

IL PUNTO DI VISTA DEL CARDIOLOGO

The cardiologist's point of view

Giovanni Pulignano¹, Donatella Del Sindaco², Massimo Uguccione¹

1 I Unità Operativa di Cardiologia / UTIC, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Roma

2 II Unità Operativa di Cardiologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata, Roma

Keywords

Older
Frailty
Quality of care
Geriatric assessment

Abstract

During recent decades, the aging of population has been a consequence of improved public health, nutrition, and medical care. Because older persons represent an increasing proportion of our population and require a major burden of the acute and chronic medical care delivered in our country, this epidemiological trend will raise implications for the evolution of care in the cardiology clinical practice. Aging is associated to physiopathological changes that increase susceptibility to cardiovascular disease, and cardiovascular disease is endemic in the senior population. The typical cardiology patient is an older adult, and management of cardiac issues is fundamentally linked to the complexity, heterogeneity, frailty, and multimorbidities associated with advanced age. The complexity of older patients mandates a multidimensional and multidisciplinary approach to care and, consequently, most of them should be followed by experienced healthcare professionals with a comprehensive approach targeted at identifying and addressing their multiple needs. The challenge to the physicians and to the health care system generally, in caring for these complex patients, should not be underestimated.

Introduzione

Nelle ultime decadi il progressivo invecchiamento della popolazione ha determinato un parallelo aumento dei tassi di incidenza e prevalenza delle patologie croniche. Queste ultime comportano nella popolazione anziana riduzione della qualità della vita, aumento delle ospedalizzazioni e dei costi per le cure e marcate ripercussioni a livello socio-economico e sanitario.

Con l'avanzare dell'età, le malattie cardiovascolari si fanno più frequenti, così il cardiologo è sempre più spesso chiamato a confrontarsi con pazienti anziani complessi, nei quali multimorbidità, disabilità e fragilità rendono tutto più difficile, accrescendo il rischio di errori diagnostici e terapeutici. Le cardiopatie dell'anziano rappresentano uno dei maggiori problemi di salute pubblica e richiedono nuove soluzioni per migliorare prognosi e qualità di vita dei pazienti e contenere la spesa sanitaria. Tuttavia, nonostante il peso epidemiologico, le conoscenze sulle cardiopatie in età avanzata sono ancora abbastanza limitate, i trial clinici hanno in genere escluso questi soggetti, le linee guida riportano poche raccomandazioni specifiche e non consigliano una valutazione delle più comuni condizioni geriatriche.

A questo problema spesso sono date risposte inappropriate o carenti se si ricorre unicamente al modello convenzionale di cura, ancora troppo incentrato sull'ospedale e sulla prestazione specialistica, per lo più interessato alla risoluzione dell'emergenza-urgenza, ma impreparato a gestire al meglio le problematiche specifiche della cronicità. La cura di questi pazienti richiede quindi nuovi paradigmi, basati su un approccio specifico, più comprensivo, che superi i limiti e l'inadeguatezza di quelli attuali [1].

Eterogeneità e complessità del cardiopatico anziano

In Medicina, la "complessità" considera l'insieme delle diverse condizioni morbose non solo perché compresenti, ma nella loro reciproca interazione, che comprende mul-

Corrispondenza: Giovanni Pulignano, I Unità Operativa di Cardiologia / UTIC, Azienda Ospedaliera S. Camillo-Forlanini, Via G. Livraghi, 1 - 00152 Roma. E-mail: gipulig@yahoo.it

Tabella 1 Determinanti della complessità del paziente anziano

1. Invecchiamento e progressiva riduzione delle funzioni d'organo e di apparato
2. Conseguenze della malattia sui diversi organi e apparati
3. Coesistenza di più condizioni morbose
4. Caratteristiche peculiari del paziente e sua storia clinica
5. Possibile comparsa di complicanze
6. Trattamenti, loro effetti specifici diretti e indiretti ed effetti collaterali

timorosità, convergenza su elementi clinici comuni e interconnessione con acuzie e cronicità e con l'intensità di cura necessaria [2].

