**0.02***
EFT (frail)	**2.52**	1.30	4.88	**0.01***
Sarcopenia	**1.80**	0.96	3.39	**0.07**

Model adjusted for patient age, sex, body mass index (BMI), the EuroSCORE-II, the *New York Heart Association* functional class, the short-form Charlson index, the degree of functional dependency (based on the Barthel index), and frailty (according to the *Essential Frailty Toolset* [EFT]).

Abbreviations: HR, *Hazard Ratio*; CI, confidence interval; EFT, *Essential Frailty Toolset*.

(*) statistical significance ($p<0.05$).

Supplementary Table S4. Cox regression analysis of the primary endpoint, using an alternative definition of sarcopenia that considers sex-specific muscle thickness differences.

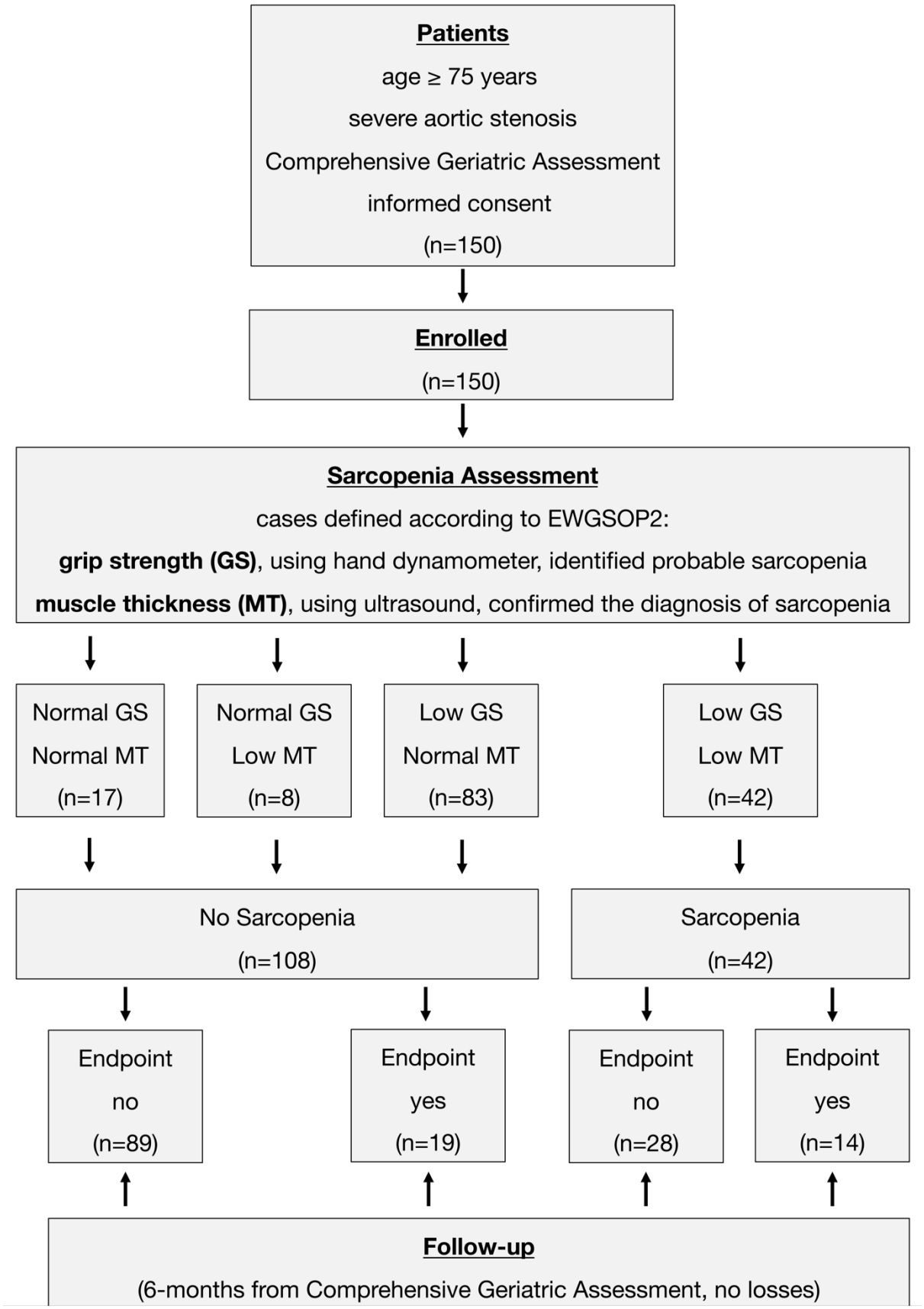
Variable	HR	Lower CI	Upper CI	p-value
Sex (male)	**2.17**	1.10	4.28	**0.03***
EFT (frail)	**2.47**	1.20	5.06	**0.01***
Sarcopenia	**2.11**	1.08	4.14	**0.03***

Model adjusted for patient age, sex, body mass index (BMI), the EuroSCORE-II, the *New York Heart Association* functional class, the short-form Charlson index, the degree of functional dependency (based on the Barthel index), and frailty (according to the *Essential Frailty Toolset*)(EFT).

Abbreviations: HR, *Hazard Ratio*; CI, confidence interval; EFT, *Essential Frailty Toolset*.

(*) statistical significance ($p<0.05$).

Supplementary Figure S1. Study flowchart.


Patients
age ≥ 75 years
severe aortic stenosis
Comprehensive Geriatric Assessment
informed consent
(n=150)
Enrolled
(n=150)
Sarcopenia Assessment
cases defined according to EWGSOP2:
grip strength (GS), using hand dynamometer, identified probable sarcopenia
muscle thickness (MT), using ultrasound, confirmed the diagnosis of sarcopenia
Normal GS
Normal MT
(n=17)
Normal GS
Low MT
(n=8)
Low GS
Normal MT
(n=83)
Low GS
Low MT
(n=42)
No Sarcopenia
(n=108)
Sarcopenia
(n=42)
Endpoint
no
(n=89)
Endpoint
yes
(n=19)
Endpoint
no
(n=28)
Endpoint
yes
(n=14)
Follow-up
(6-months from Comprehensive Geriatric Assessment, no losses)

European Geriatric Medicine
https://doi.org/10.1007/s41999-024-01120-9

CORRECTION

Correction: Prognostic impact of muscle ultrasound-guided diagnosis of sarcopenia in older adults with severe aortic stenosis

Pablo Solla-Suarez[1,2] · Pablo Avanzas[2,3,4] · Marta Encuentra-Sopena[1] · Marcel Almendárez[2,3] · Áurea Álvarez-Abella[1] · Rut Álvarez-Velasco[2,3] · Fe Domingo-Lavandera[1] · José Boga[2,5] · Ana Coto-Montes[2,4,6] · César Morís de la Tassa[2,3,4] · José Gutiérrez-Rodríguez [1,2]

Correction: European Geriatric Medicine
https://doi.org/10.1007/s41999-024-01042-6

Correction Figure 1:
The figure currently indicates that patients with sarcopenia have a muscle thickness "greater than or equal to" (≥) 28.3, whereas the correct threshold should be "less than" (<) 28.3. The correct version of Fig. 1 is given here:

The Original Article has been corrected.

The original article can be found online at https://doi.org/10.1007/s41999-024-01042-6.

✉ Pablo Solla-Suarez
pasosu@gmail.com

[1] Geriatrics Department, Geriatrics Clinical Management Area, Monte Naranco Hospital–Central University Hospital of Asturias, Avenida Doctores Fernández Vega, 107, 33012 Oviedo, Asturias, Spain

[2] Health Research Institute of Asturias, ISPA, Oviedo, Spain

[3] Cardiology Department, Cardiac Area, Central University Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

[4] University of Oviedo, UOV, Oviedo, Spain

[5] Microbiology Department, Central University Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

[6] Institute of Neurosciences of the Principality of Asturias, INEUROPA, Oviedo, Spain

Published online: 07 December 2024

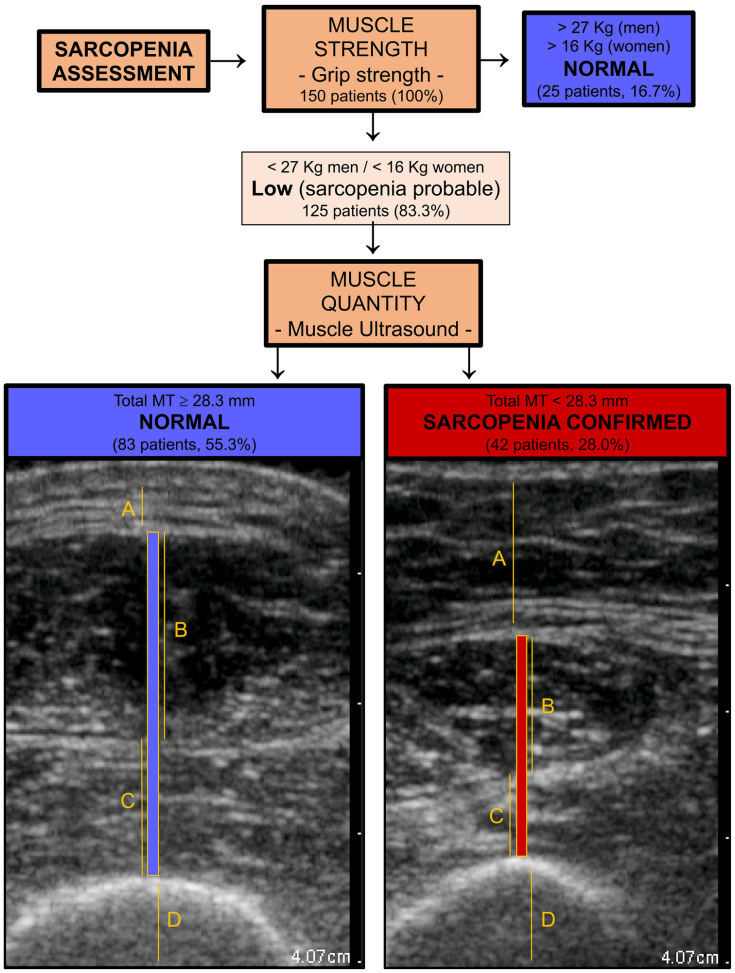


Fig. 1 Diagnosis of sarcopenia using ultrasound. Image at left: ultrasound view of an individual with normal muscle mass in our sample; image at right: ultrasound view of an individual with diminished muscle mass in our sample. Obtained and shared with patient permission. Abbreviations: *MT* muscle thickness. **A** represents thickness of the subcutaneous adipose tissue; **B** represents thickness of the rectus femoris muscle; **C** represents thickness of the vastus intermedius muscle; **D** represents the femur. Total MT is the sum of **B** and **C**

3.5. Frailty in Older Adults with Severe Aortic Stenosis: The Role of Systemic Inflammation and Calcium Homeostasis.

Artículo 5: **Solla-Suarez P**, Encuentra-Sopena M, Almendárez M, et al. Frailty in Older Adults with Severe Aortic Stenosis: The Role of Systemic Inflammation and Calcium Homeostasis. *J Clin Med*. 2025;14(2):334. Published 2025 Jan 8. doi:10.3390/jcm14020334

Resumen en castellano:

- Antecedentes. La fragilidad y la estenosis aórtica (EA) grave son entidades críticas en adultos mayores, que comparten mecanismos fisiopatológicos como la inflamación crónica y la disrupción del metabolismo del calcio, los cuales pueden influir en su desarrollo y progresión. Este estudio tuvo como objetivo analizar biomarcadores de inflamación sistémica y homeostasis del calcio, así como su asociación con la fragilidad en adultos mayores con EA grave.
- Métodos. Estudio prospectivo que incluyó a 191 pacientes de ≥75 años con EA grave candidatos a reemplazo valvular aórtico, evaluados en una consulta de valoración e intervención en fragilidad geriátrica. La fragilidad se definió como una puntuación ≤6 en la *Short Physical Performance Battery* (SPPB). Los biomarcadores analizados fueron el calcio valvular aórtico, hormona paratiroidea (PTH), calcidiol (vitamina D), calcio, fosfato, creatinina, interleucina-6 (IL-6) y el *Systemic Immune-Inflammation Index*. Se realizó un análisis de regresión logística multivariable para identificar predictores independientes de fragilidad.
- Resultados. De los 191 pacientes evaluados, el 53,9 % eran mujeres, con una edad media de 84,1 ± 4,1 años. Se identificó fragilidad en el 28,3 % de los casos (puntuación media en la SPPB: 7,6 ± 2,5). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes frágiles y no frágiles en los niveles de PTH (87,7 ± 61,1 pg/mL vs. 70 ± 44,4 pg/mL; p = 0,028) e IL-6 (10,4 ± 11,2 pg/mL vs. 7 ± 8,2 pg/mL; p = 0,049). En el análisis multivariable, la IL-6 emergió como un predictor independiente significativo de fragilidad (OR 1,037; IC 95 %: 1,001-1,074; p = 0,043).
- Conclusiones. La IL-6 se identificó como un biomarcador asociado de forma significativa con la fragilidad en adultos mayores con EA grave. Su evaluación podría mejorar la precisión de la valoración de la fragilidad, complementar las medidas funcionales y apoyar la toma de decisiones clínicas en esta población.

Journal Citation Reports (2023):
Factor de impacto (FI): 3.0.
Cuartil (Q): Q1.

Ranking revista (*category - medicine, general & internal*): 59/329.

Journal of Clinical Medicine

MDPI

Article

Frailty in Older Adults with Severe Aortic Stenosis: The Role of Systemic Inflammation and Calcium Homeostasis

Pablo Solla-Suarez [1,2,*], Marta Encuentra-Sopena [1], Marcel Almendárez [2,3], Rut Álvarez-Velasco [2,3], Tatiana Martin-Vega [1], Pablo Avanzas [2,3,4,5], Eva López-Álvarez [1], Ana Coto-Montes [5,6] and José Gutiérrez-Rodríguez [1,2]

[1] Geriatrics Department, Geriatrics Clinical Management Area, Monte Naranco Hospital—Central University Hospital of Asturias, 33011 Oviedo, Spain
[2] Health Research Institute of Asturias, ISPA, 33011 Oviedo, Spain
[3] Cardiology Department, Cardiac Area, Central University Hospital of Asturias, 33011 Oviedo, Spain
[4] CIBER Cardiovascular Diseases (CIBERCV), 28029 Madrid, Spain
[5] Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Oviedo, UOV, 33006 Oviedo, Spain; acoto@uniovi.es
[6] Institute of Neurosciences of the Principality of Asturias, INEUROPA, 33006 Oviedo, Spain
* Correspondence: pasosu@gmail.com; Tel.: +34-985-106-900 (ext. 16924); Fax: +34-985-106-911

Abstract: Background: Frailty and severe aortic stenosis (AoS) are critical conditions in older adults, both of which share pathophysiological mechanisms including chronic inflammation and calcium metabolism dysregulation, potentially influencing the development and progression of these conditions. This study aimed to analyze systemic inflammation and calcium homeostasis biomarkers and their associations with frailty in older adults with severe AoS. **Methods**: This prospective study included 191 patients aged ≥75 years with severe AoS who were candidates for aortic valve replacement and were evaluated at a Geriatrics Frailty Assessment and Intervention Clinic. Frailty was defined as a score ≤6 on the Short Physical Performance Battery (SPPB). Biomarkers analyzed included aortic valve calcium score, parathyroid hormone (PTH), calcidiol (vitamin D), calcium, phosphate, creatinine, interleukin-6 (IL-6), and the Systemic Immune-Inflammation Index. Multivariate logistic regression was performed to identify independent predictors of frailty. **Results**: Of the 191 patients studied, 53.9% were women, with a mean age of 84.1 ± 4.1 years. Frailty was identified in 28.3% of patients (mean SPPB score 7.6 ± 2.5). Statistically significant differences between frail and non-frail patients were observed for PTH (87.7 ± 61.1 pg/mL vs. 70 ± 44.4 pg/mL, $p = 0.028$) and IL-6 (10.4 ± 11.2 pg/mL vs. 7 ± 8.2 pg/mL, $p = 0.049$). Notably, in the multivariate model, IL-6 emerged as a significant independent predictor of frailty (OR 1.037; CI 1.001–1.074, $p = 0.043$). **Conclusions**: IL-6 was identified as a biomarker significantly associated with frailty in older adults with severe AoS. Evaluating IL-6 could enhance the precision of frailty assessments, complement functional measures, and support clinical decision-making in this population.

Keywords: frailty; aortic valve stenosis; inflammation; interleukin-6; calcium homeostasis

check for updates

Academic Editor: Attila Nemes

Received: 5 December 2024
Revised: 2 January 2025
Accepted: 6 January 2025
Published: 8 January 2025

Citation: Solla-Suarez, P.; Encuentra-Sopena, M.; Almendárez, M.; Álvarez-Velasco, R.; Martin-Vega, T.; Avanzas, P.; López-Álvarez, E.; Coto-Montes, A.; Gutiérrez-Rodríguez, J. Frailty in Older Adults with Severe Aortic Stenosis: The Role of Systemic Inflammation and Calcium Homeostasis. *J. Clin. Med.* **2025**, *14*, 334. https://doi.org/10.3390/jcm14020334

1. Introduction

The prevalence of aortic stenosis (AoS) increases with age and is primarily of a degenerative origin, especially in older adults [1]. The disease progresses through a subclinical phase characterized by cellular changes at the valve level and a proinflammatory state, eventually leading to aortic valve calcification, cardiac remodeling, and hemodynamic impairment in the symptomatic phase [2].

The indication of treatment for AoS with normal left ventricular function requires the existence of severe and symptomatic valve disease, since it is from this point when the risk of clinical worsening, functional deterioration, and death increases drastically [3]. The optimum time window for treatment has been studied in clinical trials analyzing the results of earlier intervention in patients with severe AoS but no symptoms [4]. Current research focuses on identifying therapeutic targets by exploring the mechanisms underlying the pathophysiology of the disease, since to date no medical treatment has been shown to be effective in reverting, arresting, or slowing calcification and valve stenosis [5].

At present, the only available disease-modifying treatments are surgical aortic valve replacement or transcatheter (percutaneous) aortic valve replacement. The latter technique is less aggressive and is therefore more often used in patients over 75 years of age, since these individuals generally have a high surgical risk and other important non-cardiological comorbidities. Frailty is characterized by a systemic decrease in the response to stressors associated with advanced age, and has been shown to play a key role in this context, as it is a predictor of mortality and disability after aortic valve replacement (AVR) therapy [6].

The usefulness of different instruments for detecting frailty in patients subjected to valve replacement has been widely established [7]. However, the existence of multiple strategies for assessing frailty results in a lack of uniformity in the recordings, with marked variations in prevalence depending on the series. Biomarkers are thus needed to allow a more precise and uniform characterization of frailty [8].

The identification of biomarkers to complement point-of-care assessments of frailty has become essential, particularly in scenarios where functional evaluations are critical for decision-making and where targeted rehabilitation interventions may improve patient outcomes. In this context, the opportunistic detection of osteosarcopenia through computed tomography (CT) imaging performed before transcatheter AVR has demonstrated its potential to provide valuable clinical insights [9]. Additionally, systemic biomarkers, such as elevated C-reactive protein, a well-established marker of inflammation, have been linked to muscle catabolism and functional decline in this population [10].

Despite these advances, the integration of circulating biomarkers into routine clinical decision-making remains underexplored, particularly regarding their predictive value for adverse health outcomes in older adults with AoS. This highlights a need for additional research to refine their application, establish reliable cut-off points, and clarify their role in guiding the management of this vulnerable population. Addressing these gaps through more high-quality studies is crucial to enhance the predictive accuracy of these biomarkers and ultimately improve clinical outcomes [11].

An important avenue for advancing this field involves the investigation of specific biological pathways potentially underlying both frailty and AoS. Chronic inflammation and alterations in calcium metabolism are pathophysiological factors associated with frailty and must be taken into account in identifying biological markers of the disorder [12]. In addition, the potential modulating role of these pathways—which are also implicated in the development of AoS—in the capacity of response to stress has not been studied in depth in older adults with this valve disease.

The primary objective of the present study was to analyze systemic inflammation and calcium homeostasis biomarkers and their potential associations with frailty in a cohort of older patients with severe AoS amenable to AVR.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design and Participants

A prospective study was carried out in patients 75 years of age or older with severe AoS belonging to the FRESAS (FRailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis) cohort. The patients

3

were consecutively referred to the only cardiac valve Heart Team in the region (Spanish Autonomous Community) of Asturias, and were considered to be potential candidates for either surgical or transcatheter AVR.

All patients were recruited for the study and evaluated in a specialized clinic for the detection of frailty and prehabilitation in older patients with severe AoS amenable to AVR prior to the intervention.

The inclusion criteria were (i) a diagnosis of severe AoS; (ii) age 75 years or older; and (iii) the provision of written informed consent to participate in the study. The exclusion criterion was the presence of active infection at the time of patient evaluation, due to its potential impact upon the values of most of the main biomarkers analyzed in the study. Two patients failing to give consent and another presenting active infection were excluded from the study.

Patients were recruited over a two-year period, from June 2021 to May 2023.

2.2. Study Variables

i. Comprehensive Geriatric Assessment

All patients underwent a Comprehensive Geriatric Assessment (CGA), including variables of its main domains: clinical (cardiological parameters, other diseases, short-form Charlson comorbidity index, and polypharmacy), functional (frailty, Barthel index of dependency for basic activities of daily living [BADL], and Lawton index of dependency for instrumental activities of daily living [IADL]), nutritional (Mini-Nutritional Assessment—Short Form), cognitive (Mini-Mental State Examination [MMSE]), and mood state (Yesavage depression scale).

ii. Frailty

The functional assessment included a detailed evaluation of frailty. The Short Physical Performance Battery (SPPB) was used for this purpose, defining frailty as a score of $\leq$6. This threshold is well established as a reliable indicator of frailty, strongly associated with an increased risk of sarcopenia and mortality in older adults [13,14]. Furthermore, an SPPB score of $\leq$6 has been consistently applied in prior studies within our cohort, ensuring consistency with previous research on frailty in older patients with AoS [8].

iii. Systemic inflammation

The serum interleukin-6 (IL-6) levels were quantified by an electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) using a Cobas e801 system (Roche Diagnostics). In addition, the Systemic Immune-Inflammation Index (SII, in cells $\times$ 10^3/mL) was calculated based on the formula [absolute platelet count $\times$ (absolute neutrophil counts/absolute lymphocyte count)].

iv. Calcium homeostasis

The aortic valve calcium score (in Agatston units [AU]) was quantified using CT. The main variables analyzed at the systemic level were calcidiol vitamin D (25OH-D3) and intact parathyroid hormone (PTH). Both parameters were likewise quantified via ECLIA using a Cobas e801 system (Roche Diagnostics). The following cut-off points were considered: 25OH-D3 < 20 ng/mL (deficiency) and <10 ng/mL (severe deficiency); PTH > 65 pg/mL (hyperparathyroidism).

Measurements of calcium (in mmol/L), phosphate (in mmol/L), and creatinine (in mg/dL) were also made.

The blood samples were collected using a predefined protocol in the CGA clinic before the physical performance tests were conducted.

2.3. Ethical Particulars

This study was conducted in observation of the international guidelines on clinical research (Declaration of Helsinki of the World Medical Association), and was approved by the local Research Ethics Committee (CEImPA, code 281-19).

2.4. Statistical Analysis and Interpretation of Results

Data were expressed as the mean ± standard deviation (SD) in the case of continuous quantitative variables, and as percentages and/or frequencies in the case of qualitative variables. The chi-square test and/or Fisher's exact test were used to compare qualitative variables between groups, while quantitative variables were compared using the Student t-test or analysis of variance (ANOVA). The Pearson correlation coefficient (r) was used to evaluate associations between quantitative variables. In the case of variables lacking defined standardized reference values in which a comparative qualitative analysis was considered to be indicated, tertiles were used ("low", "intermediate", and "high" groups). Differences in the primary variable (frailty) between groups were explored by multivariate logistic regression analysis, using the backward-stepwise method. Statistical significance was considered for $p < 0.005$. Data analysis was performed using the SPSS version 25 statistical package.