Da un punto di vista concettuale, la persona anziana è di per sé un "sistema complesso". Un sistema complesso è costituito da una rete di componenti eterogenei che interagiscono non linearmente e danno esito a risultati diversi dalla semplice somma degli input. In natura i sistemi complessi sono caratterizzati dal fatto che non è possibile stabilire delle leggi che li governino e sono quindi imprevedibili. Il loro comportamento da un punto di vista matematico non è lineare e possono in certi casi assorbire grandi perturbazioni senza avere effetti importanti mentre al contrario certe piccole perturbazioni possono provocare effetti catastrofici [3]. La caratteristica peculiare del cardiopatico anziano è sintetizzata in due termini: eterogeneità e complessità (**Tabella 1**). In queste due dimensioni convergono gli effetti del processo di invecchiamento cardiovascolare, delle cardiopatie, delle comorbidità, della disabilità e fragilità, dello stile di vita e di fattori socio-ambientali e spiegano le profonde differenze esistenti fra individui anagraficamente coetanei [4]. Da un punto di vista clinico l'eterogeneità fenotipica del cardiopatico anziano quindi dipende da tre differenti entità: la comorbidità, la disabilità e la fragilità.

Comorbidità e multimorbidità

Il "normale" processo di invecchiamento è associato a modificazioni nella struttura e nella funzione cardiovascolare che, pur non rivestendo significato patologico, determinano nel complesso una ridotta riserva cardiovascolare e predispongono allo sviluppo di cardiopatie (**Tabella 2**). Queste si affiancano a modificazioni età-correlate in altri organi e sistemi che possono ulteriormente incrementare il rischio di cardiopatia ischemica o scompenso cardiaco e, soprattutto, influenzare la risposta alla terapia [5] (**Tabella 3**).

Tabella 2 Principali effetti dell'invecchiamento sulla struttura e funzione cardiovascolare

1. Ridotta <i>compliance</i> vascolare per aumentata rigidità arteriosa
2. Aumentata massa ventricolare sinistra
3. Ridotto rilasciamento e aumentata rigidità miocardica
4. Degenerazione delle cellule pacemaker e alterata funzione del nodo seno-atriale
5. Ridotta capacità dei mitocondri di incrementare la produzione di ATP in risposta ad aumentata domanda
6. Ridotta risposta miocardica e vascolare alla stimolazione beta-adrenergica
7. Effetto complessivo: ridotta riserva cardiovascolare

Tabella 3 Comuni comorbidità e condizioni età-correlate nel cardiopatico anziano e possibili implicazioni

1. Disfunzione renale: peggiora con i diuretici, anti RAS e antialdosteronici
2. Malattia polmonare cronica: complica sintomi e trattamento
3. Anemia: peggiora sintomi e prognosi
4. Disfunzione cognitiva: riduce la <i>compliance</i>
5. Incontinenza urinaria: peggiora con diuretici e tosse da ACE-inibitori
6. Malattia diverticolare: emorragie da antiaggreganti e anticoagulanti
7. Depressione: isolamento sociale, prognosi, aritmie, <i>compliance</i>
8. Osteoartrosi: abuso di FANS, rischio di cadute
9. Ipotensione posturale: rischio di sincope/cadute, peggiora con la terapia
10. Deficit sensoriali: peggiorano la <i>compliance</i>
11. Disordini nutrizionali: rischio di malnutrizione

RAS: sistema renina-angiotensina; ACE: enzima di conversione dell'angiotensina; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei

L'invecchiamento si associa anche a un aumento esponenziale di patologie croniche. Il termine "comorbidità" indica l'esistenza o la comparsa di ogni distinta entità clinica aggiuntiva durante il decorso di una specifica malattia (malattia indice), con cui non ha una relazione eziologica, differenziandosi in questo dalle complicanze [6]. Il termine "multimorbidità", ovvero la concomitanza di più malattie acute e croniche in un soggetto, senza riferimento a una specifica malattia indice [7], sembra tuttavia meglio descrivere la realtà clinica dell'anziano, in cui spesso il clinico non riesce a individuare una patologia dominante e si trova a fronteggiare più forme morbose. La multimorbidità aumenta con l'età, tanto che al di sopra dei 75 anni più della metà delle persone riferiscono almeno tre patologie croniche coesistenti [8], ed è maggiore nelle donne. Sul piano clinico, comorbidità e multimorbidità interferiscono sia con l'approccio diagnostico che con quello terapeutico (**Tabella 3**) e costituiscono i determinanti maggiori dei costi dell'assistenza. Ad esempio, la disfunzione cognitiva, attraverso i deficit di memoria e delle funzioni esecutive, influenza la prognosi dei pazienti andando a interferire con i comportamenti di auto-cura, quali l'aderenza terapeutica, l'adozione di corretti stili di vita, il pronto riconoscimento dei sintomi e la tempestiva richiesta di intervento medico in caso di instabilizzazione.

Fragilità, disabilità e cardiopatie

Negli ultimi anni la fragilità è divenuta un tema emergente in Cardiologia a causa dell'invecchiamento e della complessità dei pazienti. La "fragilità" è un'entità multidimensionale ancora non perfettamente delineata e rappresenta la perdita di riserva funzionale in diversi organi e sistemi. Il soggetto fragile, in sintesi, è vulnerabile, presenta una ridotta risposta agli agenti stressogeni e ha quindi un più alto rischio di prognosi avversa e di sviluppo di disabilità [4, 9]. A differenza del passato, oggi si tende a differenziare la fragilità dalla disabilità e dalla comorbidità, considerandola come uno stato funzionale che precede la disabilità stessa, e che quindi spesso si sovrappone alla disabilità ma non coincide con essa. La disabilità, che rappresenta invece la non autosufficienza nello svolgimento delle attività della vita quotidiana, con conseguente necessità di assistenza, è una entità distinta.

La recente innovazione tecnologica in campo cardiologico ha permesso il trattamento con nuovi farmaci, dispositivi e procedure interventistiche o chirurgiche di pazienti in precedenza considerati incandidabili [10, 11]. L'incertezza del beneficio individuale di tali trattamenti, associata alla riduzione delle risorse sanitarie, enfatizza il problema della selezione appropriata dei pazienti. La valutazione della fragilità è fondamentale quindi per affinare la stima del rischio nel singolo paziente e guidare la scelta di un piano di cura personalizzato efficace. E' necessario evitare ai pazienti procedure costose ma clinicamente "futili", in queste situazioni i cardiopatici fragili sono infatti a rischio di eventi avversi, complicazioni procedurali, recupero prolungato, declino funzionale, disabilità e mortalità [12]. I dati epidemiologici indicano una significativa associazione fra fragilità e malattie cardiovascolari [13].

La fisiopatologia della fragilità è tuttora campo di ricerca e oggetto di discussione [14]. I meccanismi implicati comprendono disregolazione del sistema immunitario ed endocrino [15], citochine infiammatorie [16-18], diminuzione livelli di testosterone [19, 20] e resistenza all'insulina [21]. Nell'insieme si instaura un ambiente catabolico che porta a un progressivo declino di massa e forza muscolare con sarcopenia [22]. Si innesca così un circolo vizioso che porta a inattività fisica e malnutrizione con ulteriore declino funzionale [23, 24].

La fisiopatologia della fragilità e delle malattie cardiovascolari riconosce diverse vie finali comuni, in particolare l'attivazione di biomarcatori infiammatori quali interleuchina-6 e proteina C-reattiva. Le cellule immunitarie e le citochine esercitano effetti negativi sulla parete arteriosa causando aterosclerosi, ma determinano anche senescenza cellulare e alterano la composizione corporea promuovendo la fragilità. Inoltre, provocando danni in diversi sistemi di organi; la malattia cardiovascolare subclinica è uno dei determinanti della fragilità [25].