3. Results

3.1. Baseline Characteristics

A total of 191 patients were included in this study: 53.9% women, with a mean age of 84.1 ± 4.1 years, and a mean EuroSCORE-II of 2.9 ± 1.8 points. With regard to AoS, the mean aortic valve area was 0.7 ± 0.2 cm^2, with a mean pressure gradient of 45.3 ± 12.3 mmHg and a maximum pressure gradient of 75.2 ± 16.9 mmHg. The left ventricular ejection fraction was preserved in 89.5% of the patients, and 20.4% presented a New York Heart Association (NYHA) functional class of ≥3.

The most frequent previous disease conditions were arterial hypertension (74.9%), dyslipidemia (62.8%), atrial fibrillation (36.1%), anemia (33.5%), and heart failure (31.4%). Sixty-five patients (34%) had been previously diagnosed with vitamin D deficiency. The patients were prescribed an average of 8.2 ± 3.4 drugs (79.6% presented polypharmacy) and had a short-form Charlson index of 1.7 ± 1.4 points (comorbidity in 47.1%, ≥2 points).

In turn, 4.7% of the patients presented malnutrition as determined by the Mini-Nutritional Assessment—Short Form (score ≤ 7). On the other hand, 15.7% of the patients presented Mini-Mental State Examination scores consistent with cognitive impairment (≤24 points), and 29.3% had a depressive mood state according to the Yesavage depression scale (score ≥ 5).

3.2. Functional Status and Frailty

With regard to the functional assessment, 54 patients presented with frailty (28.3%), with a mean SPPB score of 7.6 ± 2.5. The mean Lawton index was 5.2 ± 2.1 (41.9% being dependent for IADL), with a mean Barthel index of 91.9 ± 11 (38.7% being dependent to some extent for BADL). The stratification of the scores corresponding to the Functional Continuum Scale was 1: 16.8% (robust and independent for IADL), 2: 6.8% (robust but dependent for IADL), 3: 18.8% (pre-frail and independent for IADL), 4: 20.9% (pre-frail but dependent for IADL), 5: 13.1% (frail and independent for BADL), 6: 22% (slightly dependent for BADL), 7: 1% (moderately dependent for BADL), 8: 0.5% (severely dependent for BADL). No significant differences were observed on analyzing age between groups (age in frail patients 84.5 ± 4.2 years versus 84 ± 4.1 years in non-frail patients; $p = 0.496$).

5

3.3. Frailty Biomarkers—Univariate Analysis

The mean values of the studied biomarkers and the differences according to patient frailty are shown in Table 1. Statistically significant differences were found in the univariate analysis for PTH (70 ± 44.4 pg/mL in non-frail versus 87.7 ± 61.1 pg/mL in frail patients; $p = 0.028$) and IL-6 (7 ± 8.2 pg/mL in non-frail versus 10.4 ± 11.2 pg/mL in frail patients; $p = 0.049$). Likewise, hyperparathyroidism (>65 pg/mL) was found to be more prevalent in frail patients than in non-frail individuals (59.3% versus 40.1%; $p = 0.017$), in the same way as high IL-6 (>6 pg/mL, identifying p66 as upper tertile: 7 pg/mL) (55.6% versus 32.8%, $p = 0.004$) in frail and non-frail patients, respectively.

Table 1. Biomarkers analyzed and differences according to frailty.

		Total	Frailty		
			No	Yes	
Variable	units	191 (100)	137 (71.7)	54 (28.3)	*p*-value
Calcium score	(AU)	3189.4 ± 1640.4	3242.1 ± 1693	3055.7 ± 1502.7	0.481
high	>3654 #	63 (33) #	48 (35)	15 (27.8)	0.216
PTH	(pg/mL)	75 ± 50.2	70 ± 44.4	87.7 ± 61.1	0.028 *
high	>65	87 (45.5)	55 (40.1)	32 (59.3)	0.017 *
Calcidiol	(ng/mL)	21.4 ± 12.7	21.4 ± 11.8	21.4 ± 14.9	0.995
Deficiency	<20	103 (53.9)	77 (56.2)	26 (48.1)	0.314
Severe deficiency	<10	24 (12.6)	14 (10.2)	10 (18.5)	0.119
Calcium	(mmol/L)	2.4 ± 0.1	2.4 ± 0.1	2.4 ± 0.1	0.461
Phosphate	(mmol/L)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.553
Creatinine	(mg/dL)	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.3	0.772
IL-6	(pg/mL)	8 ± 9.3	7 ± 8.2	10.4 ± 11.2	0.049 *
high	>6 #	75 (39.3) #	45 (32.8)	30 (55.6)	0.004 *
SII	$C \cdot 10^3$/mL	776.6 ± 653.8	747.9 ± 631.9	852.1 ± 706.9	0.318
high	>789 #	64 (33.5) #	44 (32.1)	20 (37)	0.517

Abbreviations: AU, Agatston units; PTH, intact parathyroid hormone; IL-6, interleukin-6; SII, Systemic Immune-Inflammation Index; C, cells. Results: mean and standard deviation (mean ± SD) or cases and percentage (*n* [%]). Considerations: (#) indicates variables analyzed using the upper tertile. (*) statistical significance ($p < 0.05$).

On examining possible differences in functional performance and normal parathyroid function or hyperparathyroidism (Table 2), differences were only observed in the mean SPPB score (8 ± 2.5 pg/mL in patients with normal PTH versus 7.2 ± 2.4 pg/mL in patients with hyperparathyroidism; $p = 0.019$). No statistically significant differences were observed in relation to the rest of the studied functional variables or in terms of age. A sub-analysis was performed, excluding patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) <45 mL/min/1.73 m^2 ($n = 144$, Supplementary Table S1), with statistical significance being reduced to a trend as a result (SPPB in patients with normal PTH 8.1 ± 2.6 versus 7.3 ± 2.5 in patients with hyperparathyroidism; $p = 0.056$). Another sub-analysis was performed, excluding patients with 25-OHD3 <20 ng/mL ($n = 103$, Supplementary Table S2), with statistically significant differences being found not only in SPPB (8.4 ± 2.3 in patients with normal PTH versus 7.4 ± 2.3 in patients with hyperparathyroidism; $p = 0.031$) but also in the Barthel index for BADL (94.7 ± 9.5 in patients with normal PTH versus 89.9 ± 10.8 in patients with hyperparathyroidism; $p = 0.019$). Significant differences in calcidiol levels were observed between seasonal periods: spring–summer (April–September),

23.7 ± 14.6 ng/mL, and autumn–winter (October–March), 19.7 ± 11 ng/mL (p = 0.031). No statistically significant seasonal differences were identified for PTH or any of the other biomarkers studied (Supplementary Table S3).

Table 2. Differences in functional capacity and age according to intact parathyroid hormone levels.

	PTH Levels (pg/mL)		
	Normal (≤65)	**High (>65)**	
Variable	104 (54.5)	87 (45.5)	p-value
Age	84.1 ± 4	84.1 ± 4.3	0.963
SPPB	8 ± 2.5	7.2 ± 2.4	0.019 *
Lawton	5.3 ± 2.2	5.1 ± 1.9	0.492
Barthel	93.3 ± 10.2	90.2 ± 11.7	0.052
Functional Continuum Scale	3.6 ± 1.8	4.1 ± 1.8	0.061

Abbreviations: PTH, intact parathyroid hormone; SPPB, Short Physical Performance Battery. Results: mean and standard deviation (mean ± SD). Considerations: (*) statistical significance (p < 0.05).

With regard to the analysis of differences according to frailty status and the quantification of high IL-6 levels (Table 3), differences were observed for all the studied parameters. Accordingly, patients with levels >6 pg/mL had lower SPPB, Lawton and Barthel scores and higher scores on the Functional Continuum Scale ($p \leq 0.001$), reflecting a poorer functional condition. Significant differences in age between groups were likewise not found in this analysis.

Table 3. Differences in functional capacity and age according to interleukin-6 (IL-6) levels.

	IL-6 Levels (pg/mL)		
	Normal (≤6)	**High (>6)**	
Variable	116 (60.7)	75 (39.3)	p-value
Age	84.4 ± 4.3	83.7 ± 3.7	0.287
SPPB	8.2 ± 2	6.8 ± 2.8	<0.001 *
Lawton	5.5 ± 1.9	4.6 ± 2.1	0.001 *
Barthel	94.1 ± 8.3	88.4 ± 13.5	<0.001 *
Functional Continuum Scale	3.4 ± 1.7	4.4 ± 1.7	<0.001 *

Abbreviations: IL-6, interleukin-6; SPPB, Short Physical Performance Battery. Results: mean and standard deviation (mean ± SD). Considerations: (*) statistical significance (p < 0.05).

The analysis of correlation among all the functional assessment parameters, including frailty (Table 4), showed that the greatest significant correlation corresponded to frailty versus IL-6 concentration, with r = −0.334 (p = 0.001). Only IL-6 concentration showed significant correlations with all the analyzed variables—higher IL-6 levels being associated with greater frailty and lesser functional capacity in terms of IADL and BADL (p < 0.005).

Table 4. Correlation between the studied biomarkers and the functional and frailty assessment scales.

Variable	**SPPB**	**Lawton**	**Barthel**	**FCS**	
Calcium score	0.14	−0.291	0.114	−0.091	Pearson-r
	0.054	0.001 *	0.116	0.211	p-value
PTH	−0.155	−0.019	−0.111	0.12	Pearson-r
	0.032 *	0.796	0.127	0.099	p-value

Table 4. *Cont.*

Variable	SPPB	Lawton	Barthel	FCS	
Calcidiol	−0.035	0.121	0.001	0.052	Pearson-r
	0.628	0.096	0.989	0.473	*p*-value
Calcium	0.011	0.236	0.125	0.011	Pearson-r
	0.882	0.001 *	0.085	0.875	*p*-value
Phosphate	−0.062	0.176	−0.047	−0.015	Pearson-r
	0.398	0.015 *	0.522	0.837	*p*-value
Creatinine	−0.03	−0.094	0.051	0.031	Pearson-r
	0.684	0.196	0.481	0.666	*p*-value
IL-6	−0.344	−0.147	−0.189	0.206	Pearson-r
	0.001 *	0.043 *	0.009 *	0.004 *	*p*-value
SII	−0.154	−0.098	−0.111	0.111	Pearson-r
	0.034 *	0.176	0.126	0.127	*p*-value

Abbreviations: SPPB, Short Physical Performance Battery; FCS, Functional Continuum Scale; PTH, intact parathyroid hormone; IL-6, interleukin-6; SII, Systemic Immune-Inflammation Index. Considerations: (*) statistical significance ($p < 0.05$).

3.4. Frailty Biomarkers—Multivariate Analysis

A multivariate logistic regression analysis was conducted, including all the studied biomarkers, in order to analyze the variable frailty: aortic valve calcium score, PTH, calcidiol (vitamin D), calcium, phosphate, creatinine, IL-6. and SII. Only IL-6 was retained in the final model, being identified as a significant predictive biomarker of frailty, with an odds ratio (OR) of 1.037 (confidence interval [1.001–1.074] ($p = 0.043$)).

Consequently, a sub-analysis was performed to examine the potential relationship between IL-6 and the other biomarkers (Table 5). Elevated IL-6 levels were associated with significantly higher PTH levels (86.4 ± 68.7 pg/mL in elevated IL-6 compared to 67.6 ± 31.4 pg/mL in normal IL-6; $p = 0.029$). Similarly, creatinine levels were significantly higher in the elevated IL-6 group (1.2 ± 0.4 mg/dl compared to 1.0 ± 0.3 mg/dl in the normal IL-6 group; $p = 0.004$). Additionally, the Systemic Immune-Inflammation Index (SII) was significantly higher in patients with elevated IL-6 levels (956.8 ± 836.3 C·10^3/mL compared to 660.1 ± 470.4 C·10^3/mL in the normal IL-6 group; $p = 0.006$).

Table 5. Biomarker differences in relation to elevated interleukin-6 (IL-6) levels.

	IL-6 Levels (pg/mL)		
	Normal (≤6)	High (>6)	
Variable	116 (60.7)	75 (39.3)	*p*-value
Calcium Score (AU)	3044.3 ± 1544.1	3413.8 ± 1766.5	0.129
PTH (pg/mL)	67.6 ± 31.4	86.4 ± 68.7	0.029 *
Calcidiol (ng/mL)	21.0 ± 11.4	22.0 ± 14.6	0.597
Calcium (mmol/L)	2.4 ± 0.1	2.4 ± 0.1	0.097
Phosphate (mmol/L)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.150
Creatinine (mg/dL)	1.0 ± 0.3	1.2 ± 0.4	0.004 *
SII (C·10^3/mL)	660.1 ± 470.4	956.8 ± 836.3	0.006 *

Abbreviations: IL-6, interleukin-6; AU, Agatston units, PTH, intact parathyroid hormone; SII, Systemic Immune-Inflammation Index. C, cells. Results: mean and standard deviation (mean ± SD) or cases and percentage (*n* [%]). Considerations: (*) statistical significance ($p < 0.05$).

4. Discussion

In the present study of calcium homeostasis and systemic inflammation biomarkers, frailty in this cohort of older patients with symptomatic severe AoS was seen to be particularly associated with the serum concentration of IL-6. A less pronounced association was also found between frailty and the PTH levels. The mechanisms underlying chronic inflammation and calcium homeostasis have been shown to participate in the development of frailty. These mechanisms are also involved in the pathophysiology of AoS, highlighting their interconnection. This is the first study to globally assess these aspects, specifically in older patients with symptomatic severe AoS, from a CGA-focused perspective, as stated below.

Beyond its "classical" function in maintaining muscle and bone homeostasis, an increasing number of studies are exploring the systemic implications of the intact PTH (iPTH)–vitamin D hormone axis [15]. Its role as an effector of the musculoskeletal system could explain the possible associations previously found by other authors between low vitamin D levels and high PTH concentrations and an increased risk of developing frailty [16,17], representing one of the main systemic implications of the mentioned axis. Although evidence linking elevated PTH levels to frailty in older adults remains limited, it is hypothesized that PTH alters the function of both bone and muscle through mechanisms such as promoting protein catabolism and disrupting calcium metabolism. Nevertheless, although vitamin D has already been identified as a potential endocrine factor in the development of frailty, the benefits of supplementary therapies aimed at reversing frailty remain unclear [18]. In fact, most experts in this field agree that more evidence is needed, and controversial aspects remain regarding even the adequate sufficiency levels of vitamin D [19]. This may be because the maintenance of calcium homeostasis is highly complex, involving different modulators and clinical scenarios. Studies in this field require the joint evaluation of PTH, in view of its decisive role in regulating bone resorption and reabsorption, and in maintaining adequate serum calcium levels. In the present study, establishing cut-off points of <20 ng/mL for vitamin D deficiency and <10 ng/mL for severe deficiency, the observed prevalences were 53.9% and 16.9%, respectively. On the other hand, hyperparathyroidism was detected in 45.5% of the patients, and hyperparathyroidism associated with vitamin D deficiency was recorded in 28.3% of the subjects. Although no association was found between vitamin D levels and frailty considered in isolation, frailty was seen to be more prevalent in patients with hyperparathyroidism. This association tended to persist on separately analyzing individuals with vitamin D deficiency associated with hyperparathyroidism, and also on excluding those with impaired renal function. Our analysis revealed statistically significant seasonal variations in calcidiol levels, but no significant seasonal differences were found for PTH or any biomarkers studied. This suggests that the seasonal fluctuations in calcidiol levels may not substantially affect other markers of systemic inflammation or calcium homeostasis.

Comparatively, a study involving younger individuals with cardiac disease (mean age close to 70 years) found high PTH and low vitamin D levels to be associated with the presence of AoS. Accordingly, individuals with this valve disease exhibited higher PTH levels (51 pg/mL) and lower vitamin D concentrations (32 nmol/L or 12.8 ng/mL) [20]. Another study in older patients (mean age close to 80 years) and severe AoS reported a higher prevalence of vitamin D deficiency than in our cohort (38.7%) [21]. In a series of older individuals with AoS (mean age likewise close to 80 years), it was seen that up to two-thirds had low 25-OH vitamin D levels (<25 nmol/L or 10 ng/mL), but associated secondary hyperparathyroidism was present in only 20% [22]. This and other studies evidence the growing knowledge of the mechanisms involved in the development and progression of AoS. In this respect, it is accepted that both the activity of the osteoblasts in

the valve tissue and of the osteoclasts in bone appear to be important in the development of the disorder, with potential shared mechanisms in the regulation of bone turnover and valve calcification. It is therefore of great interest to conduct further in-depth studies of the mechanisms participating in calcium metabolism and which modulate AoS, and to search for therapies that act upon calcium metabolism, especially considering the poor prognosis of this valve disease in this particular population [23]. Despite the extensive research on the role of key determinants of calcium metabolism in the pathophysiology of AoS, no studies to date have directly examined the relationship between PTH and frailty in older adults with aortic valve disease. Thus, further research is needed to better understand this relationship and its potential implications for the management and treatment of frailty within this clinical context.

Moreover, chronic inflammation has also been identified as a pathophysiological mechanism found in both frailty and AoS [24]. The scientific evidence in this respect remains scarce, however, particularly considering the strong impact of the former upon the latter, since frail individuals more often experience adverse outcomes with invasive treatments such as those commonly used for valve disease in its more severe stages. Both IL-6 [25] and SII [26] are chronic systemic inflammation biomarkers that have been identified as potential prognostic indicators in cardiovascular patients [27,28]. There is compelling evidence suggesting a potentially causal role of IL-6 signaling in frailty syndrome, with its association to several key features, including chronic low-grade inflammation, muscle dysfunction, and age-related disorders [29]. Furthermore, IL-6-mediated inflammation has been implicated in aortic calcification and in the development of valve disease [30,31]. In evaluating the SII, no significant differences were observed in the prevalence of frailty or in the functional performance scores among the individuals of our cohort. However, of the different studied markers, IL-6 showed the strongest association with frailty. Thus, the frail patients presented a mean IL-6 level of 10.4 pg/mL, which was significantly higher than in the non-frail patients, and a significant inverse correlation was moreover observed with the SPPB score. This association was confirmed by regression analysis including all the studied biomarkers. The subgroup of patients with elevated IL-6 levels also exhibited higher levels of PTH and creatinine. IL-6, produced in response to PTH, has been previously identified as a potential inducer of bone resorption [32]. Similarly, chronic kidney disease has been associated with elevated IL-6 levels [33]. Additionally, the observation of elevated SII levels in these patients aligns with the role of the SII as a marker of systemic inflammation. However, despite this association, our study did not find a correlation between the SII and frailty. This lack of correlation may reflect both the complexity of frailty and the role of systemic processes mediated by IL-6 [34]. Another research group analyzed IL-6 in patients with severe AoS previously subjected to transcatheter AVR, and reported no significant differences according to frailty—though the latter was assessed on a subjective basis, identifying those patients with limited mobility [35]. In our study, high IL-6 levels were consistently associated with objective functional assessment parameters, in addition to the SPPB score and the Lawton and Barthel indexes, with the recording of scores suggestive of functional deterioration in all cases.

Our research group has already studied different biological processes that exert a significant influence upon the increase in frailty among older adults, such as systemic oxidative stress and inflammation [36,37]. At clinical level, and specifically in older and oldest-old individuals with symptomatic severe AoS amenable to AVR, we have shown the importance of performing exhaustive functional evaluations based on CGA to optimize the treatment strategy through the detection of problems that can be intervened upon and potentially reverted, such as frailty [38]. We have also shown that the progressive loss of response to stressors in the course of the functional continuum (not only considering frailty

as an isolated interval representative of the entire process) is an independent predictor of mortality at one year in these patients—a fact that may be useful in guiding treatment [39]. Thus, in recent years we have proposed the identification of objective biomarkers capable of improving precision in estimating the stress response capacity of older patients, particularly in situations where such estimation proves more complicated. The results of this study evidence that IL-6 could be regarded as one such biomarker, as it was seen to be associated with frailty in our cohort of older adults with severe AoS. In addition to its potential utility in identifying patients at higher risk for adverse outcomes, IL-6 could also serve as a valuable tool for monitoring the effectiveness of interventions aimed at reversing frailty.

The most important limitation of our study is its single-center design, which limits data extrapolation. To enhance generalizability, future studies should include multi-center data across different settings. Additionally, no sub-analyses were made taking into account supplementation with vitamin D and calcium, nutritional supplements, or other modulators of osteomuscular metabolism. Furthermore, the inherent characteristics of the cohort imply a low representation of individuals in the last stages of the functional continuum (with established moderate and severe dependency). All this implies that the association of IL-6, as a biomarker, with the loss of homeostasis that occurs over the entire continuum cannot be fully confirmed, and that further studies are therefore needed in this field.

The results of our study generate new research challenges in this setting. It seems necessary to further explore the role of IL-6, both as a potential predictor of health outcomes after AVR, and in monitoring the interventions proposed by the CGA to revert frailty, to optimize the outcomes. It also appears advisable to develop research lines allowing us to better understand how mechanisms associated with aging influence the course of valve disease.

5. Conclusions

Frailty is commonly observed in patients with severe AoS. It is potentially reversible and associated with increased vulnerability to external stressors such as AVR, resulting in a higher risk of complications following such treatment. Identifying frailty biomarkers is crucial to complement functional assessment of the patient. In the present study, IL-6 was found to be associated with frailty, and could be regarded as a biomarker of frailty in patients with severe AoS, offering the possibility of improved estimation of stress response in this clinical setting.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: https://www.mdpi.com/article/10.3390/jcm14020334/s1, Table S1. Differences in functional capacity and age according to intact parathyroid hormone levels in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) $\geq$45 mL/min/1.73 m^2 (n = 144); Table S2. Differences in functional capacity and age according to intact parathyroid hormone levels in patients with calcidiol 25OH-D3 <20 ng/mL (n = 103); Table S3. Analyzed biomarkers: differences according to seasonal periods.

Author Contributions: Conceptualization and Methodology, P.S.-S., A.C.-M. and J.G.-R.; Investigation and Data Curation, P.S.-S., M.E.-S., R.Á.-V., T.M.-V. and J.G.-R.; Validation and Formal Analysis, P.S.-S., M.E.-S., P.A., A.C.-M. and J.G.-R.; Writing—Original Draft Preparation—Review and Editing, P.S.-S., M.A., P.A., A.C.-M. and J.G.-R. Supervision, Resources and Project Administration, P.S.-S., P.A., E.L.-Á., A.C.-M. and J.G.-R. All authors contributed substantially to the development of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted in observation of the international guidelines on clinical research (Declaration of Helsinki of the World Medical Association), and was approved by the local Research Ethics Committee (CEImPA, code 281-19, dated 7 November 2019).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The datasets analyzed during the current study are not publicly accessible. However, the data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Acknowledgments: The authors wish to express their gratitude to the Instituto de Salud Carlos III and project PI21/01596, the Consejería de Ciencia, and project IDI/2021/000033, in addition to the FEDER funds, for their invaluable support of our research groups.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Osnabrugge, R.L.; Mylotte, D.; Head, S.J.; Van Mieghem, N.M.; Nkomo, V.T.; LeReun, C.M.; Bogers, A.J.; Piazza, N.; Kappetein, A.P. Aortic stenosis in the elderly: Disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: A meta-analysis and modeling study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 1002–1012. [CrossRef] [PubMed]
2. Rajamannan, N.M.; Evans, F.J.; Aikawa, E.; Grande-Allen, K.J.; Demer, L.L.; Heistad, D.D.; Simmons, C.A.; Masters, K.S.; Mathieu, P.; O'Brien, K.D.; et al. Calcific aortic valve disease: Not simply a degenerative process: A review and agenda for research from the National Heart and Lung and Blood Institute Aortic Stenosis Working Group. *Circulation* **2011**, *124*, 1783–1791. [CrossRef]
3. Vahanian, A.; Beyersdorf, F.; Praz, F.; Milojevic, M.; Baldus, S.; Bauersachs, J.; Capodanno, D.; Conradi, L.; De Bonis, M.; De Paulis, R.; et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur. Heart J.* **2022**, *43*, 561–632. [CrossRef]
4. Lindman, B.R.; Dweck, M.R.; Lancellotti, P.; Généreux, P.; Piérard, L.A.; O'gara, P.T.; Bonow, R.O. Management of Asymptomatic Severe Aortic Stenosis: Evolving Concepts in Timing of Valve Replacement. *JACC Cardiovasc. Imaging.* **2020**, *13 Pt 1*, 481–493. [CrossRef]
5. Praz, F.; Beyersdorf, F.; Haugaa, K.; Prendergast, B. Valvular heart disease: From mechanisms to management. *Lancet* **2024**, *403*, 1576–1589. [CrossRef]
6. Niebauer, J.; Bäck, C.; Bischoff-Ferrari, H.A.; Dehbi, H.-M.; Szekely, A.; Völler, H.; Sündermann, S.H. Preinterventional frailty assessment in patients scheduled for cardiac surgery or transcatheter aortic valve implantation: A consensus statement of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2024**, *31*, 146–181. [CrossRef]
7. Afilalo, J.; Lauck, S.; Kim, D.H.; Lefèvre, T.; Piazza, N.; Lachapelle, K.; Martucci, G.; Lamy, A.; Labinaz, M.; Peterson, M.D.; et al. Frailty in Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement: The FRAILTY-AVR Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2017**, *70*, 689–700. [CrossRef]
8. Solla-Suárez, P.; Avanzas, P.; Pascual, I.; De La Granda, M.B.-M.; Almendarez, M.; Arche-Coto, J.M.; Hernández-Vaquero, D.; Lorca, R.; López-Álvarez, E.; Álvarez-Velasco, R.; et al. Frailty Assessment in a Cohort of Elderly Patients with Severe Symptomatic Aortic Stenosis: Insights from the FRailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis (FRESAS) Registry. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 2345. [CrossRef] [PubMed]
9. Solla-Suarez, P.; Arif, S.G.; Ahmad, F.; Rastogi, N.; Meng, A.; Cohen, J.M.; Rodighiero, J.; Piazza, N.; Martucci, G.; Lauck, S.; et al. Osteosarcopenia and Mortality in Older Adults Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol.* **2024**, *9*, 611–618. [CrossRef] [PubMed]
10. Esposito, A.; Foffa, I.; Bastiani, L.; Vecoli, C.; Rizza, A.; Storti, S.; De Caterina, A.R.; Mazzone, A.; Berti, S. A Novel Frailty Score Based on Laboratory Parameters (FIMS Score) for the Management of Older Patients with Severe Aortic Stenosis. *J. Clin. Med.* **2023**, *12*, 5927. [CrossRef] [PubMed]
11. Xu, Y.; Wang, M.; Chen, D.; Jiang, X.; Xiong, Z. Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: A systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Aging Clin. Exp. Res.* **2022**, *34*, 971–987. [CrossRef] [PubMed]
12. Al Saedi, A.; Feehan, J.; Phu, S.; Duque, G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin. Interv. Aging* **2019**, *14*, 389–398. [CrossRef] [PubMed]
13. Pavasini, R.; Guralnik, J.; Brown, J.C.; Di Bari, M.; Cesari, M.; Landi, F.; Vaes, B.; Legrand, D.; Verghese, J.; Wang, C.; et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: Systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* **2016**, *14*, 215. [CrossRef] [PubMed]
14. Ishiyama, D.; Yamada, M.; Makino, A.; Iwasaki, S.; Otobe, Y.; Shinohara, A.; Nishio, N.; Kimura, Y.; Itagaki, A.; Koyama, S.; et al. The cut-off point of short physical performance battery score for sarcopenia in older cardiac inpatients. *Eur. Geriatr. Med.* **2017**, *8*, 299–303. [CrossRef]
15. Belchior, G.F.; Kirk, B.; da Silva, E.A.P.; Duque, G. Osteosarcopenia: Beyond age-related muscle and bone loss. *Eur. Geriatr. Med.* **2020**, *11*, 715–724. [CrossRef]

16. Tajar, A.; Lee, D.M.; Pye, S.R.; O'Connell, M.D.L.; Ravindrarajah, R.; Gielen, E.; Boonen, S.; Vanderschueren, D.; Pendleton, N.; Finn, J.D.; et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. *Age Ageing* **2013**, *42*, 352–359. [CrossRef] [PubMed]
17. Murthy, L.; Dreyer, P.; Suriyaarachchi, P.; Gomez, F.; Curcio, C.L.; Boersma, D.; Duque, G. Association between High Levels of Parathyroid Hormone and Frailty: The Nepean Osteoporosis and Frailty (NOF) Study. *J. Frailty Aging* **2018**, *7*, 253–257. [CrossRef]
18. Clegg, A.; Hassan-Smith, Z. Frailty and the endocrine system. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **2018**, *6*, 743–752. [CrossRef] [PubMed]
19. Giustina, A.; Adler, R.A.; Binkley, N.; Bouillon, R.; Ebeling, P.R.; Lazaretti-Castro, M.; Marcocci, C.; Rizzoli, R.; Sempos, C.T.; Bilezikian, J.P. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **2019**, *104*, 234–240. [CrossRef]
20. Linhartová, K.; Veselka, J.; Sterbáková, G.; Racek, J.; Topolcan, O.; Cerbák, R. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. *Circ. J.* **2008**, *72*, 245–250. [CrossRef]
21. Verdoia, M.; Solli, M.; Ubertini, E.; Erbetta, R.; Gioscia, R.; Afifeh, A.M.S.; Viglione, F.; Rolla, R.; De Luca, G. Low vitamin D levels affect left ventricular wall thickness in severe aortic stenosis. *J. Cardiovasc. Med.* **2020**, *21*, 905–911. [CrossRef]
22. Hekimian, G.; Boutten, A.; Flamant, M.; Duval, X.; Dehoux, M.; Benessiano, J.; Huart, V.; Dupré, T.; Berjeb, N.; Tubach, F.; et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients—The COFRASA study. *Eur. Heart J.* **2013**, *34*, 1915–1922. [CrossRef] [PubMed]
23. Pawade, T.A.; Doris, M.K.; Bing, R.; White, A.C.; Forsyth, L.; Evans, E.; Graham, C.; Williams, M.C.; van Beek, E.J.; Fletcher, A.; et al. Effect of Denosumab or Alendronic Acid on the Progression of Aortic Stenosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Circulation* **2021**, *143*, 2418–2427. [CrossRef] [PubMed]
24. Nguyen, D.D.; Arnold, S.V. Impact of frailty on disease-specific health status in cardiovascular disease. *Heart* **2023**, *109*, 977–983. [CrossRef]
25. Akira, S.; Taga, T.; Kishimoto, T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv. Immunol.* **1993**, *54*, 1–78. [CrossRef] [PubMed]
26. Hu, B.; Yang, X.-R.; Xu, Y.; Sun, Y.-F.; Sun, C.; Guo, W.; Zhang, X.; Wang, W.-M.; Qiu, S.-J.; Zhou, J.; et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin. Cancer Res.* **2014**, *20*, 6212–6222. [CrossRef]
27. Markousis-Mavrogenis, G.; Tromp, J.; Mentz, R.J.; O'Connor, C.M.; Metra, M.; Ponikowski, P.; Teerlink, J.R.; Cotter, G.; Davison, B.; Cleland, J.G.; et al. The Additive Prognostic Value of Serial Plasma Interleukin-6 Levels over Changes in Brain Natriuretic Peptide in Patients with Acute Heart Failure. *J. Card. Fail.* **2021**, *27*, 808–811. [CrossRef]
28. Tang, Y.; Zeng, X.; Feng, Y.; Chen, Q.; Liu, Z.; Luo, H.; Zha, L.; Yu, Z. Association of Systemic Immune-Inflammation Index With Short-Term Mortality of Congestive Heart Failure: A Retrospective Cohort Study. *Front. Cardiovasc. Med.* **2021**, *8*, 753133, Erratum in *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 1116547. [CrossRef] [PubMed]
29. Mourtzi, N.; Georgakis, M.K.; Ntanasi, E.; Hatzimanolis, A.; Ramirez, A.; Heilmann-Heimbach, S.; Grenier-Boley, B.; Lambert, J.-C.; Yannakoulia, M.; Kosmidis, M.; et al. Genetically downregulated Interleukin-6 signalling is associated with a lower risk of frailty. *Age Ageing* **2023**, *52*, afac318. [CrossRef]
30. Junco-Vicente, A.; Solache-Berrocal, G.; del Río-García, Á.; Rolle-Sóñora, V.; Areces, S.; Morís, C.; Martín, M.; Rodríguez, I. IL6 gene polymorphism association with calcific aortic valve stenosis and influence on serum levels of interleukin-6. *Front. Cardiovasc. Med.* **2022**, *9*, 989539. [CrossRef]
31. Goody, P.R.; Hosen, M.R.; Christmann, D.; Niepmann, S.T.; Zietzer, A.; Adam, M.; Bönner, F.; Zimmer, S.; Nickenig, G.; Jansen, F. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2020**, *40*, 885–900. [CrossRef] [PubMed]
32. Grey, A.; Mitnick, M.-A.; Masiukiewicz, U.; Sun, B.-H.; Rudikoff, S.; Jilka, R.L.; Manolagas, S.C.; Insogna, K. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. *Endocrinology* **1999**, *140*, 4683–4690. [CrossRef]
33. Su, H.; Lei, C.-T.; Zhang, C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. *Front. Immunol.* **2017**, *8*, 405. [CrossRef]
34. Jergović, M.; Thompson, H.L.; Bradshaw, C.M.; Sonar, S.A.; Ashgar, A.; Mohty, N.; Joseph, B.; Fain, M.J.; Cleveland, K.; Schnellman, R.G.; et al. IL-6 can singlehandedly drive many features of frailty in mice. *Geroscience* **2021**, *43*, 539–549. [CrossRef] [PubMed]
35. Cybularz, M.; Wydra, S.; Berndt, K.; Poitz, D.M.; Barthel, P.; Alkouri, A.; Heidrich, F.M.; Ibrahim, K.; Jellinghaus, S.; Speiser, U.; et al. Frailty is associated with chronic inflammation and pro-inflammatory monocyte subpopulations. *Exp. Gerontol.* **2021**, *149*, 111317. [CrossRef] [PubMed]
36. de Gonzalo-Calvo, D.; de Luxán-Delgado, B.; Rodríguez-González, S.; García-Macia, M.; Suárez, F.M.; Solano, J.J.; Rodríguez-Colunga, M.J.; Coto-Montes, A. Oxidative protein damage is associated with severe functional dependence among the elderly population: A principal component analysis approach. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2012**, *67*, 663–670. [CrossRef] [PubMed]
37. de Gonzalo-Calvo, D.; Neitzert, K.; Fernández, M.; Vega-Naredo, I.; Caballero, B.; García-Macía, M.; Suárez, F.M.; Rodríguez-Colunga, M.J.; Solano, J.J.; Coto-Montes, A. Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF-alpha and IL-6 as possible biomarkers. *Free Radic. Biol. Med.* **2010**, *49*, 733–737. [CrossRef]

13

38. Gutiérrez, J.; Avanzas, P.; Solla, P.; Díaz, R.; Solano, J.J.; Morís, C. Comprehensive geriatric assessment in older patients with severe aortic stenosis: Usefulness in detecting problems and planning interventions. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* **2020**, *73*, 336–338. [CrossRef] [PubMed]
39. Solla-Suárez, P.; Avanzas, P.; Fernández-Fernández, M.; Pascual, I.; Moreno-Planillo, C.; Almendárez, M.; López-Álvarez, E.; Álvarez, R.; Coto-Montes, A.; Morís, C.; et al. Functional continuum: Independent predictor of one-year mortality and key decision-making element in older adults with severe aortic stenosis amenable to aortic valve replacement. *Aging Clin. Exp. Res.* **2023**, *35*, 323–331. [CrossRef] [PubMed]

Supplementary Table S1. Differences in functional capacity and age according to intact parathyroid hormone levels in patients with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) ≥45 ml/min/1.73 m² (n = 144).

	PTH levels (pg/ml)		
	Normal (≤65)	**High (>65)**	
Variable	92 (63.9)	52 (36.1)	p-value
Age	84.1 ± 3.6	83.9 ± 4.3	0.798
SPPB	8.1 ± 2.6	7.3 ± 2.5	0.056
Lawton	5.2 ± 2.2	5 ± 1.9	0.564
Barthel	93 ± 10.6	91.2 ± 9.2	0.284
Functional Continuum Scale	3.5 ± 1.8	4 ± 1.7	0.166

Abbreviations: PTH, intact parathyroid hormone; SPPB, Short Physical Performance Battery. Results: mean and standard deviation (mean ± SD).

Supplementary Table S2. Differences in functional capacity and age according to intact parathyroid hormone levels in patients with calcidiol 25OH-D3 <20 ng/ml (n = 103).

	PTH levels (pg/ml)		
	Normal (≤65)	**High (>65)**	
Variable	49 (47.6)	54 (54.2)	p-value
Age	83.7 ± 3.7	8379 ± 4.7	0.909
SPPB	8.4 ± 2.3	7.4 ± 2.3	0.031
Lawton	5.3 ± 2.2	5 ± 1.9	0.372
Barthel	94.7 ± 9.5	89.9 ± 10.8	0.019
Functional Continuum Scale	3.2 ± 1.7	4 ± 1.9	0.027

Abbreviations: PTH, intact parathyroid hormone; SPPB, Short Physical Performance Battery. Results: mean and standard deviation (mean ± SD).

Supplementary Table S3. Analyzed biomarkers: differences according to seasonal periods.

	Seasonal periods		
	April-September	**October-March**	
Variable	110 (57.6)	81 (42.4)	p-value
Calcium Score (AU)	3242.9 ± 1627.6	3116.8 ± 1665.1	0.601
PTH (pg/ml)	71.2 ± 38.4	80.2 ± 62.7	0.256
Calcidiol (ng/ml)	23.7 ± 14.6	19.7 ± 11.0	0.031 *
Calcium (mmol/l)	2.4 ± 0.1	2.4 ± 0.1	0.169
Phosphate (mmol/l)	1.1 ± 0.2	1.1 ± 0.2	0.752
Creatinine (mg/dl)	1.1 ± 0.3	1.1 ± 0.4	0.671
IL-6 (pg/ml)	8.6 ± 10.7	7.5 ± 8.0	0.440
SII (C·10³/ml)	791.6 ± 608.7	765.7 ± 687.7	0.787

Abbreviations: AU, Agatston units, PTH, intact parathyroid hormone; IL-6, interleukin-6; SII, Systemic Immune-Inflammation Index. C, cells. Results: mean and standard deviation (mean ± SD) or cases and percentage (n [%]). Considerations: (*) statistical significance ($p<0.05$).

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Los artículos incluidos en esta tesis construida como compendio de publicaciones exponen de forma complementaria diversos factores con impacto en el pronóstico de adultos mayores con estenosis aórtica grave candidatos a reemplazo valvular aórtico, desde una perspectiva centrada en la valoración geriátrica integral. Esta investigación profundiza en el estudio de dichos factores asociados al deterioro funcional en estos pacientes, como son la sarcopenia, la inflamación crónica y las alteraciones en el metabolismo del calcio.

En el primer artículo de este compendio se establece la fragilidad como un factor pronóstico clave en adultos mayores con estenosis aórtica grave. En los 286 pacientes evaluados inicialmente, se detectó fragilidad en aproximadamente 1 de cada 5 sujetos. Se destaca la disparidad en la prevalencia de fragilidad reportada por las diferentes series de pacientes con estenosis aórtica severa de similares características publicadas, lo que enfatiza la necesidad de una adecuada caracterización de la capacidad funcional y de la fragilidad de cada paciente en este escenario clínico (150). En el segundo trabajo se introduce el concepto del continuo funcional, que representa la progresión desde la robustez hacia la fragilidad y la dependencia. Encontramos una asociación independiente entre la escala del continuo funcional (*Functional Continuum Scale*), una escala representativa del continuo, con la mortalidad al año en pacientes mayores con estenosis aórtica grave. Así, se establece que su empleo, en este ámbito clínico, es de gran utilidad a la hora de guiar la toma de decisiones diagnóstico-terapéuticas (151). Este hallazgo complementa los resultados del primer artículo, al proporcionar un enfoque dinámico y cuantificable para la evaluación del riesgo de deterioro funcional. Al mismo tiempo, se señala la importancia de la detección de biomarcadores que permitan cuantificar la capacidad de respuesta al estrés en estos pacientes, a fin de llevar a cabo una caracterización lo más precisa posible de su estado dentro del continuo funcional que permita mejorar su manejo. En este contexto, la tercera publicación amplía la evaluación funcional hacia la interacción entre la disfunción muscular (sarcopenia) y la ósea (osteopenia), demostrando su asociación con mortalidad tras el reemplazo valvular, especialmente cuando ambas disfunciones coexisten (osteosarcopenia). Estos resultados destacan la relevancia de abordar la disfunción de la unidad músculo-esquelética como un componente esencial en la evaluación integral de pacientes mayores con estenosis aórtica grave (152). El cuarto artículo presenta un enfoque innovador, dirigido a la continuidad en la investigación, para la evaluación de la sarcopenia mediante ecografía muscular, siendo la primera publicación que muestra la realización de este estudio en esta tipología de pacientes. En este artículo mostramos como el diagnostico guiado por ecografía de sarcopenia se asocia con un

incremento significativo en el riesgo de hospitalización urgente y mortalidad de causa cardiológica en pacientes mayores con estenosis aórtica grave (153). El quinto y último trabajo incluido en esta tesis va un paso más allá, conectando todos los fenómenos anteriormente estudiados con mecanismos biológicos subyacentes, como la inflamación sistémica y la disfunción en la homeostasis del calcio. Cabe destacar que estos procesos no solo contribuyen al desarrollo de la fragilidad y la sarcopenia, sino que también actúan como mediadores en la progresión de la estenosis aórtica. En el trabajo, se destaca el papel de la inflamación sistémica y las alteraciones en la homeostasis del calcio como factores asociados a fragilidad en adultos mayores con estenosis aórtica severa y se explica como la medición de los niveles de Interleucina-6 podría mejorar la precisión en la evaluación de la fragilidad, complementando las medidas funcionales y apoyando la toma de decisiones clínicas y el establecimiento de intervenciones en esta población (154).

El envejecimiento constituye uno de los desafíos más relevantes para los sistemas de salud en el siglo XXI. Este fenómeno, impulsado por la transición demográfica y la transición epidemiológica, ha transformado de manera profunda los patrones de enfermedad y las necesidades asistenciales. Las enfermedades crónicas de evolución prolongada, la multimorbilidad y la pérdida progresiva de capacidad funcional configuran un panorama clínico de gran complejidad, donde la fragilidad actúa como un estado intermedio hacia la discapacidad y la dependencia (21, 155). La transición demográfica, caracterizada por el incremento de la esperanza de vida y la disminución de las tasas de natalidad, ha conducido a un crecimiento exponencial del grupo de personas mayores, particularmente aquellas con una edad superior a los 75 años. Paralelamente, las principales causas de morbimortalidad han pasado a ser las asociadas a la edad, como las enfermedades cardiovasculares. Estas enfermedades, de transcurso generalmente prolongado, han incrementado notablemente la demanda de recursos sanitarios (17).

Los avances en medicina han contribuido no solamente a aumentar la esperanza de vida, sino también a mejorar su calidad, facilitando el acceso a planes terapéuticos adaptados a las necesidades de la población mayor (156). Un ejemplo paradigmático es el reemplazo valvular por vía transcatéter, que ha revolucionado el manejo de la estenosis aórtica grave sintomática en pacientes de edad avanzada. Gracias a su menor invasividad en comparación con la cirugía convencional, este tratamiento ha ampliado las opciones terapéuticas en individuos con elevado riesgo quirúrgico, mejorando la supervivencia y la funcionalidad en aquellos casos adecuadamente seleccionados (157).

La población mayor presenta un perfil clínico particular, caracterizado por multimorbilidad, cambios en la respuesta fisiológica y mayor vulnerabilidad y propensión a padecer eventos adversos (158). En este contexto, factores como la fragilidad adquieren un papel crucial, ya que influyen en la evolución clínica, la respuesta a los tratamientos y la planificación de estrategias asistenciales. Profundizar en el impacto de la fragilidad en este grupo poblacional resulta esencial para optimizar la toma de decisiones y desarrollar enfoques terapéuticos personalizados, orientados a mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida (106).

Pese a su relevancia en la clínica, la fragilidad continúa sin estar integrada de forma sistemática en las escalas de evaluación del riesgo convencionales en pacientes mayores que van a ser tratados mediante procedimientos invasivos. La valoración precisa de la fragilidad es fundamental dentro de la valoración geriátrica integral, especialmente en este ámbito clínico, ya que permite no solamente seleccionar la modalidad de intervención más adecuada (cirugía valvular aórtica frente a reemplazo valvular por vía transcatéter), sino también identificar aquellos pacientes en los que un abordaje invasivo podría constituir una medida potencialmente inadecuada (84, 159).

Un hallazgo relevante de nuestra investigación es la prevalencia de fragilidad encontrada en la cohorte FRESAS (*Frailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis*), del 19,6% (150), una cifra ligeramente inferior a la reportada en estudios previos que incluyen pacientes similares características (75, 160-167). Esta diferencia puede atribuirse a la heterogeneidad en las definiciones y métodos de evaluación de la fragilidad, una limitación ampliamente reconocida en la literatura. Por ejemplo, Goudzward *et al.* reportaron una prevalencia del 28% utilizando el *Erasmus Frailty Score*, que evalúa el estado cognitivo, la fuerza prensora, situación nutricional y nivel de autonomía en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (164). Por otro lado, Skaar *et al.* (75) identificaron una prevalencia del 24% en pacientes sometidos a reemplazo valvular percutáneo, empleando el *GA Frailty Score*, que incorpora cribado cognitivo, situación nutricional, pérdida de peso, capacidad para levantarse de una silla, comorbilidad y estado afectivo. La variabilidad en las herramientas empleadas ha generado disparidad en los valores de prevalencia, con estudios que reportan cifras que oscilan entre el 12% y el 74% (80), claro indicativo de la falta de información referida al peso relativo de cada escala en este constructo.

La falta de consenso sobre la mejor escala para evaluar la fragilidad sigue siendo una de las principales barreras para su incorporación sistemática en la práctica clínica. Nosotros hemos empleado la *Short Physical Performance Battery*, una herramienta ampliamente reconocida, con una alta capacidad predictiva para dependencia funcional, institucionalización, reingreso

y mortalidad (168-171). Su utilidad en el ámbito del reemplazo valvular ha sido previamente demostrada, con una fuerte correlación entre baja puntuación en la *Short Physical Performance Battery* y peor evolución clínica tras el reemplazo valvular (75, 80, 162-164). En base a ello, en nuestra cohorte empleamos un punto de corte de 6 puntos, clasificando a los pacientes como frágiles (*Short Physical Performance Battery* 0-6) o no frágiles (*Short Physical Performance Battery* >6) (150, 172).

Tras nuestro análisis, si bien encontramos una asociación entre edad y fragilidad esperable y conocida, el hallazgo de la asociación de fibrilación auricular con fragilidad resulta especialmente interesante. Se ha descrito que cambios moleculares mediados por citoquinas e interleucinas desempeñan un papel en ambos procesos, sugiriendo un posible vínculo biológico entre fragilidad, inflamación crónica y fibrilación auricular (173). Por otro lado, el hallazgo de una asociación significativa entre fragilidad y dependencia funcional en actividades básicas de la vida diaria, evaluada mediante el índice de Barthel, refuerza la hipótesis de que la fragilidad representa un estado previo a la discapacidad dentro de un continuo funcional (23, 150).

La reflexión previa motivó la aplicación y estudio en la cohorte FRESAS de la escala representativa del continuo funcional, que se correlaciona a largo plazo con el riesgo de mortalidad y de hospitalización en personas mayores, independientemente de su edad y comorbilidad (174). Mediante la valoración de fragilidad y las actividades instrumentales y básicas de la vida diaria, se definen 8 categorías en la escala del continuo funcional, de mayor a menor capacidad funcional. Estudiando esta escala en nuestra cohorte, constatamos que la estimación de la funcionalidad en pacientes con estenosis aórtica grave candidatos a reemplazo valvular es útil en la toma de decisiones de un *Heart-Team* valvular, compuesto por cardiólogos, cirujanos cardiacos y geriatras, y constituye un factor de riesgo de mortalidad al año por cualquier causa, independientemente del manejo de la valvulopatía (invasivo o conservador), la edad, el sexo, la comorbilidad, el riesgo cardiológico y el estado nutricional y cognitivo (151).