La difficoltà di definire la fragilità è stata a lungo discussa nella letteratura geriatrica. Attualmente si tende a definire la fragilità in base a diversi criteri: istituzionale, fisiologico o clinico. Una definizione istituzionale, proposta dalla Società Italiana di

Gerontologia Geriatria, definisce come fragile “*un soggetto di età avanzata o molto avanzata, affetto da multiple patologie croniche, clinicamente instabile, frequentemente disabile, nel quale sono spesso coesistenti problematiche di tipo socioeconomico, quali soprattutto solitudine e povertà*” [25]. Da un punto di vista fisiopatologico o clinico sono due le definizioni più seguite: la prima è quella funzionale, proposta dalla Fried, che definisce la fragilità come risultato della “*progressiva inefficienza dei meccanismi di mantenimento dell’omeostasi biologica e si manifesta con la riduzione della performance fisico-funzionale*” [4]. A questa si affianca una definizione più ampia, “clinica”, proposta dal canadese Rockwood, basata oltre che sui criteri funzionali, anche come “*accumulo di deficit*”, in base alla presenza di comorbidità, disabilità, deficit cognitivo e isolamento sociale [26].

Numerosi strumenti sono stati sviluppati per misurare la fragilità [9, 27], ma, in assenza di consenso sulla definizione, non vi è evidenza su quale strumento utilizzare. La maggior parte degli strumenti si basa su uno o più dei cinque principali domini che definiscono il fenotipo della fragilità: lentezza, debolezza, ridotta attività fisica, senso di esaurimento e deficit di forza muscolare. La lentezza è misurata con la velocità del cammino, la debolezza con la forza dell’*handgrip* (usando un dinamometro). Questi domini possono essere considerati singolarmente o combinati in una varietà di scale. Uno *score* [28] comprende ridotta velocità di marcia, debolezza, bassa l’attività fisica, senso di esaurimento, e perdita di peso non intenzionale, con ≥ 3 su 5 criteri richiesti per una diagnosi di fragilità (**Tabella 4**). Questa è la scala più frequentemente impiegata e ha dimostrato di predire la mortalità e la disabilità in ampie coorti di anziani residenti in comunità e di pazienti con malattie cardiovascolari. E’ oggetto di discussione se lo status cognitivo e il tono dell’umore vadano considerati altri domini di fragilità oppure come fattori modulanti che catalizzano la transizione dalla fragilità a disabilità manifesta [29].

Un altro strumento d’identificazione della fragilità, basato su test di performance fisica, è la *Short Physical Performance Battery* (SPPB), una batteria nata per valutare la funzionalità degli arti inferiori, costituita da 3 sezioni [30, 31]: ridotta velocità di marcia, debolezza nell’alzarsi da una sedia e ridotto equilibrio, a ciascuno dei quali si assegna un punteggio da 0 a 4, laddove un punteggio totale >5 su 12 indica la presenza di fragilità. In alternativa a questi punteggi compositi, la velocità di marcia sui 4-5 metri, e in minor misura la forza dell’*handgrip*, è stata proposta come singolo indicatore di fragilità [32-34].

La valutazione clinica della fragilità come accumulo di deficit può arrivare a comprendere fino a 70 sintomi, segni, comorbidità, disabilità e tratti di fragilità e per tale motivo ne è stata sviluppata una versione semplificata [35]. Comunque, la disabilità, generalmente definita come difficoltà o dipendenza nel svolgere attività di base (ADL, *activities of daily living*) o strumentali (IADL, *instrumental activities of daily living*) della vita quotidiana, dovrebbe essere distinta dalla fragilità. La disabilità è più correttamente concettualizzata come un esito negativo associato alla fragilità o come un’entità del tutto separata. L’*International Academy Nutrition and Aging Frailty Task Force* [36] predilige l’approccio funzionale, affermando che comorbidità e disabilità devono essere separate dalla fragilità.

La prevalenza di fragilità in anziani che vivono in comunità è stimata intorno al 10% [37] a seconda della popolazione studiata e dello strumento di valutazione utilizzato, ma aumenta fino al 40-60% negli anziani con malattie cardiovascolari [13]. Nelle malattie cardiovascolari la fragilità conferisce un aumento di 2 volte della mortalità,

Tabella 4 Caratteristiche della fragilità basata su criteri prevalentemente funzionali (*Cardiovascular Health Study*)

Perdita di peso ($>4,5$ Kg)
Affaticamento (fatica in almeno 3 giorni/settimana)
Riduzione della forza muscolare (<i>handgrip</i>) ($<5,85$ e $<3,37$ kg nel maschio e nella femmina, rispettivamente)
Ridotta attività fisica (valutabile con PASE- <i>Physical Activity Scale for the Elderly</i>)
Riduzione della velocità del cammino (>7 sec. a percorrere 4,57 m)