Consideramos que nuestros hallazgos son de gran relevancia y refuerzan la idea de que es altamente recomendable realizar una valoración exhaustiva de la capacidad funcional en el paciente mayor con estenosis aórtica grave. En este escenario clínico, además de seguir los algoritmos diagnóstico-terapéuticos adecuados, realizar una valoración geriátrica integral centrada en la situación funcional, más allá de una patología en concreto, ayuda a cuantificar las necesidades, capacidades y problemas del individuo. Esto permite detectar y actuar sobre situaciones potencialmente modificables de fragilidad, con el objetivo de mejorar los

resultados de salud tras el reemplazo valvular (83, 99). En la valoración funcional de estos pacientes es imprescindible la inclusión de la fragilidad como un estado previo a la discapacidad, ya que la valoración de las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria tienen su mayor utilidad cuando los individuos ya han sufrido una pérdida significativa de funcionalidad y nos encontramos ante situaciones de dependencia (23). La escala del continuo funcional, se esgrime por lo tanto como un instrumento útil a la hora de capturar la totalidad del continuo funcional en esta población en concreto, al incluir en su constructo las tres componentes: la fragilidad, las actividades básicas y las instrumentales de la vida diaria.

Por otra parte, al analizar la distribución en los diferentes estratos de la escala del continuo funcional en la cohorte FRESAS de pacientes con estenosis aórtica grave candidatos a reemplazo valvular hemos encontrado que la mayoría de los sujetos eran robustos o prefrágiles e independientes en actividades básicas e instrumentales de la vida diaria (151). Asimismo, detectamos una baja prevalencia de individuos con fragilidad física sin dependencia funcional significativa asociada. Estas circunstancias pueden deberse a que la población de referencia ya ha sido parcialmente seleccionada de forma subjetiva por el cardiólogo clínico antes de su remisión al *Heart-Team* valvular (150, 151).

Nuestro estudio analiza las características y evolución de estos pacientes contemplando las principales alternativas en el manejo de la estenosis aórtica (cirugía valvular, reemplazo valvular transcatéter y manejo conservador con optimización del tratamiento médico), aspecto diferencial respecto a otros trabajos en este campo que se limitan al estudio de poblaciones sometidas individualmente a un manejo invasivo (reemplazo quirúrgico o percutáneo) (150, 151). En estas series se han objetivado unas tasas de fragilidad del 12% al 74%, de dependencia en actividades instrumentales de la vida diaria del 43% al 59% y en actividades básicas de la vida diaria del 25% al 50%, intervalos en los que se sitúan los datos obtenidos en nuestro estudio (80, 161, 162, 164, 165).

Respecto al manejo de la valvulopatía a lo largo de los grupos establecidos por la escala del continuo funcional, observamos que aquellos pacientes a los que se realizó cirugía eran mayoritariamente robustos e independientes, mientras que los individuos sometidos a reemplazo percutáneo eran principalmente robustos y prefrágiles, y en menor medida frágiles o ligeramente dependientes. Por último, los pacientes a los que se realizó tratamiento médico presentaban una dependencia funcional establecida, encontrándose en los últimos grupos del continuo funcional (151). En definitiva, a mayor grado de capacidad funcional del individuo, existe una tendencia a realizar un manejo más invasivo de la valvulopatía. Probablemente estos hallazgos sean el resultado de incluir la valoración geriátrica integral y, más

concretamente, la valoración funcional especializada, en la toma de decisiones del *Heart-Team* valvular a la hora de establecer criterios de futilidad o tratamiento potencialmente inadecuado.

Al estudiar la mortalidad al año en la cohorte FRESAS, encontramos factores asociados esperables y previamente descritos en la literatura, como el tipo de tratamiento de la valvulopatía, de modo que los individuos que sobrevivieron fueron más frecuentemente tratados de un modo invasivo (151). La fisiopatología de la propia estenosis aórtica explica la mayor prevalencia de insuficiencia cardiaca y peor clase funcional encontrada en los pacientes fallecidos (50, 69, 175), mientras que la presencia de enfermedad renal crónica, un menor filtrado glomerular estimado y la mayor carga de comorbilidad también se asocian, en nuestra muestra, a mortalidad, como ya han descrito previamente otros autores (176-178).

La mortalidad se asoció frecuentemente en nuestro estudio con la presencia de síndromes geriátricos (151). Así, los pacientes fallecidos tenían mayor prevalencia de desnutrición, dato concordante con otras series en las que la presencia de desnutrición puede implicar un riesgo de mortalidad casi 3 veces mayor, llegando a equipararse la mortalidad de sujetos robustos desnutridos con la de los frágiles normonutridos (96, 179). La mortalidad también se asoció con la presencia de deterioro cognitivo, entidad que ha demostrado ser predictora de mortalidad al año en otras poblaciones de pacientes mayores con estenosis aórtica, aun cuando parecen necesarios más estudios que evalúen la situación cognitiva en profundidad y sus implicaciones en este ámbito en particular, dado el potencial impacto del propio reemplazo valvular sobre la evolución de las funciones mentales superiores (180-183).

La fragilidad y la dependencia funcional asocian una menor supervivencia en nuestra muestra, confirmando los resultados obtenidos por otros autores con anterioridad (184). El principal determinante en la atención sanitaria de las personas mayores es la función, entendida como la capacidad de realizar actividades básicas e instrumentales de la vida diaria, y constituye la piedra angular sobre la que debe sustentarse la toma de decisiones en el paciente mayor. Los resultados de nuestro análisis, ajustado en cuanto a la mortalidad al año por cualquier causa, ponen de relieve el importante valor del continuo funcional y su representación mediante la escala del continuo funcional en este contexto clínico (151).

En el modelo de regresión, desarrollado en nuestra cohorte de estudio, permanecieron como factores de riesgo independientes de la mortalidad la escala del continuo funcional, la intervención invasiva sobre la valvulopatía y el riesgo cardiológico estimado asociado a la misma (151). La mortalidad al año, en el grupo de pacientes tratados mediante cirugía, fue

significativamente inferior a la del grupo tratado mediante reemplazo transcatéter, siendo la realización de un manejo invasivo un factor claramente asociado a una mayor supervivencia. Otros investigadores han descrito que la mortalidad no varía en función del tratamiento siempre y cuando este sea invasivo y que la fragilidad no se relaciona con efectos adversos a largo plazo comparativamente entre estas dos alternativas (185). Tanto la cirugía valvular como el reemplazo transcatéter constituyen buenas alternativas en el tratamiento de la estenosis aórtica grave, debiendo de individualizarse la elección de un tratamiento u otro en función del perfil y de las preferencias de cada paciente (186).

La vía percutánea supone la alternativa más empleada actualmente en adultos mayores, tendencia que se reproduce en nuestra serie, al ofrecer unos resultados similares a medio-largo plazo, siendo menos invasiva y con una menor estancia hospitalaria (69, 187). En adultos muy mayores, el reemplazo valvular puede ser beneficioso no solamente en términos de supervivencia, sino también y de un modo incluso más importante, en términos de calidad de vida (188). Por otro lado, optar por un manejo conservador condiciona un aumento de casi tres veces del riesgo de mortalidad, por lo que se trata de una decisión extremadamente compleja y sensible que debe limitarse a situaciones en las que existe una imposibilidad técnica o no se espera un beneficio sustancial en términos de supervivencia o calidad de vida o, finalmente, existen situaciones de deterioro cognitivo o de dependencia funcional significativas establecidas (68, 189, 190).

A la luz de los resultados obtenidos en esta tesis, podemos afirmar que la escala del continuo funcional es de utilidad en pacientes mayores con estenosis aórtica grave al ser predictora independiente de mortalidad por cualquier causa al año del reemplazo valvular o de la decisión de no intervencionismo (151). Podemos estimar que un aumento en un punto o estrato en la escala implica un incremento del riesgo de muerte al año del 20%, si bien este resultado debe de interpretarse con cautela, ya que además de las limitaciones propias de un estudio unicéntrico, nuestra cohorte cuenta, por sus características, con un bajo número de individuos pertenecientes a los últimos estratos del continuo funcional.

La presencia de prefragilidad o de fragilidad en individuos independientes determinó una mortalidad significativamente superior que la de los pacientes robustos (151). Si hacemos una aproximación a la fragilidad como un síndrome reversible podemos establecer la necesidad de definir protocolos de actuación específicos que permita la transición desde grupos de menor a mayor reserva funcional (191, 192). Estos programas, de carácter multimodal, incluirían la prescripción de ejercicio multicomponente individualizado previo y posterior al reemplazo valvular (193, 194). Estos resultados también enfatizan la necesidad

de añadir la fragilidad a las herramientas de estimación del riesgo cardiovascular asociado al procedimiento (162, 195).

La mayor incertidumbre a la hora de tomar decisiones sobre la estenosis aórtica la encontramos en el grupo de pacientes con dependencia leve en actividades básicas de la vida diaria, donde observamos un incremento notable de la mortalidad al año, superior al 40% (151). En estos casos podemos encontrar dos escenarios muy dispares: situaciones de futilidad irreversibles en las que el reemplazo puede ser un tratamiento potencialmente inadecuado o situaciones de fragilidad reversible que se pueden beneficiar de una aproximación multidisciplinar intensiva, una valoración minuciosa del riesgo y una prehabilitación o acondicionamiento de cara a afrontar un reemplazo valvular percutáneo (196, 197). Respecto a los últimos estratos del continuo funcional, de mayor dependencia, se tiende a un manejo conservador cuando se estima que existe un riesgo muy superior al beneficio esperado con el procedimiento. En estos casos, es vital identificar predictores de ausencia de beneficio funcional o sintomático, evitar situaciones en las que no es deseable prolongar la supervivencia, procediendo a una optimización del tratamiento médico y al establecimiento de un plan de cuidados con el objetivo de controlar síntomas y mejorar la calidad de vida (198, 199).

En este escenario de toma de decisiones altamente complejo, la necesidad de desarrollar biomarcadores específicos para caracterizar con mayor precisión a los pacientes en "áreas grises" cobra especial relevancia. Los pacientes frágiles y prefrágiles con estenosis aórtica grave suelen beneficiarse del reemplazo valvular, aunque presentan un mayor riesgo de complicaciones tras el procedimiento. Una identificación precisa y objetiva de estos estados de vulnerabilidad aumentada es fundamental y su detección debe constituir un signo de alarma para los clínicos, ya que requieren un seguimiento estrecho y una aproximación intensiva desde múltiples dominios. En este sentido, la cuantificación de la reserva funcional de los pacientes podría proporcionar información esencial para diseñar estrategias de intervención más precisas, logrando mejores resultados clínicos y maximizando la optimización de los recursos (82, 151).

En la tercera publicación incluida en la tesis se aborda el estudio de biomarcadores que permitan estimar la reserva funcional en pacientes mayores con estenosis aórtica grave, específicamente mediante la valoración de osteosarcopenia en sujetos de la cohorte FRAILTY-AVR, de forma oportunista a partir de tomografías computarizadas realizadas de forma rutinaria como parte de la planificación previa al procedimiento. Tras estudiar a 605 pacientes mayores tratados mediante reemplazo valvular aórtico transcatéter, encontramos

que la osteosarcopenia se asoció con fragilidad; relacionándose además con un riesgo tres veces mayor de mortalidad a un año y el doble de riesgo de desarrollar discapacidad. En cambio, la presencia aislada de baja masa muscular o baja densidad ósea no mostró una asociación significativa con la mortalidad ni con la discapacidad incidente (152).

La osteosarcopenia se define como la combinación de osteopenia u osteoporosis y sarcopenia, cuya interacción potencia sus efectos deletéreos. Ambas condiciones coexisten cuando el equilibrio entre la síntesis y la degradación del tejido óseo y muscular se ve alterado debido a los cambios fisiopatológicos relacionados con la edad en interacciones mediadas por vías de señalización endocrinas y paracrinas (200). Pese a ser considerada uno de los componentes esenciales de la fragilidad, todavía sigue siendo una entidad infradiagnosticada en la mayoría de los casos. Si bien numerosos estudios han demostrado el impacto de la fragilidad y la sarcopenia en la morbimortalidad tras cirugía cardiaca o intervencionismo valvular transcatéter, nuestro trabajo es el primero en explorar el impacto adicional de la osteosarcopenia en este marco asistencial. En comparación con la osteoporosis o la sarcopenia de forma aislada, la osteosarcopenia potencia el riesgo de fragilidad, discapacidad, hospitalización y mortalidad (152, 201-203).

En nuestro estudio, la evaluación radiográfica de la osteosarcopenia ha demostrado ser un método válido y eficiente para identificar a pacientes frágiles, con riesgo de fracturas, discapacidad y desnutrición. Tras ajustar por factores de riesgo clínicos y puntuaciones de fragilidad, la osteosarcopenia (pero no la baja masa muscular ni la baja densidad ósea vertebral de manera aislada) se asoció con un incremento de tres veces en el riesgo de eventos adversos fatales y el doble de riesgo de progresión de la discapacidad a un año. Es importante destacar que la evaluación exclusiva de la masa muscular, sin considerar la salud ósea ni el rendimiento físico, puede llevar a una clasificación errónea de muchos pacientes como frágiles. Nuestros hallazgos respaldan la evaluación de la osteosarcopenia evaluada mediante tomografía computarizada como un nuevo indicador de fragilidad y riesgo de mortalidad en adultos mayores con estenosis aórtica tratados mediante reemplazo valvular aórtico transcatéter (152).

Aunque la integración de biomarcadores clínicos y radiológicos de fragilidad es la aproximación ideal, en escenarios donde la evaluación clínica no es factible debido a limitaciones de tiempo, personal o incapacidad del paciente para movilizarse, los biomarcadores radiológicos pueden obtenerse fácilmente a partir de la tomografía computarizada realizada como parte de los estudios requeridos para el reemplazo valvular, ofreciendo una alternativa práctica y eficiente para ayudar a la estratificación del riesgo.

Numerosos estudios han aprovechado bases de datos de tomografías computarizadas previas al reemplazo valvular para demostrar una asociación entre baja masa muscular y resultados desfavorables postoperatorios (204). Sin embargo, su valor pronóstico ha sido inconsistente en ausencia de mediciones funcionales (109, 205).

Los pacientes con baja masa muscular aislada pueden conservar una buena calidad muscular, lo que se traduce en fuerza preservada y un pronóstico más favorable (112, 206-208). Este subgrupo de pacientes, con baja masa muscular, pero con función muscular conservada, es más propenso a presentar una densidad ósea preservada (209-211). Por tanto, en ausencia de mediciones funcionales directas de fuerza muscular, la densidad ósea puede actuar como un criterio de apoyo y un indicador sustituto para el diagnóstico de sarcopenia. Adicionalmente, la densidad ósea tiene valor pronóstico para eventos adversos graves, como caídas y fracturas por fragilidad, siendo un indicador directo de osteoporosis (212-217).

Establecer el diagnóstico de osteosarcopenia no solo proporciona una herramienta pronóstica, sino que también abre la puerta a intervenciones terapéuticas dirigidas, especialmente programas de ejercicio que combinen entrenamiento aeróbico y de resistencia. Estos programas han mostrado efectos prometedores, particularmente cuando se inician dentro de un programa de rehabilitación cardiaca (218-220). Sin embargo, es necesario realizar más estudios para determinar el tipo, la intensidad y la duración óptima de estas intervenciones (221).

Aunque el presente estudio se centra en el valor pronóstico de la osteosarcopenia en pacientes sometidos a reemplazo valvular aórtico, sus implicaciones van más allá de esta cohorte. La identificación de fenotipos de fragilidad con relevancia pronóstica, como la osteosarcopenia, es fundamental en diversos entornos clínicos (222, 223). Como marcador de fragilidad, la osteosarcopenia podría influir significativamente en la toma de decisiones compartida y el manejo de pacientes mayores con enfermedad coronaria candidatos a revascularización, o con insuficiencia mitral o tricuspídea candidatos a reparación quirúrgica o transcatéter, por ejemplo. Esto resulta particularmente relevante dado el uso creciente de tecnologías valvulares transcatéter en pacientes mayores (157). La incorporación de biomarcadores radiológicos en la evaluación clínica permite una caracterización más completa del estado de salud del paciente, facilitando un enfoque de atención más personalizado y con potencial para mejorar los resultados clínicos de acuerdo sus preferencias y objetivos (224, 225).

Por otro lado, se ha demostrado que una baja densidad ósea es un factor de riesgo independiente para la calcificación de la válvula aórtica, lo que sugiere mecanismos fisiopatológicos comunes entre la osteoporosis y la estenosis aórtica calcificada (41, 226, 227). Del mismo modo, resulta interesante señalar también que existen conexiones fisiopatológicas compartidas entre osteoporosis, sarcopenia e insuficiencia cardiaca (228). El deterioro relacionado con la edad del músculo y el hueso está interconectado a través de la señalización de miocinas, osteocinas y adipocinas, lo que puede favorecer la secreción de péptidos natriuréticos y predisponer al desarrollo de insuficiencia cardiaca (229, 230).

La estimación de la densidad ósea vertebral mediante tomografía computarizada ha demostrado una buena correlación con los resultados obtenidos mediante absorciometría dual de rayos X y presenta un alto grado de concordancia interobservador (231, 232). Si bien la medición de la densidad ósea vertebral y del área muscular del psoas a partir de tomografía computarizada aún no se ha incorporado de manera generalizada en la práctica clínica, su implementación es relativamente sencilla, ya que puede ser realizada por un clínico no radiólogo en menos de cinco minutos. Además, el creciente desarrollo de algoritmos de *deep learning* abre la posibilidad de automatizar este proceso, lo que contribuiría a superar las barreras para su integración en la práctica clínica. La evaluación oportunista de la masa muscular y la densidad ósea a partir de tomografías computarizadas realizadas rutinariamente para la planificación del reemplazo valvular aórtico se destaca, por tanto, como una herramienta factible y clínicamente útil, que aportaría información pronóstica adicional a los factores de riesgo tradicionales y a las medidas de rendimiento físico.

Los datos obtenidos destacan la relevancia de abordar la disfunción musculoesquelética como un componente de gran relevancia en la evaluación integral de los pacientes mayores con estenosis aórtica grave. Evaluar únicamente la cantidad de masa muscular sin considerar su rendimiento o calidad, puede conducir a una estratificación inexacta del riesgo. La integración de herramientas complementarias, como pruebas de rendimiento físico o biomarcadores de fragilidad, permite una caracterización más precisa de las reservas basales del paciente. En este ámbito, la convergencia no únicamente de sarcopenia y osteopenia/osteoporosis (osteosarcopenia), sino la adición de la valoración del exceso de adiposidad (obesidad osteosarcopénica) despiertan un interés creciente en investigación, dado el impacto asociado a estos fenotipos en los resultados de salud en adultos mayores (233).

La detección precisa de sarcopenia es un pilar fundamental en esta aproximación, y desarrollar estrategias de evaluación accesibles y eficientes es fundamental para su

integración en la práctica clínica habitual. Por ello, también hemos explorado un enfoque en auge para su evaluación, incorporando la ecografía muscular específicamente en pacientes con estenosis aórtica grave de la cohorte regional FRESAS. Nuestros hallazgos demuestran que el diagnóstico de sarcopenia apoyado en esta herramienta diagnóstica se asocia con un aumento significativo del riesgo de hospitalización urgente y mortalidad por causas cardiológicas en esta población. En nuestro trabajo, diagnosticamos sarcopenia en un 28% de los pacientes evaluados, siguiendo las recomendaciones del *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (EWGSOP) (206). Este grupo definió la sarcopenia en 2010 y actualizó sus criterios en 2018 (EWGSOP2), contemplando la evidencia científica acumulada desde entonces. Según esta clasificación, la sarcopenia se diagnostica en diferentes *categorías*: *sarcopenia probable* y *sarcopenia confirmada*. Se considera *sarcopenia probable* cuando el paciente presenta una disminución de la fuerza de presión manual, y *sarcopenia confirmada* cuando, además, se detecta una reducción de la masa muscular mediante ecografía (112).

La evaluación de la sarcopenia en la práctica clínica ha estado tradicionalmente limitada por la dificultad para medir la masa y la calidad muscular, dado que este proceso requiere técnicas con baja disponibilidad y con un consumo significativo de tiempo y recursos (234). Consecuentemente, a pesar del impacto clínico de la sarcopenia en la salud de los adultos mayores, sigue siendo una condición frecuentemente infradiagnosticada. Sin embargo, la ecografía muscular ha demostrado ser una herramienta útil para cuantificar la masa muscular e identificar sarcopenia, como lo evidencian diversos estudios poblacionales en adultos mayores, lo que podría suponer un cambio de paradigma a este respecto. Además, la medición del espesor muscular es una técnica de fácil aplicación en entornos clínicos y ha sido ampliamente investigada (113).

Así, la creciente accesibilidad de la ecografía muscular representa una oportunidad prometedora, con múltiples ventajas respecto a otras técnicas de imagen para expandir la evaluación de la sarcopenia. Su carácter no invasivo, la obtención de imágenes en tiempo real, su portabilidad y accesibilidad, junto con una curva de aprendizaje relativamente sencilla, la convierten en una herramienta con gran potencial para su implementación en la práctica clínica. Además, permite una evaluación válida, reproducible y dinámica tanto de la cantidad como de la calidad muscular, lo que refuerza su utilidad como un método eficiente para el diagnóstico y seguimiento de la sarcopenia en adultos mayores (235). Sin embargo, los estudios existentes presentan diferencias metodológicas significativas en aspectos clave, como la posición de la sonda ecográfica, el músculo o grupo muscular evaluado y la postura del paciente durante la exploración (236). Esta heterogeneidad dificulta considerablemente la

comparación cuantitativa entre series y la definición de puntos de corte para clasificar la baja masa muscular. Ante esta problemática, han surgido iniciativas como el grupo SARCUS y el proyecto ECOSARC, cuyo objetivo es establecer las bases para una evaluación ecográfica estandarizada de la sarcopenia en la práctica clínica habitual (114, 237). En este marco de investigación, un estudio midió el espesor muscular en más de 1000 adultos mayores siguiendo un protocolo similar al de nuestro estudio, obteniendo una prevalencia de sarcopenia del 31,5%. Otro grupo de investigación, que empleó un protocolo semejante, pero en una muestra más reducida, reportó una prevalencia notablemente mayor, alcanzando el 81% (238, 239).

Más allá de las diferencias metodológicas en la prevalencia de sarcopenia inherentes al diagnóstico por ecografía, otros factores también contribuyen a la heterogeneidad de los resultados. Se ha establecido que el envejecimiento conlleva una pérdida progresiva de fuerza y masa muscular, lo que explica el incremento de la prevalencia de sarcopenia con la edad en la persona mayor (240, 241). No obstante, esta prevalencia también varía en función de los criterios diagnósticos, los métodos de evaluación y la población estudiada (242, 243). En el caso específico de pacientes con estenosis aórtica grave, la mayoría de los estudios que analizan el papel de la sarcopenia han evaluado sus efectos tras el reemplazo valvular aórtico transcatéter, mediante una evaluación oportunista de la masa muscular en imágenes de tomografía computarizada obtenidas para la planificación del propio procedimiento cardiológico (244, 245). Una revisión sistemática reportó que la prevalencia de sarcopenia en diferentes cohortes de pacientes sometidos a reemplazo válvula transcatéter oscila entre el 21% y el 70,2% (204). Sin embargo, de los 18 estudios analizados, solo uno incluyó la capacidad funcional como parte del diagnóstico de sarcopenia, con una prevalencia del 21%, lo que se asoció con un mayor riesgo de mortalidad, discapacidad e institucionalización tras el procedimiento (109, 204).

En nuestro estudio, aproximadamente uno de cada cuatro pacientes evaluados requirió hospitalización urgente en los seis meses posteriores a la valoración. Asimismo, el evento compuesto primario (hospitalización o mortalidad de causa cardiológica a los seis meses) ocurrió en uno de cada cinco pacientes, con una frecuencia aún mayor en aquellos con sarcopenia (en uno de cada tres pacientes) (153). En adultos mayores con estenosis aórtica en estudio para reemplazo valvular, ya se han descrito tasas de hospitalización urgente de hasta el 40% en el período inmediatamente previo a la intervención, lo que resalta la necesidad de identificar parámetros que permitan detectar pacientes con mayor riesgo de descompensación (246). Este período resulta crítico, ya que la gravedad de la cardiopatía subyacente confiere una vulnerabilidad significativa a estos pacientes. Por ello, es necesario

un seguimiento estrecho, considerando no solamente la sintomatología clínica, sino también parámetros ecocardiográficos para guiar el tratamiento de manera adecuada, dado que la evolución de la enfermedad es frecuentemente impredecible y la tasa de complicaciones cardiovasculares graves es elevada (247).

Los resultados de nuestro análisis ajustado confirman el potencial de la sarcopenia como predictor independiente de eventos adversos en el período previo al reemplazo valvular (153). Consecuentemente, estos hallazgos respaldan las recomendaciones previas sobre la importancia de evaluar la sarcopenia para la estratificación del riesgo y la optimización de la intervención en estos pacientes y ponen de relieve el valor clínico de la ecografía muscular en su detección, reforzando su aplicabilidad en la práctica diaria (248, 249). Una revisión sistemática reciente ha señalado que la evaluación del estado muscular mediante ecografía puede predecir eventos clínicos adversos, incluyendo mortalidad, reingresos, estancia hospitalaria prolongada y deterioro funcional (250). Sin embargo, la mayoría de los estudios que han analizado el impacto del diagnóstico ecográfico de sarcopenia se han llevado a cabo en pacientes agudos, principalmente en unidades de cuidados intensivos. En pacientes con cardiopatía, otros estudios han demostrado una asociación entre variables ecográficas del músculo cuádriceps y la capacidad de ejercicio, aunque estas investigaciones se han centrado en poblaciones más jóvenes que la analizada en nuestro estudio (251, 252).

Se han detectado correlaciones importantes entre el estado muscular previo y variables cardiológicas. Así, la prevalencia de insuficiencia cardiaca fue más del doble en aquellos con sarcopenia en comparación con los que no la presentaban, al igual que los niveles medios de péptidos natriuréticos tipo B (153). Esto podría explicarse por la estrecha relación entre los sistemas muscular y cardiaco; cuando ambos fallan en su funcionamiento, se genera un desequilibrio energético sistémico que tiende a perpetuarse en el tiempo. En este sentido, en los adultos mayores es frecuente el desarrollo de un círculo vicioso en el que la sarcopenia y la enfermedad cardiaca, al solaparse mediante mecanismos fisiopatológicos comunes, amplifican sus efectos perjudiciales y conducen a una pérdida progresiva de la capacidad intrínseca (132). Con el tiempo, las enfermedades crónicas como la insuficiencia cardiaca agotan las reservas funcionales, limitando la capacidad de adaptación del organismo frente a situaciones de estrés. Además, existe una interacción bidireccional entre estas patologías y la funcionalidad. Mientras que la insuficiencia cardiaca acelera la pérdida de capacidad funcional, la disminución de funcionalidad complica el manejo clínico, generando un ciclo vicioso que compromete aún más la recuperación y el pronóstico (253, 254). De esta forma, la disnea secundaria a la insuficiencia cardiaca limita progresivamente la capacidad para realizar actividad física, lo que conduce al sedentarismo. Esta inactividad favorece el

desarrollo de sarcopenia, caracterizada por la pérdida de masa y fuerza muscular, que a su vez incrementa la intolerancia al esfuerzo y agrava el deterioro funcional. Finalmente, este círculo vicioso se perpetúa, el deterioro funcional y cardiovascular se retroalimentan, y se acelera la progresión hacia la discapacidad (132, 255).

Siguiendo este razonamiento, la ecografía muscular podría utilizarse como una herramienta complementaria en la evaluación de otros factores pronósticos clásicos en adultos mayores con cardiopatía, como el NT-proBNP, presentando diversas ventajas (153). En primer lugar, se trata de una prueba no invasiva que además proporciona resultados inmediatos. Asimismo, esta técnica puede realizarse con equipos habitualmente disponibles en una consulta de cardiogeriatría. A diferencia de los análisis sanguíneos, la ecografía muscular no implica un consumo adicional de recursos ni requiere la intervención de otros profesionales sanitarios, lo que potencialmente optimiza el proceso y reduciendo costes. Se trata de un método repetible y fiable que permite una estimación directa de la masa muscular, aspecto especialmente relevante en el contexto de la sarcopenia que, además, posibilita el seguimiento de cambios morfofuncionales a lo largo del tiempo (256).

De forma interesante, la puntuación en el *Essential Frailty Toolset* (257), también conocido por sus siglas EFT, que es una herramienta de evaluación de la fragilidad en adultos mayores con enfermedades cardiovasculares, también se identificó como un predictor independiente de hospitalización urgente y mortalidad por cualquier causa o de origen cardiaco en los seis meses posteriores en nuestra cohorte (153). Esta escala ya ha sido ampliamente recomendada debido a su alta capacidad para predecir resultados adversos tras el reemplazo valvular aórtico en comparación con otras escalas de fragilidad (80). Nuestro estudio refuerza su utilidad y sugiere la posibilidad de extender su aplicación al período inmediatamente previo a la intervención. Por otro lado, se observó que el sexo masculino también se asoció con los resultados compuestos adversos mencionados (153), lo que contrasta con la mayor parte de la evidencia disponible (258). No obstante, dicha evidencia sigue siendo insuficiente, debido a la gran complejidad e incertidumbre que caracterizan este escenario clínico (60).

Nuestras observaciones aportan información altamente relevante al proporcionar resultados en adultos mayores con estenosis aórtica grave en un escenario ambulatorio crítico, el período más próximo al reemplazo valvular aórtico (153). Además de abordar un vacío significativo en la literatura, al ser el primer estudio que evalúa la sarcopenia mediante ecografía en esta población, presenta varias fortalezas. En primer lugar, todas las imágenes fueron obtenidas por un mismo observador previamente entrenado en ecografía muscular, lo que garantiza la consistencia y minimiza el riesgo de errores en las mediciones. Asimismo,

se empleó un protocolo estandarizado para la evaluación de la sarcopenia, siguiendo estrictamente el algoritmo diagnóstico de la *European Working Group on Sarcopenia in Older People* (112), sin pérdidas de datos ni de seguimiento. No obstante, la principal limitación de nuestro estudio es su carácter unicéntrico, lo que implica un número relativamente reducido de eventos de mortalidad, aspecto que debe considerarse al extrapolar los resultados a la práctica clínica. Además, si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el grosor muscular entre sexos y la asociación entre la sarcopenia y el resultado primario se mantuvo inalterado. Otra limitación es que no se evaluaron parámetros ecográficos musculares más avanzados incluidos en valoraciones morfofuncionales más detalladas, como la calidad muscular (259). Por todo ello, serían necesarios más estudios con un mayor número de pacientes para explorar con mayor profundidad las potenciales diferencias de sexo en el diagnóstico de la sarcopenia.

La estimación de las reservas fisiológicas mediante la valoración geriátrica integral debería apoyarse, idealmente, en datos objetivos que permitan estimar con la mayor precisión posible la capacidad de respuesta al estrés de estos pacientes (260). En este sentido, la evaluación de la sarcopenia es ineludible, dado que se ha demostrado previamente su valor predictivo en términos de resultados adversos en este contexto clínico, aunque utilizando metodologías diferentes a la de nuestro estudio (153, 204). Muy probablemente, la experiencia acumulada y el desarrollo de esta técnica en los próximos años facilitarán la transición hacia una evaluación sistemática de pacientes con sarcopenia diagnosticada por ecografía, lo que permitirá valorar su impacto pronóstico (261).

La estrecha interrelación entre la sarcopenia, la fragilidad y la progresión de la estenosis aórtica no se limita a su impacto funcional, sino que se sustenta en mecanismos fisiopatológicos compartidos (38, 47). En este contexto, la inflamación sistémica y las alteraciones en la homeostasis del calcio emergen como determinantes clave, no solo en el desarrollo de la fragilidad y la sarcopenia, sino también como mediadores en la progresión de la enfermedad valvular (262).

La identificación de biomarcadores que complementen las evaluaciones funcionales en este escenario clínico se ha vuelto primordial, dado su impacto en la toma de decisiones y en el diseño de intervenciones dirigidas a mejorar los resultados de salud. En este contexto, biomarcadores sistémicos, como la proteína C reactiva elevada (como marcador ampliamente reconocido de inflamación), se han asociado con el catabolismo muscular y el deterioro funcional de estos pacientes (263, 264). No obstante, a pesar de estos avances, la integración de biomarcadores circulantes en la práctica clínica sigue siendo limitada, en particular

respecto a su valor predictivo de eventos adversos en adultos mayores con estenosis aórtica (265). Esta brecha en la evidencia determina la necesidad de investigaciones adicionales que permitan optimizar su aplicación, establecer puntos de corte clínicamente relevantes y mejorar su precisión predictiva, con el objetivo final de optimizar la estratificación del riesgo y los resultados clínicos en esta población (266).

Una aproximación interesante para el avance en la investigación de biomarcadores de fragilidad en adultos mayores con estenosis aórtica reside en la investigación de las vías biológicas subyacentes que podrían vincular tanto a la fragilidad y a la estenosis aórtica. La inflamación crónica y las alteraciones en el metabolismo del calcio han sido identificadas como factores fisiopatológicos asociados a la fragilidad y deben ser tenidas en cuenta en la búsqueda de biomarcadores biológicos de este constructo (41, 151, 152). Resulta relevante señalar que, si bien estas vías biológicas también están implicadas en la progresión de la estenosis aórtica, su rol como potenciales moduladores en la capacidad de respuesta al estrés del organismo no ha sido estudiado en profundidad en adultos mayores con esta valvulopatía (262, 266, 267).

En nuestra cohorte de pacientes mayores con estenosis aórtica grave sintomática, estudiando biomarcadores reguladores de la homeostasis del calcio y de inflamación sistémica, encontramos la mayor asociación con fragilidad en los niveles séricos de Interleucina-6 (154). También encontramos una asociación, aunque menos marcada, entre los niveles de parathormona y fragilidad. En esta ocasión y en consistencia con los estudios previos, utilizamos la *Short Physical Performance Battery* para la evaluación de la fragilidad, estableciendo un punto de corte de inferior o igual a 6 puntos, umbral ampliamente reconocido por su valor predictivo en la identificación de fragilidad y su asociación con un mayor riesgo de sarcopenia y mortalidad en adultos mayores (150-152, 154, 268, 269).

En cuanto al metabolismo del calcio y al eje hormonal parathormona intacta – vitamina D, cada vez es mayor el número de estudios que describen otras de sus funciones e implicaciones sistémicas, más allá de la "clásica" en el mantenimiento de la homeostasis ósea y muscular (270, 271). Su papel como modulador del sistema musculoesquelético podría explicar las asociaciones descritas entre niveles bajos de vitamina D, concentraciones elevadas de hormona paratiroidea y un mayor riesgo de fragilidad, lo que representa una de las principales implicaciones sistémicas de este eje en personas mayores (271, 272). Aunque la evidencia que vincula niveles elevados de PTH con fragilidad en este grupo poblacional sigue siendo limitada, se ha planteado la hipótesis de que esta hormona altere la función ósea

y muscular mediante mecanismos como la promoción del catabolismo proteico y la disrupción del metabolismo del calcio (138, 273).

A pesar de que la vitamina D ha sido identificada como un posible factor endocrino en el desarrollo de la fragilidad, los beneficios de las terapias suplementarias dirigidas a revertir este síndrome siguen sin estar claramente definidos. De hecho, la mayoría de los expertos en este campo coinciden en que se necesita más evidencia, y existen aspectos controversiales incluso en cuanto a los niveles óptimos de suficiencia de vitamina D (274, 275). Esto podría deberse a la complejidad de la homeostasis del calcio, que involucra múltiples moduladores y escenarios clínicos. En este sentido, los trabajos en este campo deben de contemplar la evaluación conjunta de la hormona paratiroidea, dado su papel determinante en la regulación de la resorción y reabsorción ósea, así como en el mantenimiento de niveles séricos adecuados de calcio (138, 147, 273, 276).

Un estudio en cardiópatas con edad media próxima a los 70 años, es decir, más jóvenes que los estudiados en nuestros trabajos, detectó que niveles elevados de hormona paratiroidea y bajos de vitamina D se asociaron a la presencia de estenosis aórtica, de modo que los pacientes con esta valvulopatía tenían niveles más elevados de parathormona (51 pg/ml) y más bajos de vitamina D (32 nmol/L -o 12,8 ng/mL-). Otro trabajo, realizado en pacientes más mayores (edad media cercana a los 80 años), y con estenosis aórtica grave, encontró una prevalencia superior con respecto a nuestra cohorte de déficit de vitamina D grave, del 38,7%. En otra serie de mayores con estenosis aórtica (edad media aproximada de 80 años) se encontró que incluso hasta dos tercios de los pacientes tenían bajos niveles de 25-OH vitamina D (<25 nmol/L -o 10 ng/mL-), pero solamente el 20% asociaba un hiperparatiroidismo secundario (226, 277, 278).

El anteriormente citado trabajo y otros estudios en este campo han determinado que cada vez exista un conocimiento mayor acerca de los mecanismos involucrados en el desarrollo y progresión de la estenosis aórtica, aceptándose que, tanto la actividad osteoblástica en la válvula como la osteoclástica en el hueso, parezcan ser importantes en el desarrollo de la patología, existiendo vías potenciales compartidas en la regulación del recambio óseo y la calcificación valvular (41, 45). Por tanto, seguir profundizando en el estudio de los mecanismos participantes en el metabolismo del calcio que son moduladores de la estenosis aórtica y en la búsqueda de terapias que actúen sobre el metabolismo del calcio adquiere gran interés, especialmente por el mal pronóstico de la valvulopatía, en esta población concreta (139, 279). A pesar del volumen creciente de investigaciones que analizan el papel de los principales determinantes del metabolismo del calcio en la fisiopatología de la estenosis

aórtica, hasta la fecha no se han publicado estudios que analicen directamente la relación entre los niveles de la hormona paratiroidea y la fragilidad en adultos mayores con esta valvulopatía, por lo que se requieren esfuerzos adicionales que permitan entender mejor esta relación y sus implicaciones en este escenario asistencial. Por otro lado, la inflamación crónica también ha sido identificada como otra de las vías fisiopatológicas compartidas tanto por fragilidad como por la estenosis aórtica (47, 280). Sin embargo, la evidencia científica es todavía escasa a este respecto, especialmente si tenemos en cuenta el elevado impacto de la primera sobre la segunda, al presentar más frecuentemente los individuos frágiles resultados adversos ante tratamientos invasivos, como son los habitualmente empleados para la valvulopatía en su fase de mayor gravedad (80, 132).

Si bien no hemos encontrado diferencias significativas en la prevalencia de fragilidad ni en funcionalidad en nuestra cohorte al analizar el índice de inflamación-inmunidad sistémica, la evaluación de la Interleucina-6 sí arrojó diferencias significativas en este sentido (154). Así, entre los diferentes biomarcadores analizados, la Interleucina-6 muestra la asociación más sólida con la fragilidad. De hecho, los pacientes frágiles presentaron una concentración media de Interleucina-6 de 10,4 pg/mL, significativamente superior a la de los individuos no frágiles, además de una correlación inversa significativa con la puntuación de la *Short Physical Performance Battery* (154). Esta asociación se confirmó mediante análisis de regresión que incluyó todos los biomarcadores evaluados (154). Ya se ha descrito con anterioridad un papel causal determinante de la señalización de Interleucina-6 en el síndrome de fragilidad, dada su estrecha relación con múltiples mecanismos implicados en su desarrollo, como la inflamación crónica de bajo grado, la disfunción muscular y otros procesos asociados al envejecimiento (281). Además, la inflamación mediada por la Interleucina-6 ha sido implicada en la calcificación aórtica y en el desarrollo de valvulopatía (41, 137). Con anterioridad, otro grupo de investigación analizó los niveles de Interleucina-6 en pacientes con estenosis aórtica grave sometidos a reemplazo valvular aórtico transcatéter y no encontró diferencias significativas en función de la fragilidad, si bien fue evaluada de manera subjetiva mediante la identificación de pacientes con movilidad limitada (280). En contraste, en nuestro estudio, los niveles elevados de Interleucina-6 sí se asociaron de manera consistente con un deterioro en parámetros objetivos de evaluación funcional, incluyendo la *Short Physical Performance Battery* y los índices de Lawton y Barthel, con puntuaciones indicativas de mayor deterioro funcional en todos ellos (154).

Es interesante señalar que, en la cohorte FRESAS, el subgrupo de pacientes con niveles elevados de Interleucina-6 también presentó concentraciones más altas de hormona paratiroidea y creatinina (154). Se ha descrito previamente que Interleucina-6, producida en

respuesta a la parathormona, podría actuar como un inductor de la resorción ósea (282). Del mismo modo, la enfermedad renal crónica ha sido asociada con concentraciones elevadas de Interleucina-6 (283). Por otro lado, la constatación de un índice de inflamación-inmunidad sistémica elevado en este subgrupo de pacientes con concentraciones altas de Interleucina-6 es coherente con su papel como marcador de inflamación sistémica (284). A pesar de esta asociación, como ya se ha señalado, no se identificó una correlación significativa entre el índice de inflamación-inmunidad sistémica y la fragilidad (154). Esta ausencia de correlación podría reflejar tanto la complejidad del concepto de fragilidad como la influencia de procesos sistémicos mediados por Interleucina-6 (285).

Los hallazgos muestran una asociación significativa de la Interleucina-6 con la fragilidad, por lo que podría considerarse un biomarcador de este síndrome en pacientes con estenosis aórtica grave en nuestra cohorte, lo que abre la posibilidad de mejorar la estimación de la capacidad de respuesta al estrés en este contexto clínico (154). Estos resultados plantean nuevos retos de investigación. Resulta necesario profundizar en el papel de la Interleucina-6, tanto como posible predictor de resultados de salud tras el reemplazo valvular aórtico como en la monitorización de las intervenciones derivadas de la valoración geriátrica integral dirigidas a revertir la fragilidad y optimizar los resultados clínicos. También sería interesante desarrollar líneas de investigación que permitan comprender con mayor precisión cómo los mecanismos asociados al envejecimiento influyen en la evolución de la enfermedad valvular.

Bajo esta premisa, la relación entre inflamación y fragilidad no puede considerarse independiente del proceso de envejecimiento (286). El envejecimiento fisiológico, aunque no implica enfermedad ni discapacidad por sí mismo, genera una base biológica propicia para la pérdida progresiva de capacidad intrínseca. La acumulación de alteraciones moleculares y celulares, la inflamación crónica de bajo grado y el estrés oxidativo, junto con factores genéticos, ambientales y de estilo de vida, favorecen la aparición de enfermedades crónicas y estados de fragilidad, lo que limita la consecución de un envejecimiento saludable (287, 288). Esta interacción entre envejecimiento, fragilidad y enfermedad representa un elemento central en el incremento del riesgo de dependencia funcional, hospitalización recurrente e institucionalización. En este sentido, la edad se considera un factor pronóstico determinante de resultados adversos en salud (158, 289, 290). Así, el estudio FRADEA evidenció que, en España, por cada año adicional de edad, el riesgo de discapacidad incidente y mortalidad aumenta de forma significativa (291, 292). A esto se suma que la multimorbilidad genera pérdida de calidad de vida, dependencia funcional, mayor consumo de recursos sanitarios y un incremento de la mortalidad. Sin embargo y como se ha expuesto a lo largo del presente documento, el determinante central de los resultados de salud en las personas mayores es

la capacidad funcional, que predice mejor la mortalidad y la discapacidad incidente que la carga de comorbilidad global (16, 293). Esto subraya la necesidad de redirigir la atención sanitaria hacia un enfoque basado en la capacidad funcional, más que en la multimorbilidad o la edad cronológica. Si bien estas variables son relevantes, su valoración debe considerarse en segunda instancia durante el proceso diagnóstico y terapéutico (23).

En base a lo expuesto, para afrontar de manera efectiva las complejidades del envejecimiento, las estrategias sanitarias deben priorizar modelos de atención centrados en la persona mayor, caracterizados por su enfoque coordinado, integrado y continuado. Es crucial implementar estrategias de prevención que involucren equipos multidisciplinares capaces de coordinarse de forma adecuada, garantizando una atención continua. En este sentido, la creación de unidades especializadas, como las de cardiogeriatría y oncogeriatría, facilita una atención adaptada a las características clínicas y funcionales de los pacientes mayores, optimizando tanto los resultados clínicos como los recursos sanitarios. La especialidad médica de Geriatría, en los últimos años, ha ido evolucionando, consolidando una metodología de trabajo específica basada en tres pilares fundamentales: la valoración geriátrica integral, el trabajo multidisciplinar y la atención adaptada a los niveles asistenciales (17, 156, 294).

Específicamente, el paciente cardiológico de edad avanzada presenta cambios asociados al envejecimiento que afectan, además, a distintos órganos y sistemas a nivel extracardiaco (34, 295, 296). Este hecho le confiere una mayor vulnerabilidad, lo que dificulta notablemente su manejo en comparación con adultos jóvenes, en quienes la adherencia a las guías clínicas suele ser menos compleja. La prevalencia de fragilidad, que aumenta notablemente con la edad, puede agravar la carga sintomática de las enfermedades cardiológicas, intensificando su impacto sobre funcionalidad y calidad de vida (132, 297, 298). A ello se suma el incremento sostenido de los procedimientos cardiológicos invasivos en la población mayor, con una expansión progresiva, por ejemplo, hacia el tratamiento de otras enfermedades valvulares como la insuficiencia mitral y tricuspídea (157). Esta tendencia, impulsada por avances tecnológicos y una creciente base de evidencia, ha permitido su aplicación en pacientes con distintos perfiles de riesgo, incluidos aquellos de menor riesgo quirúrgico (299, 300). Por ende, la integración de un abordaje multidisciplinar y la sistematización de la valoración geriátrica son cada vez más necesarias para mejorar los procesos diagnósticos y terapéuticos (301, 302).

La valoración geriátrica integral constituye un gran aliado para los clínicos, ya que permite identificar déficits específicos, evaluar riesgos y diseñar planes personalizados para optimizar

la funcionalidad y la calidad de vida en el manejo clínico de las personas mayores (85, 86). Mediante una aproximación desde la valoración geriátrica integral se puede mejorar la supervivencia, reducir la estancia hospitalaria, minimizar consultas y reingresos, y disminuir la incidencia de prescripciones potencialmente inadecuadas e iatrogenia (99, 303). Se trata por tanto de una herramienta imprescindible en medicina geriátrica, que permite una atención verdaderamente centrada en el paciente y orientada hacia la preservación de su funcionalidad, autonomía y calidad de vida. Su aplicación resulta especialmente relevante en la estenosis aórtica grave, una enfermedad con alta morbimortalidad de manejo intervencionista, que consecuentemente plantea múltiples retos clínicos y asistenciales para los profesionales que la manejan (302, 304). En este ámbito, la valoración geriátrica integral facilita una evaluación exhaustiva del estado general del paciente y habilita la optimización, planificación y ejecución del tratamiento al identificar factores que influyen en los riesgos y beneficios esperados con el procedimiento, así como en la recuperación posterior. Dado que la fragilidad no es infrecuente en esta población y se asocia con peores resultados tras el reemplazo valvular, un objetivo clave de la intervención geriátrica es su detección y abordaje para reducir la vulnerabilidad fisiológica, mejorar la capacidad funcional y prevenir complicaciones (79). La valoración geriátrica integral facilita la identificación de problemas y el diseño de estrategias dirigidas a optimizar áreas susceptibles de intervención (83, 305). El diseño de programas de intervención funcional constituye, en este punto, un pilar importante dentro del manejo, mediante intervenciones personalizadas y de carácter multicomponente, orientadas a preservar y mejorar la funcionalidad física, reduciendo el riesgo de inmovilidad y sus repercusiones (306, 307). Asimismo, en estos pacientes es común detectar tanto problemas clínicos no diagnosticados, como la anemia, que pueden influir en la evolución tras la intervención; así como patologías crónicas ya conocidas, entre ellas la enfermedad renal crónica, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o la diabetes mellitus, que se benefician de un manejo integral y específico (83). Si no se abordan adecuadamente, estos problemas aumentan la vulnerabilidad del paciente y dificultan la recuperación funcional, por lo que su detección precoz permite una intervención efectiva, mitigando sus efectos negativos sobre la funcionalidad y calidad de vida (84, 194, 308).