Fragilità: quando sono presenti almeno 3 su 5 item riportati; con meno di 3 item si parla di pre-fragilità

un effetto che persiste anche dopo aggiustamento per età e comorbidità. L'impatto della fragilità sulla prognosi è stata dimostrata in un ampio spettro di condizioni, tra cui malattia cardiovascolare stabile [38] e subclinica [39], scompenso cardiaco [40, 41], cardiopatia ischemica e sindromi coronariche acute [42, 43], cardiochirurgia [44, 45], sostituzione della valvola aortica trans catetere (TAVI, *trans-catheter aortic valve implantation*) [46, 47].

Nel caso delle sindromi coronariche acute, dati recenti relativi ai pazienti ultra75enni del registro AMI-Florence 2 [48] suggeriscono che i benefici clinici di un approccio aggressivo risultano maggiori proprio negli anziani che, per una apparente maggiore complessità e fragilità, vengono trattati invece in modo più conservativo. Infatti, l'approccio invasivo precoce si è ridotto all'aumentare del punteggio di un indicatore di complessità clinica basato su semplici variabili amministrative (il *Silver Code*) [49], ma l'analisi stratificata ha dimostrato che la riduzione della mortalità per tutte le cause con angioplastica coronarica primaria nello STEMI (infarto miocardico acuto con sopraslivellamento del tratto ST) o con approccio invasivo precoce nello N-STEMI è, paradossalmente, tanto maggiore quanto più elevato è il punteggio del *Silver Code* [48].

Come valutare la complessità nella pratica clinica

Nei diversi *setting* clinici, la valutazione della complessità (e più in particolare della fragilità) può fornire un prezioso contributo prognostico e assistere i cardiologi nella definizione del percorso di cura ottimale per il singolo paziente. La complessità, o la fragilità, infatti, non sono una ragione sufficiente per rifiutare una determinata cura, ma piuttosto un mezzo per scegliere una cura personalizzata e più incentrata sul paziente. Il principio di base è che fragilità, disabilità e comorbidità sono entità intercorrelate ma distinte [4]. In secondo luogo, a differenza della comorbidità e della disabilità, non esiste un criterio condiviso per definire la fragilità, e la facilità di esecuzione dei test, nella realtà clinica quotidiana, può essere un fattore importante per la scelta. Infine, la fragilità è uno spettro continuo, e valori di cut-off specifici usati per dicotomizzarla in un gruppo di pazienti possono non essere applicabili in un altro. Un minimum data set di valutazione multidimensionale utile e applicabile nella pratica clinica dovrebbe comprendere almeno alcuni degli strumenti validati riportati nella **Tabella 5**.

Implicazioni pratiche per la gestione dell'anziano complesso

L'implementazione efficace di un modello di cura dell'anziano complesso richiede l'adozione di nuovi paradigmi [1] (**Tabella 6**), la definizione di precisi criteri di selezione, di ruoli specifici degli operatori sanitari, di percorsi diagnostico-terapeutici appropriati e condivisi, di modalità di follow-up personalizzato, che tengano conto dello stato funzionale, della severità di malattia, della comorbidità e del contesto socio-ambientale del paziente.

Basandosi su questi presupposti, il sistema di assistenza al cardiopatico anziano complesso dovrebbe possedere i quattro requisiti che riuniscono in sé le caratteristiche

Tabella 5 Valutazione multidimensionale delle sindromi geriatriche

- a. Impiegare strumenti standardizzati (velocità di marcia, test "alzati e cammina", *Mini Mental State Examination* o *MiniCog*)
- b. Valutare la dipendenza nelle attività quotidiane (scala ADL)
- c. Valutare ansia e depressione (*Geriatric Depression Scale* o GDS)
- d. Valutare il supporto domiciliare e lo stress del *caregiver*

Tabella 6 Nuovo paradigma di cura per il cardiopatico anziano (*Modificata da Forman et al. [1]*)