Además de la estenosis aórtica, diversas enfermedades cardiovasculares presentan una elevada prevalencia en la población mayor, como la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, la enfermedad coronaria, entre otras cardiopatías, tanto valvulares como no valvulares (309). Su manejo representa un importante desafío diagnóstico y terapéutico, ya que constituyen una de las principales causas de morbimortalidad. Las características únicas de este grupo poblacional, que requiere un abordaje integral y multidisciplinar, precisan el desarrollo de planes de actuación que trasciendan el manejo tradicional centrado

exclusivamente en la patología cardiaca (310). El geriatra desempeña, en consecuencia, un papel fundamental a la hora de afrontar este desafío, del mismo modo que la inclusión de la valoración geriátrica integral en la práctica cardiológica resulta determinante (302). Asimismo, la creación de equipos multidisciplinares favorece el establecimiento de planes terapéuticos personalizados con una atención centrada en el paciente. Todo ello refuerza el papel de la Cardiogeriatría como una disciplina de gran relevancia, en un escenario clínico y epidemiológico marcado por el progresivo envejecimiento poblacional y la elevada prevalencia de cardiopatías en los adultos mayores (311).

En definitiva, el envejecimiento poblacional y su asociación con fragilidad y discapacidad exigen transformaciones profundas en los sistemas de salud. Comprender el envejecimiento en toda su complejidad biológica, funcional y clínica es esencial para optimizar la atención sanitaria y preservar la autonomía y calidad de vida de las personas mayores. La implementación de medidas específicas como la valoración geriátrica integral es un paso imprescindible hacia un modelo de atención individualizado, eficiente y adaptado a los desafíos únicos que plantea el envejecimiento (312). A pesar de los grandes progresos recientes en esta dirección, todavía existe la necesidad de desarrollar estudios adicionales que permitan adaptar las guías clínicas a las particularidades de estos pacientes y garantizar una atención efectiva y sostenible.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. La fragilidad es un síndrome geriátrico prevalente en pacientes mayores con estenosis aórtica grave sintomática, afectando aproximadamente a 1 de cada 5 pacientes de nuestra cohorte, lo que se asocia con un aumento en sus tasas de mortalidad y discapacidad.
2. La escala del continuo funcional es un predictor independiente de mortalidad al año por cualquier causa en pacientes mayores con estenosis aórtica grave y constituye una herramienta útil para la toma de decisiones clínicas y la planificación del tratamiento.
3. La osteosarcopenia, evaluada mediante tomografía computarizada, es un biomarcador preciso de fragilidad, riesgo de mortalidad y deterioro funcional en adultos mayores con estenosis aórtica tratados mediante reemplazo valvular aórtico transcatéter.
4. La sarcopenia (como entidad clínica) y la inflamación sistémica y las alteraciones del metabolismo del calcio (como procesos biológicos subyacentes) constituyen mecanismos fisiopatológicos implicados en la fragilidad y potenciales biomarcadores útiles para su identificación.
5. El diagnóstico de sarcopenia guiado por ultrasonidos en adultos mayores con estenosis aórtica grave candidatos a reemplazo valvular es un predictor de su riesgo de hospitalización o muerte por causa cardiovascular.
6. En la cohorte estudiada de adultos mayores con estenosis aórtica grave, no se encontró una asociación directa entre los niveles de vitamina D y la fragilidad. No obstante, la fragilidad fue más prevalente en pacientes con hiperparatiroidismo, tendencia que se mantuvo en aquellos con déficit de vitamina D asociado a hiperparatiroidismo.
7. La IL-6 se identificó como un biomarcador asociado con fragilidad en adultos mayores con estenosis aórtica grave. Su evaluación podría mejorar la precisión en la valoración de la fragilidad y complementar la valoración funcional en esta población.
8. La integración de la evaluación sistemática de la fragilidad, la sarcopenia, la osteosarcopenia y de biomarcadores inflamatorios como la IL-6 puede ser útil en la toma de decisiones y en la planificación del tratamiento en pacientes mayores con estenosis aórtica candidatos a reemplazo valvular, contribuyendo a mejorar sus resultados de salud.

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Esperanza de vida en la Unión Europea. INE. https://www.ine.es/prodyser/demografia_UE/bloc-2c.html?lang=es. Publicado 2020. Consultado el 1 de marzo de 2025.
2. Instituto Nacional de Estadística. 4.1 Esperanza de vida. Mujeres y hombres en España. INE. https://www.ine.es/uc/sILl1AMd. Publicado en 2023. Consultado el 1 de diciembre de 2024.
3. Puyol R. Demografía y epidemiología del envejecimiento. En: Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L, Baztán Cortés JJ, eds. Tratado de Medicina Geriátrica. 2.ª ed. Elsevier; 2020:2-8. Cap. 1.
4. Harman D. The free radical theory of aging. *Antioxid Redox Signal*. 2003;5(5):557-561. doi:10.1089/152308603770310202
5. Kirkwood TB. Understanding the odd science of aging. *Cell*. 2005;120(4):437-447. doi:10.1016/j.cell.2005.01.027
6. Gijzel SMW, Whitson HE, van de Leemput IA, et al. Resilience in Clinical Care: Getting a Grip on the Recovery Potential of Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(12):2650-2657. doi:10.1111/jgs.16149
7. Ferrucci L, Kuchel GA. Heterogeneity of Aging: Individual Risk Factors, Mechanisms, Patient Priorities, and Outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(3):610-612. doi:10.1111/jgs.17011
8. Viña J, Borrás C, Miquel J. Theories of ageing. *IUBMB Life*. 2007;59(4-5):249-254. doi:10.1080/15216540601178067
9. Kelly DP. Cell biology: Ageing theories unified. *Nature*. 2011;470(7334):342-343. doi:10.1038/nature09896
10. Borrás C, Viña J. Concepto de envejecimiento. En: Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L, Baztán Cortés JJ, eds. *Tratado de Medicina Geriátrica.* 2.ª ed. Elsevier; 2020:210-216. Cap. 25.
11. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-1217. doi:10.1016/j.cell.2013.05.039
12. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243-278. doi:10.1016/j.cell.2022.11.001
13. Rodrigues LP, Teixeira VR, Alencar-Silva T, et al. Hallmarks of aging and immunosenescence: Connecting the dots. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2021;59:9-21. doi:10.1016/j.cytogfr.2021.01.006

14. Tian YE, Cropley V, Maier AB, Lautenschlager NT, Breakspear M, Zalesky A. Heterogeneous aging across multiple organ systems and prediction of chronic disease and mortality. *Nat Med*. 2023;29(5):1221-1231. doi:10.1038/s41591-023-02296-6
15. Menassa M, Stronks K, Khatmi F, et al. Concepts and definitions of healthy ageing: a systematic review and synthesis of theoretical models. *EClinicalMedicine*. 2023;56:101821. Published 2023 Jan 12. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101821
16. Abizanda P, Rodríguez-Mañas L. Function but not multimorbidity at the cornerstone of geriatric medicine. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(10):2333-2334. doi:10.1111/jgs.15021.
17. Romero Rizos L, Abizanda Soler P, Luengo Márquez C. El proceso de enfermar en el anciano: la función como fundamento de una atención sanitaria especializada. En: Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L, Baztán Cortés JJ, eds. Tratado de Medicina Geriátrica. 2.ª ed. Elsevier; 2020:9-17. Cap. 2.
18. Campbell AJ, Buchner DM. Unstable disability and the fluctuations of frailty. *Age Ageing*. 1997;26(4):315-318. doi:10.1093/ageing/26.4.315
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(3):M146-M156. doi:10.1093/gerona/56.3.m146
20. Rockwood K, Hogan DB, MacKnight C. Conceptualisation and measurement of frailty in elderly people. *Drugs Aging*. 2000;17(4):295-302. doi:10.2165/00002512-200017040-00005
21. Kim DH, Rockwood K. Frailty in Older Adults. N Engl J Med. 2024;391(6):538-548. doi:10.1056/NEJMra2301292
22. Walston J, Fried LP. Frailty and the older man. *Med Clin North Am*. 1999;83(5):1173-1194. doi:10.1016/s0025-7125(05)70157-7
23. Hoogendijk EO, Romero L, Sánchez-Jurado PM, et al. A New Functional Classification Based on Frailty and Disability Stratifies the Risk for Mortality Among Older Adults: The FRADEA Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2019;20(9):1105-1110. doi:10.1016/j.jamda.2019.01.129
24. Cesari M, Araujo de Carvalho I, Amuthavalli Thiyagarajan J, et al. Evidence for the Domains Supporting the Construct of Intrinsic Capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(12):1653-1660. doi:10.1093/gerona/gly011
25. Johnson KJ, Mutchler JE. The emergence of a positive gerontology: from disengagement to social involvement. *Gerontologist*. 2014;54(1):93-100. doi:10.1093/geront/gnt099

26. World Health Organization. World Report on Ageing and Health. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2015. Disponible en: https://www.who.int/publications/i/item/9789241565042. Consultado el 1 de marzo de 2025.
27. 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(3):255-263. doi:10.1093/gerona/59.3.m255.
28. Rodríguez Mañas L. La fragilidad, una perspectiva a lo largo del tiempo. Rev Esp Salud Publica. 2021;95:e202110164.
29. Ministerio de Sanidad. Actualización del documento de consenso sobre prevención de la fragilidad en la persona mayor. Madrid; 2022. Acceso: 1 de diciembre de 2024.
30. Goyal P, Kwak MJ, Al Malouf C, et al. Geriatric Cardiology: Coming of Age. *JACC Adv*. 2022;1(3):100070. doi:10.1016/j.jacadv.2022.100070
31. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(6):804-813. doi:10.1016/j.jacc.2019.06.053
32. Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin*. 2012;8(1):143-164. doi:10.1016/j.hfc.2011.08.011
33. Oxenham H, Sharpe N. Cardiovascular aging and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2003;5(4):427-434. doi:10.1016/s1388-9842(03)00011-4
34. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol.2018;71(19):2149-2161. doi:10.1016/j.jacc.2018.03.022.
35. Eveborn GW, Schirmer H, Heggelund G, Lunde P, Rasmussen K. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis. the Tromsø study. *Heart*. 2013;99(6):396-400. doi:10.1136/heartjnl-2012-302265
36. Yadgir S, Johnson CO, Aboyans V, et al. Global, Regional, and National Burden of Calcific Aortic Valve and Degenerative Mitral Valve Diseases, 1990-2017 [published correction appears in Circulation. 2020 May 26;141(21):e836. doi: 10.1161/CIR.0000000000000848]. *Circulation*. 2020;141(21):1670-1680. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043391
37. Osnabrugge RL, Mylotte D, Head SJ, et al. Aortic stenosis in the elderly: disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve

replacement: a meta-analysis and modeling study. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(11):1002-1012. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.015

38. Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006. Published 2016 Mar 3. doi:10.1038/nrdp.2016.6
39. Freeman RV, Otto CM. Spectrum of calcific aortic valve disease: pathogenesis, disease progression, and treatment strategies. *Circulation*. 2005;111(24):3316-3326. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.486738
40. Dweck MR, Boon NA, Newby DE. Calcific aortic stenosis: a disease of the valve and the myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(19):1854-1863. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.093
41. Goody PR, Hosen MR, Christmann D, et al. Aortic Valve Stenosis: From Basic Mechanisms to Novel Therapeutic Targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020;40(4):885-900. doi:10.1161/ATVBAHA.119.313067
42. Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease. Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29(3):630-634. doi:10.1016/s0735-1097(96)00563-3
43. Otto CM, Newby DE, Hillis GS. Calcific Aortic Stenosis: A Review. *JAMA*. 2024;332(23):2014-2026. doi:10.1001/jama.2024.16477
44. Joseph J, Naqvi SY, Giri J, Goldberg S. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med*. 2017;130(3):253-263. doi:10.1016/j.amjmed.2016.10.005
45. Pawade TA, Newby DE, Dweck MR. Calcification in Aortic Stenosis: The Skeleton Key. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(5):561-577. doi:10.1016/j.jacc.2015.05.066
46. New SE, Aikawa E. Molecular imaging insights into early inflammatory stages of arterial and aortic valve calcification. Circ Res. 2011;108(11):1381-1391. doi:10.1161/CIRCRESAHA.110.231530.
47. Conte M, Petraglia L, Campana P, et al. The role of inflammation and metabolic risk factors in the pathogenesis of calcific aortic valve stenosis. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(7):1765-1770. doi:10.1007/s40520-020-01681-2
48. Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis--from patients at risk to severe valve obstruction. N Engl J Med. 2014;371(8):744-756. doi:10.1056/NEJMra1313875
49. Park SJ, Enriquez-Sarano M, Chang SA, et al. Hemodynamic patterns for symptomatic presentations of severe aortic stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(2):137-146. doi:10.1016/j.jcmg.2012.10.013

50. Carabello BA, Paulus WJ. Aortic stenosis. *Lancet*. 2009;373(9667):956-966. doi:10.1016/S0140-6736(09)60211-7
51. Damluji AA, Bernacki G, Afilalo J, et al. TAVR in Older Adults: Moving Toward a Comprehensive Geriatric Assessment and Away From Chronological Age: *JACC* Family Series. *JACC Adv*. 2024;3(4):100877. doi:10.1016/j.jacadv.2024.100877
52. Munt B, Legget ME, Kraft CD, Miyake-Hull CY, Fujioka M, Otto CM. Physical examination in valvular aortic stenosis: correlation with stenosis severity and prediction of clinical outcome. *Am Heart J*. 1999;137(2):298-306. doi:10.1053/hj.1999.v137.95496
53. Gardezi SKM, Myerson SG, Chambers J, et al. Cardiac auscultation poorly predicts the presence of valvular heart disease in asymptomatic primary care patients. *Heart*. 2018;104(22):1832-1835. doi:10.1136/heartjnl-2018-313082
54. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice [published correction appears in J Am Soc Echocardiogr. 2009 May;22(5):442] [published correction appears in J Am Soc Echocardiogr. 2023 Apr;36(4):445. doi: 10.1016/j.echo.2023.02.005.]. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(1):1-102. doi:10.1016/j.echo.2008.11.029
55. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2017;30(4):372-392. doi:10.1016/j.echo.2017.02.009
56. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [published correction appears in Circulation. 2021 Feb 2;143(5):e229. doi: 10.1161/CIR.0000000000000955
57. Mengi S, Januzzi JL Jr, Cavalcante JL, et al. Aortic Stenosis, Heart Failure, and Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*. 2024;9(12):1159-1168. doi:10.1001/jamacardio.2024.3486
58. Dobner S, Pilgrim T, Hagemeyer D, et al. Amyloid Transthyretin Cardiomyopathy in Elderly Patients With Aortic Stenosis Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation. *J Am Heart Assoc*. 2023;12(16):e030271. doi:10.1161/JAHA.123.030271

59. Ali N, Faour A, Rawlins J, et al. 'Valve for Life': tackling the deficit in transcatheter treatment of heart valve disease in the UK. *Open Heart*. 2021;8(1):e001547. doi:10.1136/openhrt-2020-001547
60. Généreux P, Sharma RP, Cubeddu RJ, et al. The Mortality Burden of Untreated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(22):2101-2109. doi:10.1016/j.jacc.2023.09.796
61. 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(24):3006-3008. doi:10.1161/01.cir.0000047200.36165.b8
62. Cribier A, Eltchaninoff H, Tron C, et al. Early experience with percutaneous transcatheter implantation of heart valve prosthesis for the treatment of end-stage inoperable patients with calcific aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(4):698-703. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.026
63. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation*. 1968;38(1 Suppl):61-67. doi:10.1161/01.cir.38.1s5.v-61
64. Braunwald E. Aortic Stenosis: A 6-Decade Odyssey. J Am Coll Cardiol. 2023;82(22):2110-2112. doi:10.1016/j.jacc.2023.10.001
65. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010;363(17):1597-1607. doi:10.1056/NEJMoa1008232
66. UK TAVI Trial Investigators, Toff WD, Hildick-Smith D, et al. Effect of Transcatheter Aortic Valve Implantation vs Surgical Aortic Valve Replacement on All-Cause Mortality in Patients With Aortic Stenosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022;327(19):1875-1887. doi:10.1001/jama.2022.5776
67. Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation*. 2010;121(1):151-156. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.894170
68. Asgar AW, Ouzounian M, Adams C, et al. 2019 Canadian Cardiovascular Society Position Statement for Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Can J Cardiol*. 2019;35(11):1437-1448. doi:10.1016/j.cjca.2019.08.011
69. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [published correction appears in Eur Heart J. 2022 Jun 1;43(21):2022. doi: 10.1093/eurheartj/ehac051]. *Eur Heart J*. 2022;43(7):561-632. doi:10.1093/eurheartj/ehab395
70. Généreux P, Stone GW, O'Gara PT, et al. Natural History, Diagnostic Approaches, and Therapeutic Strategies for Patients With Asymptomatic Severe

Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(19):2263-2288. doi:10.1016/j.jacc.2016.02.057

71. Johansson M, Nozohoor S, Zindovic I, Nilsson J, Kimblad PO, Sjögren J. Prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: a comparison of logistic EuroSCORE, STS score, and EuroSCORE II. *J Heart Valve Dis*. 2014;23(5):567-574.
72. Nashef SA, Roques F, Sharples LD, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(4):734-745. doi:10.1093/ejcts/ezs043
73. Pulignano G, Gulizia MM, Baldasseroni S, et al. ANMCO/SIC/SICI-GISE/SICCH Executive Summary of Consensus Document on Risk Stratification in elderly patients with aortic stenosis before surgery or transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J Suppl*. 2017;19(Suppl D):D354-D369. doi:10.1093/eurheartj/sux012
74. Debonnaire P, Fusini L, Wolterbeek R, et al. Value of the "TAVI2-SCORe" versus surgical risk scores for prediction of one year mortality in 511 patients who underwent transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol*. 2015;115(2):234-242. doi:10.1016/j.amjcard.2014.10.029
75. Skaar E, Eide LSP, Norekvål TM, et al. A novel geriatric assessment frailty score predicts 2-year mortality after transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes*. 2019;5(2):153-160. doi:10.1093/ehjqcco/qcy044
76. Dubois C, Coosemans M, Rega F, et al. Prospective evaluation of clinical outcomes in all-comer high-risk patients with aortic valve stenosis undergoing medical treatment, transcatheter or surgical aortic valve implantation following heart team assessment. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013;17(3):492-500. doi:10.1093/icvts/ivt228
77. Freixa X, Jurado-Román A, Cid B, Cruz-González I; ACI-SEC. Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 31st official report of the Interventional Cardiology Association of the Spanish Society of Cardiology (1990-2021). *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2022;75(12):1040-1049. doi:10.1016/j.rec.2022.10.002
78. Burzotta F, Graziani F, Trani C, et al. Clinical Impact of Heart Team Decisions for Patients With Complex Valvular Heart Disease: A Large, Single-Center Experience. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(11):e024404. doi:10.1161/JAHA.121.024404
79. Niebauer J, Bäck C, Bischoff-Ferrari HA, et al. Preinterventional frailty assessment in patients scheduled for cardiac surgery or transcatheter aortic valve implantation: a consensus statement of the European Association for Cardio-

Thoracic Surgery (EACTS) and the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Prev Cardiol*. 2024;31(2):146-181. doi:10.1093/eurjpc/zwad304

80. 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(6):689-700. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.024

81. Piankova P, Afilalo J. Prevalence and Prognostic Implications of Frailty in Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Cardiol Clin*. 2020;38(1):75-87. doi:10.1016/j.ccl.2019.09.011

82. Bell SP, Orr NM, Dodson JA, et al. What to Expect From the Evolving Field of Geriatric Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(11):1286-1299. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.048

83. Gutiérrez J, Avanzas P, Solla P, Díaz R, Solano JJ, Morís C. Comprehensive geriatric assessment in older patients with severe aortic stenosis: usefulness in detecting problems and planning interventions. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(4):336-338. doi:10.1016/j.rec.2019.09.026

84. Ungar A, Schoenenberger A, Maggi S, Martinez-Selles M, Michel J-P. The value of comprehensive geriatric assessment in elderly patients with severe aortic stenosis: a position statement of the European Union Geriatric Medicine Society (EUGMS). Eur Geriatr Med. 2015;6(3):271-273. doi:10.1016/j.eurger.2014.12.011.

85. Rubenstein LZ. Geriatric assessment: an overview of its impacts. *Clin Geriatr Med*. 1987;3(1):1-15.

86. Reuben DB, Solomon DH. Assessment in geriatrics. Of caveats and names. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37(6):570-572. doi:10.1111/j.1532-5415.1989.tb05691.x

87. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: geriatric assessment methods for clinical decision-making. *J Am Geriatr Soc*. 1988;36(4):342-347. doi:10.1111/j.1532-5415.1988.tb02362.x

88. Rubenstein LZ, Stuck AE, Siu AL, Wieland D. Impacts of geriatric evaluation and management programs on defined outcomes: overview of the evidence. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(9 Pt 2):8S-18S. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb05927.x

89. Baztán JJ, Suárez-García FM, López-Arrieta J, Rodríguez-Mañas L, Rodríguez-Artalejo F. Effectiveness of acute geriatric units on functional decline, living at home, and case fatality among older patients admitted to hospital for acute medical disorders: meta-analysis. *BMJ*. 2009;338:b50. Published 2009 Jan 22. doi:10.1136/bmj.b50

90. Rodríguez Mañas L, Solano Jaurrieta JJ. *Bases de la atención sanitaria al anciano.* Sociedad de Medicina Geriátrica (SEMEG); 2001.

91. Fried LP, Storer DJ, King DE, Lodder F. Diagnosis of illness presentation in the elderly. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):117-123. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01612.x

92. Marengoni A, Angleman S, Melis R, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011;10(4):430-439. doi:10.1016/j.arr.2011.03.003

93. Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, et al. Assessing and measuring chronic multimorbidity in the older population: A proposal for its operationalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(10):1417-1423. doi:10.1093/gerona/glw233.

94. Jain V, Kalra A, Panhwar MS, et al. Outcomes of transcatheter aortic valve replacement in patients with cognitive dysfunction. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(5):1363-1369. doi:10.1111/jgs.17048

95. Drudi LM, Ades M, Turkdogan S, et al. Association of Depression With Mortality in Older Adults Undergoing Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*. 2018;3(3):191-197. doi:10.1001/jamacardio.2017.5064

96. Goldfarb M, Lauck S, Webb JG, et al. Malnutrition and Mortality in Frail and Non-Frail Older Adults Undergoing Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2018;138(20):2202-2211. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033887

97. Barnard J, Grant SW, Hickey GL, Bridgewater B. Is social deprivation an independent predictor of outcomes following cardiac surgery? An analysis of 240,221 patients from a national registry. *BMJ Open*. 2015;5(6):e008287. Published 2015 Jun 29. doi:10.1136/bmjopen-2015-008287

98. Oyanguren J, Latorre García PM, Torcal Laguna J, et al. Effectiveness and Factors Determining the Success of Management Programs for Patients With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(10):900-914. doi:10.1016/j.rec.2016.05.012

99. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. Lancet. 1993;342(8878):1032-1036. doi:10.1016/0140-6736(93)92884-v

100. Cesari M. Frailty and Aging. J Frailty Aging. 2012;1(1):3-6. doi:10.14283/jfa.2012.1

101. Rodríguez Mañas L, García-Sánchez I, Hendry A, et al. Key Messages for a Frailty Prevention and Management Policy in Europe from the ADVANTAGE JOINT ACTION Consortium. *J Nutr Health Aging*. 2018;22(8):892-897. doi:10.1007/s12603-018-1064-y

102. Goldfarb M, Afilalo J. Cardiac Rehabilitation: Are We Missing an Important Means to Defrail and Reverse Adverse Consequences of Aging?. *Can J Cardiol*. 2020;36(4):457-458. doi:10.1016/j.cjca.2019.11.037

103. Walston J, Bandeen-Roche K, Buta B, et al. Moving Frailty Toward Clinical Practice: NIA Intramural Frailty Science Symposium Summary. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(8):1559-1564. doi:10.1111/jgs.15928

104. Martin FC, Ranhoff AH. Frailty and Sarcopenia. 2020 Aug 21. In: Falaschi P, Marsh D, editors. Orthogeriatrics: The Management of Older Patients with Fragility Fractures [Internet]. 2nd edition. Cham (CH): Springer; 2021. Chapter 4. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565582/doi: 10.1007/978-3-030-48126-1_4

105. Uchitomi R, Oyabu M, Kamei Y. Vitamin D and Sarcopenia: Potential of Vitamin D Supplementation in Sarcopenia Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2020;12(10):3189. Published 2020 Oct 19. doi:10.3390/nu12103189

106. Vellas B, Cesari M, Li J, Rodríguez Mañas L, Castro Rodríguez M, eds. *El Libro Blanco de la Fragilidad.* Madrid: IAAG, SEMEG; 2015.

107. Landi F, Calvani R, Cesari M, et al. Sarcopenia as the Biological Substrate of Physical Frailty. *Clin Geriatr Med*. 2015;31(3):367-374. doi:10.1016/j.cger.2015.04.005

108. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia [published correction appears in Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2590. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31465-5]. *Lancet*. 2019;393(10191):2636-2646. doi:10.1016/S0140-6736(19)31138-9

109. Mamane S, Mullie L, Lok Ok Choo W, et al. Sarcopenia in Older Adults Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(25):3178-3180. doi:10.1016/j.jacc.2019.10.030

110. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: a simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):531-532. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.018

111. Ida S, Kaneko R, Murata K. SARC-F for Screening of Sarcopenia Among Older Adults: A Meta-analysis of Screening Test Accuracy. *J Am Med Dir Assoc*. 2018;19(8):685-689. doi:10.1016/j.jamda.2018.04.001

112. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis [published correction appears in Age Ageing. 2019 Jul 1;48(4):601. doi: 10.1093/ageing/afz046]. *Age Ageing*. 2019;48(1):16-31. doi:10.1093/ageing/afy169

113. Fielding RA, Vellas B, Evans WJ, et al. Sarcopenia: an undiagnosed condition in older adults. Current consensus definition: prevalence, etiology, and

consequences. International working group on sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2011;12(4):249-256. doi:10.1016/j.jamda.2011.01.003

114. Perkisas S, Bastijns S, Baudry S, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: 2020 SARCUS update. *Eur Geriatr Med*. 2021;12(1):45-59. doi:10.1007/s41999-020-00433-9

115. Binkley N, Buehring B. Beyond FRAX: it's time to consider "sarco-osteopenia". J Clin Densitom. 2009;12(4):413-416. doi:10.1016/j.jocd.2009.06.004

116. Drey M, Sieber CC, Bertsch T, Bauer JM, Schmidmaier R; FiAT intervention group. Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(5):895-899. doi:10.1007/s40520-015-0494-1

117. Kirk B, Zanker J, Duque G. Osteosarcopenia: epidemiology, diagnosis, and treatment-facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2020;11(3):609-618. doi:10.1002/jcsm.12567

118. He C, He W, Hou J, et al. Bone and Muscle Crosstalk in Aging. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:585644. Published 2020 Dec 10. doi:10.3389/fcell.2020.585644

119. de Gonzalo-Calvo D, Neitzert K, Fernández M, et al. Differential inflammatory responses in aging and disease: TNF-alpha and IL-6 as possible biomarkers. Free Radic Biol Med. 2010;49(5):733-737. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.05.019

120. Marzetti E, Calvani R, Cesari M, et al. Mitochondrial dysfunction and sarcopenia of aging: from signaling pathways to clinical trials. Int J Biochem Cell Biol. 2013;45(10):2288-2301. doi:10.1016/j.biocel.2013.06.024

121. Liang Z, Zhang T, Liu H, et al. Inflammaging: The ground for sarcopenia?. *Exp Gerontol*. 2022;168:111931. doi:10.1016/j.exger.2022.111931

122. Bano G, Trevisan C, Carraro S, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017;96:10-15. doi:10.1016/j.maturitas.2016.11.006

123. Antuña E, Cachán-Vega C, Bermejo-Millo JC, et al. Inflammaging: Implications in Sarcopenia. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15039. Published 2022 Nov 30. doi:10.3390/ijms232315039

124. Sepúlveda-Loyola W, Phu S, Bani Hassan E, et al. The Joint Occurrence of Osteoporosis and Sarcopenia (Osteosarcopenia): Definitions and Characteristics. *J Am Med Dir Assoc*. 2020;21(2):220-225. doi:10.1016/j.jamda.2019.09.005

125. Wang CH, Wu SB, Wu YT, Wei YH. Oxidative stress response elicited by mitochondrial dysfunction: implication in the pathophysiology of aging. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2013;238(5):450-460. doi:10.1177/1535370213493069

126. Vakifahmetoglu-Norberg H, Ouchida AT, Norberg E. The role of mitochondria in metabolism and cell death. Biochem Biophys Res Commun. 2017;482(3):426-431. doi:10.1016/j.bbrc.2016.11.088

127. Sohal RS, Orr WC. The redox stress hypothesis of aging. Free Radic Biol Med. 2012;52(3):539-555. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2011.10.445.

128. Kirkland JL, Tchkonia T. Cellular Senescence: A Translational Perspective. *EBioMedicine*. 2017;21:21-28. doi:10.1016/j.ebiom.2017.04.013

129. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2014;69(Suppl 1):S4-S9. doi:10.1093/gerona/glu057.

130. Solano Jaurrieta JJ. Síndrome metabólico y envejecimiento. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2009;44(6):335-341. doi:10.1016/j.regg.2009.09.001.

131. Rodriguez-Mañas L, Fried LP. Frailty in the clinical scenario. *Lancet*. 2015;385(9968):e7-e9. doi:10.1016/S0140-6736(14)61595-6

132. Nguyen DD, Arnold SV. Impact of frailty on disease-specific health status in cardiovascular disease. *Heart*. 2023;109(13):977-983. Published 2023 Jun 14. doi:10.1136/heartjnl-2022-321631

133. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Adv Immunol*. 1993;54:1-78. doi:10.1016/s0065-2776(08)60532-5

134. Hu B, Yang XR, Xu Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2014;20(23):6212-6222. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-0442

135. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Mentz RJ, et al. The Additive Prognostic Value of Serial Plasma Interleukin-6 Levels over Changes in Brain Natriuretic Peptide in Patients with Acute Heart Failure. J Card Fail. 2021;27(7):808-811. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.008

136. Wang Z, Qin Z, Yuan R, et al. Systemic immune-inflammation index as a prognostic marker for advanced chronic heart failure with renal dysfunction [published online ahead of print, 2022 Oct 31]. ESC Heart Fail. 2022;10.1002/ehf2.14217. doi:10.1002/ehf2.14217

137. Junco-Vicente A, Solache-Berrocal G, Del Río-García Á, et al. IL6 gene polymorphism association with calcific aortic valve stenosis and influence on serum levels of interleukin-6. Front Cardiovasc Med. 2022;9:989539. Published 2022 Oct 20. doi:10.3389/fcvm.2022.989539

138. Tajar A, Lee DM, Pye SR, et al. The association of frailty with serum 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone levels in older European men. Age Ageing. 2013;42(3):352-359. doi:10.1093/ageing/afs162

139. Pawade TA, Doris MK, Bing R, et al. Effect of Denosumab or Alendronic Acid on the Progression of Aortic Stenosis: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. Circulation. 2021;143(25):2418-2427. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.053708

140. Díez JJ. El sistema endocrino de la vitamina D: fisiología e implicaciones clínicas. Rev Esp Cardiol Supl. 2022;22(Extra 3):1-7. doi:10.1016/S1131-3587(22)00005-X.

141. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. En: UpToDate, Sellmeyer DE (ed.), UpToDate, Waltham, MA. Consultado el 15 de enero de 2025.

142. Holick MF. Vitamin D: A millenium perspective. *J Cell Biochem*. 2003;88(2):296-307. doi:10.1002/jcb.10338

143. Reichrath J, Zouboulis CC, Vogt T, Holick MF. Targeting the vitamin D endocrine system (VDES) for the management of inflammatory and malignant skin diseases: An historical view and outlook. *Rev Endocr Metab Disord*. 2016;17(3):405-417. doi:10.1007/s11154-016-9353-4

144. Christakos S, Ajibade DV, Dhawan P, Fechner AJ, Mady LJ. Vitamin D: metabolism. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010;39(2):243-253. doi:10.1016/j.ecl.2010.02.002

145. Walker MD, Shane E. Hypercalcemia: A Review. *JAMA*. 2022;328(16):1624-1636. doi:10.1001/jama.2022.18331

146. Sai AJ, Walters RW, Fang X, Gallagher JC. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone, and bone health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(3):E436-E446. doi:10.1210/jc.2010-1886

147. Saliba W, Barnett O, Rennert HS, Lavi I, Rennert G. The relationship between serum 25(OH)D and parathyroid hormone levels. *Am J Med*. 2011;124(12):1165-1170. doi:10.1016/j.amjmed.2011.07.009

148. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. J Am Soc Nephrol. 2011;22(2):216-224. doi:10.1681/ASN.2010020186

149. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007;357(3):266-281. doi:10.1056/NEJMra070553

150. Solla-Suárez P, Avanzas P, Pascual I, et al. Frailty Assessment in a Cohort of Elderly Patients with Severe Symptomatic Aortic Stenosis: Insights from the FRailty Evaluation in Severe Aortic Stenosis (FRESAS) Registry. *J Clin Med*. 2021;10(11):2345. Published 2021 May 27. doi:10.3390/jcm10112345

151. Solla-Suárez P, Avanzas P, Fernández-Fernández M, et al. Functional continuum: independent predictor of one-year mortality and key decision-making element in older adults with severe aortic stenosis amenable to aortic valve

replacement. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(2):323-331. doi:10.1007/s40520-022-02300-y

152. Solla-Suarez P, Arif SG, Ahmad F, et al. Osteosarcopenia and Mortality in Older Adults Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol*. 2024;9(7):611-618. doi:10.1001/jamacardio.2024.0911

153. Solla-Suarez P, Avanzas P, Encuentra-Sopena M, et al. Prognostic impact of muscle ultrasound-guided diagnosis of sarcopenia in older adults with severe aortic stenosis [published correction appears in Eur Geriatr Med. 2025 Feb;16(1):391-392. doi: 10.1007/s41999-024-01120-9.]. *Eur Geriatr Med*. 2024;15(6):1645-1656. doi:10.1007/s41999-024-01042-6

154. Solla-Suarez P, Encuentra-Sopena M, Almendárez M, et al. Frailty in Older Adults with Severe Aortic Stenosis: The Role of Systemic Inflammation and Calcium Homeostasis. *J Clin Med*. 2025;14(2):334. Published 2025 Jan 8. doi:10.3390/jcm14020334

155. Cesari M, Marzetti E, Thiem U, et al. The geriatric management of frailty as paradigm of "The end of the disease era". *Eur J Intern Med*. 2016;31:11-14. doi:10.1016/j.ejim.2016.03.005

156. González-Montalvo JI, Ramírez-Martín R, Menéndez Colino R, et al. Geriatría transversal. Un reto asistencial para el siglo xxi [Cross-speciality geriatrics: A health-care challenge for the 21st century]. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2020;55(2):84-97. doi:10.1016/j.regg.2019.10.011

157. Damluji AA, Nanna MG, Rymer J, et al. Chronological vs Biological Age in Interventional Cardiology: A Comprehensive Approach to Care for Older Adults: JACC Family Series. JACC Cardiovasc Interv. 2024;17(8):961-978. doi:10.1016/j.jcin.2024.01.284

158. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Martínez-Reig M, Alfonso-Silguero SA, Rodríguez-Mañas L. Age, frailty, disability, institutionalization, multimorbidity or comorbidity. Which are the main targets in older adults?. J Nutr Health Aging. 2014;18(6):622-627. doi:10.1007/s12603-014-0033-3

159. Adams HSL, Ashokkumar S, Newcomb A, MacIsaac AI, Whitbourn RJ, Palmer S. Contemporary review of severe aortic stenosis. Intern Med J. 2019;49(3):297-305. doi:10.1111/imj.14071

160. 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;224:125-131. doi:10.1016/j.ijcard.2016.09.020

161. 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(2):264-269. doi:10.1016/j.amjcard.2015.03.061

162. Arnold SV, Afilalo J, Spertus JA, et al. Prediction of Poor Outcome After Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Coll Cardiol. 2016;68(17):1868-1877. doi:10.1016/j.jacc.2016.07.762

163. Huded CP, Huded JM, Friedman JL, et al. Frailty Status and Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Am J Cardiol. 2016;117(12):1966-1971. doi:10.1016/j.amjcard.2016.03.044

164. Goudzwaard JA, de Ronde-Tillmans MJAG, El Faquir N, et al. The Erasmus Frailty Score is associated with delirium and 1-year mortality after Transcatheter Aortic Valve Implantation in older patients. The TAVI Care & Cure program. Int J Cardiol. 2019;276:48-52. doi:10.1016/j.ijcard.2018.10.093

165. Martínez-Sellés M, Gómez Doblas JJ, Carro Hevia A, et al. Prospective registry of symptomatic severe aortic stenosis in octogenarians: a need for intervention. J Intern Med. 2014;275(6):608-620. doi:10.1111/joim.12174

166. Bureau ML, Liuu E, Christiaens L, et al. Using a multidimensional prognostic index (MPI) based on comprehensive geriatric assessment (CGA) to predict mortality in elderly undergoing transcatheter aortic valve implantation. Int J Cardiol. 2017;236:381-386. doi:10.1016/j.ijcard.2017.02.048

167. 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):1. Published 2018 Jan 4. doi:10.1186/s12872-017-0740-x

168. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. J Gerontol. 1994;49(2):M85-M94. doi:10.1093/geronj/49.2.m85

169. Onder G, Penninx BW, Ferrucci L, Fried LP, Guralnik JM, Pahor M. Measures of physical performance and risk for progressive and catastrophic disability: results from the Women's Health and Aging Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(1):74-79. doi:10.1093/gerona/60.1.74

170. Guralnik JM, Ferrucci L, Pieper CF, et al. Lower extremity function and subsequent disability: consistency across studies, predictive models, and value of gait speed alone compared with the short physical performance battery. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2000;55(4):M221-M231. doi:10.1093/gerona/55.4.m221

171. Ostir GV, Kuo YF, Berges IM, Markides KS, Ottenbacher KJ. Measures of lower body function and risk of mortality over 7 years of follow-up. Am J Epidemiol. 2007;166(5):599-605. doi:10.1093/aje/kwm121
172. Afilalo J, Alexander KP, Mack MJ, et al. Frailty assessment in the cardiovascular care of older adults. J Am Coll Cardiol. 2014;63(8):747-762. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.070
173. Li J, Solus J, Chen Q, et al. Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation. Heart Rhythm. 2010;7(4):438-444. doi:10.1016/j.hrthm.2009.12.009
174. Alcantud Córcoles R, Andrés-Pretel F, Sánchez-Jurado PM, et al. The Functional Continuum Scale in Relation to Hospitalization Density in Older Adults: The FRADEA Study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2021;76(8):1512-1518. doi:10.1093/gerona/glab004
175. Capoulade R, Clavel MA, Le Ven F, et al. Impact of left ventricular remodelling patterns on outcomes in patients with aortic stenosis. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2017;18(12):1378-1387. doi:10.1093/ehjci/jew288
176. Thourani VH, Sarin EL, Keeling WB, et al. Long-term survival for patients with preoperative renal failure undergoing bioprosthetic or mechanical valve replacement. Ann Thorac Surg. 2011;91(4):1127-1134. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.12.056
177. Yamamoto M, Hayashida K, Mouillet G, et al. Prognostic value of chronic kidney disease after transcatheter aortic valve implantation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(10):869-877. doi:10.1016/j.jacc.2013.04.057
178. Feldman DR, Romashko MD, Koethe B, et al. Comorbidity Burden and Adverse Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. J Am Heart Assoc. 2021;10(10):e018978. doi:10.1161/JAHA.120.018978
179. Doi S, Ashikaga K, Kida K, et al. Prognostic value of Mini Nutritional Assessment-Short Form with aortic valve stenosis following transcatheter aortic valve implantation. ESC Heart Fail. 2020;7(6):4024-4031. doi:10.1002/ehf2.13007
180. Yanagisawa R, Tanaka M, Yashima F, et al. Frequency and Consequences of Cognitive Impairment in Patients Underwent Transcatheter Aortic Valve Implantation. Am J Cardiol. 2018;122(5):844-850. doi:10.1016/j.amjcard.2018.05.026
181. Luan BM, Erfe JM, Brovman EY, et al. Postoperative Outcomes in SAVR/TAVR Patients With Cognitive Impairment: A Systematic Review. Semin Thorac Cardiovasc Surg. 2019;31(3):370-380. doi:10.1053/j.semtcvs.2018.11.017

182. Ghezzi ES, Ross TJ, Davis D, et al. Meta-Analysis of Prevalence and Risk Factors for Cognitive Decline and Improvement After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Am J Cardiol. 2020;127:105-112. doi:10.1016/j.amjcard.2020.04.023

183. Solla P, Díaz R, Herrera J, et al. Deterioro cognitivo en el paciente mayor con estenosis aórtica grave sintomática. Toma de decisiones terapéuticas e impacto sobre la mortalidad al año [Cognitive impairment in the elderly patient with symptomatic severe aortic stenosis. Therapeutic decisions and impact on one-year mortality]. *Rev Neurol*. 2023;76(4):127-135. doi:10.33588/rn.7604.2022300

184. Kim DH, Afilalo J, Shi SM, et al. Evaluation of Changes in Functional Status in the Year After Aortic Valve Replacement. JAMA Intern Med. 2019;179(3):383-391. doi:10.1001/jamainternmed.2018.6738

185. Arnold SV, Zhao Y, Leon MB, et al. Impact of Frailty and Prefrailty on Outcomes of Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. Circ Cardiovasc Interv. 2022;15(1):e011375. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.121.011375

186. Lauck SB, Baron SJ, Irish W, et al. Temporal Changes in Mortality After Transcatheter and Surgical Aortic Valve Replacement: Retrospective Analysis of US Medicare Patients (2012-2019). J Am Heart Assoc. 2021;10(20):e021748. doi:10.1161/JAHA.120.021748

187. Sharma T, Krishnan AM, Lahoud R, Polomsky M, Dauerman HL. National Trends in TAVR and SAVR for Patients With Severe Isolated Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(21):2054-2056. doi:10.1016/j.jacc.2022.08.787

188. Arnold SV, Spertus JA, Vemulapalli S, et al. Quality-of-Life Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement in an Unselected Population: A Report From the STS/ACC Transcatheter Valve Therapy Registry. *JAMA Cardiol*. 2017;2(4):409-416. doi:10.1001/jamacardio.2016.5302

189. Burrage M, Moore P, Cole C, et al. Transcatheter Aortic Valve Replacement is Associated with Comparable Clinical Outcomes to Open Aortic Valve Surgery but with a Reduced Length of In-Patient Hospital Stay: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials. Heart Lung Circ. 2017;26(3):285-295. doi:10.1016/j.hlc.2016.07.011

190. Gouda P, Paterson C, Meyer S, et al. Effects of Transcatheter Aortic Valve Implantation on Frailty and Quality of Life. CJC Open. 2020;2(3):79-84. Published 2020 Jan 31. doi:10.1016/j.cjco.2019.12.006

191. Lee JS, Auyeung TW, Leung J, et al. Transitions in frailty states among community-living older adults and their associated factors. J Am Med Dir Assoc. 2014;15(4):281-286. doi:10.1016/j.jamda.2013.12.002

192. Hoogendijk EO, Afilalo J, Ensrud KE, Kowal P, Onder G, Fried LP. Frailty: implications for clinical practice and public health. Lancet. 2019;394(10206):1365-1375. doi:10.1016/S0140-6736(19)31786-6

193. Eichler S, Salzwedel A, Reibis R, et al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: Predictors of functional and psychocognitive recovery. Eur J Prev Cardiol. 2017;24(3):257-264. doi:10.1177/2047487316679527

194. Ijaz N, Buta B, Xue QL, et al. Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022;79(5):482-503. doi:10.1016/j.jacc.2021.11.029

195. Rogers T, Alraies MC, Moussa Pacha H, et al. Clinical Frailty as an Outcome Predictor After Transcatheter Aortic Valve Implantation. Am J Cardiol. 2018;121(7):850-855. doi:10.1016/j.amjcard.2017.12.035

196. Rodés-Cabau J, Webb JG, Cheung A, et al. Transcatheter aortic valve implantation for the treatment of severe symptomatic aortic stenosis in patients at very high or prohibitive surgical risk: acute and late outcomes of the multicenter Canadian experience. J Am Coll Cardiol. 2010;55(11):1080-1090. doi:10.1016/j.jacc.2009.12.014

197. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis [published correction appears in N Engl J Med. 2012 Aug 30;367(9):881]. N Engl J Med. 2012;366(18):1696-1704. doi:10.1056/NEJMoa1202277

198. Yoshijima N, Saito T, Inohara T, et al. Predictors and clinical outcomes of poor symptomatic improvement after transcatheter aortic valve replacement. Open Heart. 2021;8(2):e001742. doi:10.1136/openhrt-2021-001742

199. Lindman BR, Alexander KP, O'Gara PT, el al. Futility, benefit, and transcatheter aortic valve replacement. JACC Cardiovasc Interv. 2014;7(7):707-716. doi:10.1016/j.jcin.2014.01.167

200. Hirschfeld HP, Kinsella R, Duque G. Osteosarcopenia: where bone, muscle, and fat collide. *Osteoporos Int*. 2017;28(10):2781-2790. doi:10.1007/s00198-017-4151-8

201. Nielsen BR, Abdulla J, Andersen HE, Schwarz P, Suetta C. Sarcopenia and osteoporosis in older people: a systematic review and meta-analysis. Eur Geriatr Med. 2018;9(4):419-434. doi:10.1007/s41999-018-0079-6

202. Anand A, Harley C, Visvanathan A, et al. The relationship between preoperative frailty and outcomes following transcatheter aortic valve implantation: a systematic

review and meta-analysis. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2017;3(2):123-132. doi:10.1093/ehjqcco/qcw030

203. Yang YW, Pan P, Xia X, Zhou YW, Ge ML. Prognostic value of sarcopenia in older adults with transcatheter aortic valve implantation: A systematic review and meta-analysis. Arch Gerontol Geriatr. 2023;115:105125. doi:10.1016/j.archger.2023.105125

204. Bertschi D, Kiss CM, Schoenenberger AW, Stuck AE, Kressig RW. Sarcopenia in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI): A Systematic Review of the Literature. J Nutr Health Aging. 2021;25(1):64-70. doi:10.1007/s12603-020-1448-7

205. Foldyna B, Troschel FM, Addison D, et al. Computed tomography-based fat and muscle characteristics are associated with mortality after transcatheter aortic valve replacement. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2018;12(3):223-228. doi:10.1016/j.jcct.2018.03.007

206. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2010;39(4):412-423. doi:10.1093/ageing/afq034

207. Schaap LA, Koster A, Visser M. Adiposity, muscle mass, and muscle strength in relation to functional decline in older persons. Epidemiol Rev. 2013;35:51-65. doi:10.1093/epirev/mxs006

208. Schaap LA, van Schoor NM, Lips P, Visser M. Associations of Sarcopenia Definitions, and Their Components, With the Incidence of Recurrent Falling and Fractures: The Longitudinal Aging Study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(9):1199-1204. doi:10.1093/gerona/glx245

209. Curtis E, Litwic A, Cooper C, Dennison E. Determinants of Muscle and Bone Aging. *J Cell Physiol*. 2015;230(11):2618-2625. doi:10.1002/jcp.25001

210. Hong AR, Kim SW. Effects of Resistance Exercise on Bone Health. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018;33(4):435-444. doi:10.3803/EnM.2018.33.4.435

211. Bonewald L. Use it or lose it to age: A review of bone and muscle communication. *Bone*. 2019;120:212-218. doi:10.1016/j.bone.2018.11.002

212. Graffy PM, Lee SJ, Ziemlewicz TJ, Pickhardt PJ. Prevalence of Vertebral Compression Fractures on Routine CT Scans According to L1 Trabecular Attenuation: Determining Relevant Thresholds for Opportunistic Osteoporosis Screening. AJR Am J Roentgenol. 2017;209(3):491-496. doi:10.2214/AJR.17.17853

213. Pickhardt PJ, Pooler BD, Lauder T, del Rio AM, Bruce RJ, Binkley N. Opportunistic screening for osteoporosis using abdominal computed tomography scans obtained for other indications. Ann Intern Med. 2013;158(8):588-595. doi:10.7326/0003-4819-158-8-201304160-00003

214. Kim YW, Kim JH, Yoon SH, et al. Vertebral bone attenuation on low-dose chest CT: quantitative volumetric analysis for bone fragility assessment. Osteoporos Int. 2017;28(1):329-338. doi:10.1007/s00198-016-3724-2

215. Patel N, Dahl K, O'Rourke R, et al. Vertebral CT attenuation outperforms standard clinical fracture risk prediction tools in detecting osteoporotic disease in lung cancer screening participants. Br J Radiol. 2023;96(1151):20220992. doi:10.1259/bjr.20220992

216. Li YL, Wong KH, Law MW, et al. Opportunistic screening for osteoporosis in abdominal computed tomography for Chinese population. Arch Osteoporos. 2018;13(1):76. Published 2018 Jul 9. doi:10.1007/s11657-018-0492-y

217. Berger-Groch J, Thiesen DM, Ntalos D, Hennes F, Hartel MJ. Assessment of bone quality at the lumbar and sacral spine using CT scans: a retrospective feasibility study in 50 comparing CT and DXA data. Eur Spine J. 2020;29(5):1098-1104. doi:10.1007/s00586-020-06292-z

218. Fatima M, Brennan-Olsen SL, Duque G. Therapeutic approaches to osteosarcopenia: insights for the clinician. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2019;11:1759720X19867009. Published 2019 Aug 7. doi:10.1177/1759720X19867009

219. Afilalo J. Evaluating and Treating Frailty in Cardiac Rehabilitation. Clin Geriatr Med. 2019;35(4):445-457. doi:10.1016/j.cger.2019.07.002

220. Flint KM, Stevens-Lapsley J, Forman DE. Cardiac Rehabilitation in Frail Older Adults With Cardiovascular Disease: A NEW DIAGNOSTIC AND TREATMENT PARADIGM. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2020;40(2):72-78. doi:10.1097/HCR.0000000000000492

221. Atlihan R, Kirk B, Duque G. Non-Pharmacological Interventions in Osteosarcopenia: A Systematic Review. J Nutr Health Aging. 2021;25(1):25-32. doi:10.1007/s12603-020-1537-7

222. Cedeno-Veloz B, López-Dóriga Bonnardeauxa P, Duque G. Osteosarcopenia: una revisión narrativa [Osteosarcopenia: A narrative review]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54(2):103-108. doi:10.1016/j.regg.2018.09.010

223. Saeki C, Kanai T, Ueda K, et al. Osteosarcopenia predicts poor survival in patients with cirrhosis: a retrospective study. *BMC Gastroenterol*. 2023;23(1):196. Published 2023 Jun 5. doi:10.1186/s12876-023-02835-y

224. Mullie L, Afilalo J. CoreSlicer: a web toolkit for analytic morphomics. *BMC Med Imaging*. 2019;19(1):15. Published 2019 Feb 11. doi:10.1186/s12880-019-0316-6

225. De Marco D, Mamane S, Choo W, et al. Muscle Area and Density Assessed by Abdominal Computed Tomography in Healthy Adults: Effect of Normal Aging and Derivation of Reference Values. J Nutr Health Aging. 2022;26(2):243-246. doi:10.1007/s12603-022-1746-3

226. Hekimian G, Boutten A, Flamant M, et al. Progression of aortic valve stenosis is associated with bone remodelling and secondary hyperparathyroidism in elderly patients--the COFRASA study. Eur Heart J. 2013;34(25):1915-1922. doi:10.1093/eurheartj/ehs450

227. Carrai P, Camarri S, Pondrelli CR, Gonnelli S, Caffarelli C. Calcification of Cardiac Valves in Metabolic Bone Disease: An Updated Review of Clinical Studies. Clin Interv Aging. 2020;15:1085-1095. Published 2020 Jul 9. doi:10.2147/CIA.S244063

228. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J*. 1999;20(9):683-693. doi:10.1053/euhj.1998.1446

229. Kirk B, Feehan J, Lombardi G, Duque G. Muscle, Bone, and Fat Crosstalk: the Biological Role of Myokines, Osteokines, and Adipokines. Curr Osteoporos Rep. 2020;18(4):388-400. doi:10.1007/s11914-020-00599-y

230. Loncar G, Fülster S, von Haehling S, Popovic V. Metabolism and the heart: an overview of muscle, fat, and bone metabolism in heart failure. Int J Cardiol. 2013;162(2):77-85. doi:10.1016/j.ijcard.2011.09.079

231. Jang S, Graffy PM, Ziemlewicz TJ, Lee SJ, Summers RM, Pickhardt PJ. Opportunistic Osteoporosis Screening at Routine Abdominal and Thoracic CT: Normative L1 Trabecular Attenuation Values in More than 20 000 Adults. Radiology. 2019;291(2):360-367. doi:10.1148/radiol.2019181648

232. Pickhardt PJ, Lee LJ, del Rio AM, et al. Simultaneous screening for osteoporosis at CT colonography: bone mineral density assessment using MDCT attenuation techniques compared with the DXA reference standard. J Bone Miner Res. 2011;26(9):2194-2203. doi:10.1002/jbmr.428

233. Cacciatore S, Duque G, Marzetti E. Osteosarcopenic obesity: a triple threat for older adults?. Eur Geriatr Med. 2023;14(6):1191-1193. doi:10.1007/s41999-023-00857-z

234. Cooper C, Fielding R, Visser M, et al. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(3):201-210. doi:10.1007/s00223-013-9757-z

235. Perkisas S, Baudry S, Bauer J, et al. Application of ultrasound for muscle assessment in sarcopenia: towards standardized measurements. *Eur Geriatr Med*. 2018;9(6):739-757. doi:10.1007/s41999-018-0104-9

236. Ticinesi A, Meschi T, Narici MV, Lauretani F, Maggio M. Muscle Ultrasound and Sarcopenia in Older Individuals: A Clinical Perspective. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18(4):290-300. doi:10.1016/j.jamda.2016.11.013

237. López Jiménez E, Neira Álvarez M, Ramírez Martín R, et al. "SARCOPENIA MEASURED BY ULTRASOUND IN HOSPITALIZED OLDER ADULTS" (ECOSARC): multi-centre, prospective observational study protocol. BMC Geriatr. 2023;23(1):163. Published 2023 Mar 22. doi:10.1186/s12877-023-03891-5

238. Kawai H, Kera T, Hirayama R, et al. Morphological and qualitative characteristics of the quadriceps muscle of community-dwelling older adults based on ultrasound imaging: classification using latent class analysis. Aging Clin Exp Res. 2018;30(4):283-291. doi:10.1007/s40520-017-0781-0

239. Minetto MA, Caresio C, Menapace T, et al. Ultrasound-Based Detection of Low Muscle Mass for Diagnosis of Sarcopenia in Older Adults. PM R. 2016;8(5):453-462. doi:10.1016/j.pmrj.2015.09.014

240. Rosenberg IH. Sarcopenia: origins and clinical relevance. *J Nutr*. 1997;127(5 Suppl):990S-991S. doi:10.1093/jn/127.5.990S

241. Hughes VA, Frontera WR, Wood M, et al. Longitudinal muscle strength changes in older adults: influence of muscle mass, physical activity, and health. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(5):B209-B217. doi:10.1093/gerona/56.5.b209

242. Keller K, Engelhardt M. Strength and muscle mass loss with aging process. Age and strength loss. Muscles Ligaments Tendons J. 2014;3(4):346-350. Published 2014 Feb 24.

243. Petermann-Rocha F, Balntzi V, Gray SR, et al. Global prevalence of sarcopenia and severe sarcopenia: a systematic review and meta-analysis. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(1):86-99. doi:10.1002/jcsm.12783

244. Soud M, Alahdab F, Ho G, et al. Usefulness of skeletal muscle area detected by computed tomography to predict mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis study. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019;35(6):1141-1147. doi:10.1007/s10554-019-01582-0

245. Luetkens JA, Faron A, Geissler HL, et al. Opportunistic Computed Tomography Imaging for the Assessment of Fatty Muscle Fraction Predicts Outcome in Patients Undergoing Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 2020;141(3):234-236. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042927

246. Elbaz-Greener G, Yarranton B, Qiu F, et al. Association Between Wait Time for Transcatheter Aortic Valve Replacement and Early Postprocedural Outcomes. J Am Heart Assoc. 2019;8(1):e010407. doi:10.1161/JAHA.118.010407

247. Coisne A, Montaigne D, Aghezzaf S, et al. Association of Mortality With Aortic Stenosis Severity in Outpatients: Results From the VALVENOR Study. JAMA Cardiol. 2021;6(12):1424-1431. doi:10.1001/jamacardio.2021.3718

248. Afilalo J. Conceptual Models of Frailty: The Sarcopenia Phenotype. *Can J Cardiol*. 2016;32(9):1051-1055. doi:10.1016/j.cjca.2016.05.017

249. Kumar M, Pettinato A, Ladha F, et al. Sarcopenia and aortic valve disease. Heart. 2024;110(15):974-979. Published 2024 Jul 10. doi:10.1136/heartjnl-2024-324029

250. Casey P, Alasmar M, McLaughlin J, et al. The current use of ultrasound to measure skeletal muscle and its ability to predict clinical outcomes: a systematic review. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(5):2298-2309. doi:10.1002/jcsm.13041

251. Nakano I, Hori H, Fukushima A, et al. Enhanced Echo Intensity of Skeletal Muscle Is Associated With Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure. J Card Fail. 2020;26(8):685-693. doi:10.1016/j.cardfail.2019.09.001

252. Sato Y, Shiraishi H, Nakanishi N, et al. Clinical significance of rectus femoris diameter in heart failure patients. Heart Vessels. 2020;35(5):672-680. doi:10.1007/s00380-019-01534-7

253. Springer J, Springer JI, Anker SD. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017. *ESC Heart Fail*. 2017;4(4):492-498. doi:10.1002/ehf2.12237

254. Bielecka-Dabrowa A, Ebner N, Dos Santos MR, Ishida J, Hasenfuss G, von Haehling S. Cachexia, muscle wasting, and frailty in cardiovascular disease. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2314-2326. doi:10.1002/ejhf.2011

255. Mirzai S, Eck BL, Chen PH, Estep JD, Tang WHW. Current Approach to the Diagnosis of Sarcopenia in Heart Failure: A Narrative Review on the Role of Clinical and Imaging Assessments. Circ Heart Fail. 2022;15(10):e009322. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.009322

256. Nagae M, Umegaki H, Yoshiko A, Fujita K. Muscle ultrasound and its application to point-of-care ultrasonography: a narrative review. *Ann Med*. 2023;55(1):190-197. doi:10.1080/07853890.2022.2157871

257. Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin JF, et al. Validation of the Essential Frailty Toolset in older adults undergoing aortic valve replacement. J Am Coll Cardiol. 2017;70(7):857-868. doi:10.1016/j.jacc.2017.06.028.

258. Bienjonetti-Boudreau D, Fleury MA, Voisine M, et al. Impact of sex on the management and outcome of aortic stenosis patients. Eur Heart J. 2021;42(27):2683-2691. doi:10.1093/eurheartj/ehab242

259. García Almeida JM, García García C, Vegas Aguilar IM, Bellido Castañeda V, Bellido Guerrero D. Morphofunctional assessment of patient´s nutritional status: a global approach. Evaluación morfofuncional del estado nutricional de los pacientes: un nuevo enfoque. Nutr Hosp. 2021;38(3):592-600. doi:10.20960/nh.03378

260. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(6):392-397. doi:10.1016/j.jamda.2013.03.022

261. Damluji AA, Alfaraidhy M, AlHajri N, et al. Sarcopenia and Cardiovascular Diseases. Circulation. 2023;147(20):1534-1553. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.123.064071

262. Saedi AA, Feehan J, Phu S, Duque G. Current and emerging biomarkers of frailty in the elderly. *Clin Interv Aging*. 2019;14:389-398. Published 2019 Feb 19. doi:10.2147/CIA.S168687

263. Wåhlin-Larsson B, Wilkinson DJ, Strandberg E, Hosford-Donovan A, Atherton PJ, Kadi F. Mechanistic Links Underlying the Impact of C-Reactive Protein on Muscle Mass in Elderly. *Cell Physiol Biochem*. 2017;44(1):267-278. doi:10.1159/000484679

264. Shokri-Mashhadi N, Moradi S, Heidari Z, Saadat S. Association of circulating C-reactive protein and high-sensitivity C-reactive protein with components of sarcopenia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Exp Gerontol*. 2021;150:111330. doi:10.1016/j.exger.2021.111330

265. Esposito A, Foffa I, Bastiani L, et al. A Novel Frailty Score Based on Laboratory Parameters (FIMS Score) for the Management of Older Patients with Severe Aortic Stenosis. J Clin Med. 2023;12(18):5927. Published 2023 Sep 12. doi:10.3390/jcm12185927

266. Xu Y, Wang M, Chen D, Jiang X, Xiong Z. Inflammatory biomarkers in older adults with frailty: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. Aging Clin Exp Res. 2022;34(5):971-987. doi:10.1007/s40520-021-02022-7

267. Sarkar A, Chowdhury S, Kumar A, et al. Biomarkers as Prognostic Markers for Aortic Stenosis: A Review. *Am J Cardiol*. 2023;206:53-59. doi:10.1016/j.amjcard.2023.08.001

268. Pavasini R, Guralnik J, Brown JC, et al. Short Physical Performance Battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMC Med. 2016;14(1):215. Published 2016 Dec 22. doi:10.1186/s12916-016-0763-7

269. Ishiyama D, Yamada M, Makino A, et al. The cut-off point of Short Physical Performance Battery score for sarcopenia in older cardiac inpatients. *Eur Geriatr Med.* 2017;8(5):299-303. doi:10.1007/s41999-017-0029-3

270. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev*. 2012;33(3):456-492. doi:10.1210/er.2012-1000

271. Reid IR, Bolland MJ. Skeletal and nonskeletal effects of vitamin D: is vitamin D a tonic for bone and other tissues?. *Osteoporos Int*. 2014;25(10):2347-2357. doi:10.1007/s00198-014-2749-7

272. Fagundes Belchior G, Kirk B, Pereira da Silva EA, Duque G. Osteosarcopenia: beyond age-related muscle and bone loss. Eur Geriatr Med. 2020;11(5):715-724. doi:10.1007/s41999-020-00355-6

273. Murthy L, Dreyer P, Suriyaarachchi P, et al. Association between High Levels of Parathyroid Hormone and Frailty: The Nepean Osteoporosis and Frailty (NOF) Study. J Frailty Aging. 2018;7(4):253-257. doi:10.14283/10.14283/jfa.2018.22

274. Clegg A, Hassan-Smith Z. Frailty and the endocrine system. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(9):743-752. doi:10.1016/S2213-8587(18)30110-4

275. Giustina A, Adler RA, Binkley N, et al. Controversies in Vitamin D: Summary Statement From an International Conference. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(2):234-240. doi:10.1210/jc.2018-01414

276. Khundmiri SJ, Murray RD, Lederer E. PTH and Vitamin D. *Compr Physiol*. 2016;6(2):561-601. Published 2016 Mar 15. doi:10.1002/cphy.c140071

277. Linhartová K, Veselka J, Sterbáková G, Racek J, Topolcan O, Cerbák R. Parathyroid hormone and vitamin D levels are independently associated with calcific aortic stenosis. Circ J. 2008;72(2):245-250. doi:10.1253/circj.72.245

278. Verdoia M, Solli M, Ubertini E, et al. Low vitamin D levels affect left ventricular wall thickness in severe aortic stenosis. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2020;21(11):905-911. doi:10.2459/JCM.0000000000001084

279. Yutzey KE, Demer LL, Body SC, et al. Calcific aortic valve disease: a consensus summary from the Alliance of Investigators on Calcific Aortic Valve Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014;34(11):2387-2393. doi:10.1161/ATVBAHA.114.302523

280. Cybularz M, Wydra S, Berndt K, et al. Frailty is associated with chronic inflammation and pro-inflammatory monocyte subpopulations. Exp Gerontol. 2021;149:111317. doi:10.1016/j.exger.2021.111317

281. Mourtzi N, Georgakis M, Ntanasi E, et al. Genetically downregulated Interleukin-6 signalling is associated with a lower risk of frailty [published correction

appears in Age Ageing. 2023 Mar 1;52(3):afad036. doi: 10.1093/ageing/afad036.]. Age Ageing. 2023;52(1):afac318. doi:10.1093/ageing/afac318

282. Grey A, Mitnick MA, Masiukiewicz U, et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone-induced bone resorption in vivo. Endocrinology. 1999;140(10):4683-4690. doi:10.1210/endo.140.10.7036

283. Su H, Lei CT, Zhang C. Interleukin-6 Signaling Pathway and Its Role in Kidney Disease: An Update. Front Immunol. 2017;8:405. Published 2017 Apr 21. doi:10.3389/fimmu.2017.00405

284. Shi L, Zhang L, Zhang D, Chen Z. Association between systemic immune-inflammation index and low muscle mass in US adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2023;23(1):1416. Published 2023 Jul 24. doi:10.1186/s12889-023-16338-8

285. Jergović M, Thompson HL, Bradshaw CM, et al. IL-6 can singlehandedly drive many features of frailty in mice. Geroscience. 2021;43(2):539-549. doi:10.1007/s11357-021-00343-z

286. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(9):505-522. doi:10.1038/s41569-018-0064-2

287. Hoogendijk EO, Dent E, Koivunen K. Intrinsic capacity: an under-researched concept in geriatrics. Age Ageing. 2023;52(10):afad183. doi:10.1093/ageing/afad183

288. Campisi J, Kapahi P, Lithgow GJ, Melov S, Newman JC, Verdin E. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019;571(7764):183-192. doi:10.1038/s41586-019-1365-2

289. Weiss CO. Frailty and chronic diseases in older adults. *Clin Geriatr Med*. 2011;27(1):39-52. doi:10.1016/j.cger.2010.08.003

290. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1333-1341. doi:10.1056/NEJMoa1406656

291. Abizanda P, Sánchez-Jurado PM, Romero L, Paterna G, Martínez-Sánchez E, Atienzar-Núñez P. Prevalence of frailty in a Spanish elderly population: the Frailty and Dependence in Albacete study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(7):1356-1359. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03463.x

292. Abizanda P, Romero L, Sánchez-Jurado PM, Atienzar-Núñez P, Esquinas-Requena JL, García-Nogueras I. Association between Functional Assessment

Instruments and Frailty in Older Adults: The FRADEA Study. J Frailty Aging. 2012;1(4):162-168. doi:10.14283/jfa.2012.25

293. García-Nogueras I, Aranda-Reneo I, Peña-Longobardo LM, Oliva-Moreno J, Abizanda P. Use of Health Resources and Healthcare Costs associated with Frailty: The FRADEA Study. *J Nutr Health Aging*. 2017;21(2):207-214. doi:10.1007/s12603-016-0727-9

294. Morley JE. Editorial: Geriatrics: Highlights of the Last 50 Years. J Nutr Health Aging. 2019;23(10):910-913. doi:10.1007/s12603-019-1299-2

295. 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(10120):572-580. doi:10.1016/S0140-6736(17)32520-5

296. Goyal P, Maurer MS, Roh J. Aging in Heart Failure: Embracing Biology Over Chronology: JACC Family Series. *JACC Heart Fail*. 2024;12(5):795-809. doi:10.1016/j.jchf.2024.02.021

297. Talha KM, Pandey A, Fudim M, Butler J, Anker SD, Khan MS. Frailty and heart failure: State-of-the-art review. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2023;14(5):1959-1972. doi:10.1002/jcsm.13306

298. Dovjak P. Frailty in older adults with heart disease. Frailty bei älteren Erwachsenen mit Herzerkrankung. Z Gerontol Geriatr. 2022;55(6):465-470. doi:10.1007/s00391-022-02079-7

299. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Low-Risk Patients at Five Years. N Engl J Med. 2023;389(21):1949-1960. doi:10.1056/NEJMoa2307447

300. Blankenberg S, Seiffert M, Vonthein R, et al. Transcatheter or Surgical Treatment of Aortic-Valve Stenosis. N Engl J Med. 2024;390(17):1572-1583. doi:10.1056/NEJMoa2400685

301. Praz F, Beyersdorf F, Haugaa K, Prendergast B. Valvular heart disease: from mechanisms to management. Lancet. 2024;403(10436):1576-1589. doi:10.1016/S0140-6736(23)02755-1

302. Ungar A, Rivasi G, Testa GD, et al. Geriatricians' role in the management of aortic stenosis in frail older patients: a decade later. *Eur Geriatr Med*. 2024;15(6):1635-1643. doi:10.1007/s41999-024-01015-9

303. Albrecht Junghanns RE, Zúñiga Gil CH. Bases y dominios de la valoración geriátrica. En: Abizanda Soler P, Rodríguez Mañas L, Baztán Cortés JJ, eds. Tratado de Medicina Geriátrica. 2.ª ed. Elsevier; 2020:322-329. Cap. 37.

304. Boureau AS, Trochu JN, Colliard C, et al. Determinants in treatment decision-making in older patients with symptomatic severe aortic stenosis. Maturitas. 2015;82(1):128-133. doi:10.1016/j.maturitas.2015.06.033

305. Gorodeski EZ, Goyal P, Hummel SL, et al. Domain Management Approach to Heart Failure in the Geriatric Patient: Present and Future. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(17):1921-1936. doi:10.1016/j.jacc.2018.02.059

306. Izquierdo M, Rodriguez-Mañas L, Sinclair AJ. Editorial: What Is New in Exercise Regimes for Frail Older People - How Does the Erasmus Vivifrail Project Take Us Forward?. *J Nutr Health Aging*. 2016;20(7):736-737. doi:10.1007/s12603-016-0702-5

307. Casas-Herrero Á, Sáez de Asteasu ML, Antón-Rodrigo I, et al. Effects of Vivifrail multicomponent intervention on functional capacity: a multicentre, randomized controlled trial. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2022;13(2):884-893. doi:10.1002/jcsm.12925

308. Reeves GR, Pandey A, Kitzman DW. The other striated muscle: The role of sarcopenia in older persons with heart failure. J Am Geriatr Soc. 2021;69(7):1811-1814. doi:10.1111/jgs.17160

309. Forouzandeh F, Alexander K, Forman D, et al. Cardiovascular Disease in the Older Adult: Where Are We 4 Decades Later?. *JACC Adv*. 2024;3(2):100820. doi:10.1016/j.jacadv.2023.100820

310. 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 (Engl Ed)*. 2019;72(1):63-71. doi:10.1016/j.rec.2018.06.035

311. Gaur A, Carr F, Warriner D. Cardiogeriatrics: the current state of the art. Heart. 2024;110(14):933-939. Published 2024 Jun 25. doi:10.1136/heartjnl-2022-322117

312. López-Dóriga Bonnardeaux P, de la Fuente Gutiérrez C. Atención sanitaria a la persona mayor en el siglo XXI. Sociedad Española de Medicina Geriátrica (SEMEG); 2022.