- a. Riconoscere eterogeneità e complessità del paziente anziano
- b. Enfatizzare la centralità del paziente e la valutazione globale
- c. Riconoscere le difficoltà diagnostiche
- d. Identificare le sindromi geriatriche e le comorbidità
- e. Sviluppare strumenti specifici di valutazione della prognosi
- f. Personalizzare e ottimizzare il trattamento farmacologico e non
- g. Enfatizzare l'importanza dei percorsi clinico assistenziali e dell'educazione

Tabella 7 Percorso di cura ed educazione del paziente

a. Migliorare la comunicazione fra <i>caregiver</i> e pazienti ed evitare omissioni e ridondanze
b. Impiegare supporto infermieristico per fornire chiare informazioni per il contatto con i <i>caregiver</i> e potenziare l'impiego di strumenti informatici di archiviazione e comunicazione
c. Educare il paziente a comportamenti di auto-cura e potenziare aderenza ai farmaci, dieta ed esercizio fisico
d. Potenziare l'impiego di riabilitazione e programmi domiciliari, incluso il telemonitoraggio
e. Valutare le scelte di fine vita e discutere un piano di cura palliativa nelle fasi terminali

fondamentali dell'assistenza geriatrica: 1) la continuità assistenziale; 2) la globalità della valutazione; 3) la multidisciplinarietà; 4) l'organizzazione dei servizi in una rete integrata.

Basandosi sulla valutazione globale si possono identificare tre profili principali (e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici), che rispecchiano grossolanamente tre diverse modalità d'invecchiamento che riscontriamo nella pratica clinica quotidiana [50]: a) il paziente non fragile, "robusto", espressione dell'invecchiamento di successo, autosufficiente, che conduce una vita pienamente attiva, in cui la cardiopatia rappresenta il problema principale e per cui possono essere adatte le cure convenzionali valide per i pazienti più giovani; b) il paziente anziano pre-fragile, con un quadro di compromissione funzionale intermedia, in cui dovrebbe essere applicato un modello collaborativo in cui siano coinvolte sia competenze specialistiche che cure primarie; c) il paziente severamente fragile o con grave compromissione funzionale e comorbidità, che necessita di un trattamento multidisciplinare, con assistenza continuativa domiciliare e, quando necessario, cure palliative (**Tabella 7**). Nel campo dello scompenso cardiaco, ad esempio, numerosi studi hanno rilevato, attraverso l'applicazione di modelli di *disease management*, una riduzione delle ospedalizzazioni, un miglioramento della qualità della vita e della capacità funzionale e un contenimento della spesa assistenziale [50-52]. Ambulatori specialistici, impostati su una gestione multidisciplinare in cui convergano competenze cardiologiche, internistiche e geriatriche dovrebbero essere deputati alla presa in carico precoce per la gestione della fase post-dimissione dello scompenso cardiaco [52]. Un approccio simile dovrebbe essere riservato anche a pazienti con recente sindrome coronarica acuta, al fine di completare il piano di cura, verificare e potenziare l'aderenza terapeutica, valutare la necessità di ulteriori procedure interventistiche. In campo cardiocirurgico, l'ottimizzazione pre-operatoria mediante un approccio multidisciplinare con un *Heart Team* potrebbe contrastare i molteplici danni (cardiaci, neurologici, muscolari, respiratori, renali) che possono aggravare la ridotta riserva fisiologica caratteristica della fragilità [53].

Conclusioni

I dati disponibili dimostrano l'utilità della valutazione della complessità (come risultato dell'interazione di comorbidità, fragilità e disabilità) nei pazienti anziani con diverse malattie cardiovascolari. Mentre il valore di queste entità come indicatore prognostico è ben dimostrato, il valore nella scelta del percorso ottimale di cura sta cominciando a emergere e dovrebbe essere ulteriormente studiato per migliorare l'outcome dei pazienti e il rapporto costo-efficacia degli interventi terapeutici [54]. L'applicazione nella pratica clinica di strumenti di valutazione multidimensionale e l'adozione di percorsi di cura specifici dovrebbero facilitare questo compito.

Bibliografia

- [1] Forman DE, Rich M, Alexander KP, et al. Cardiac care for older adults. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 57:18.
- [2] AA VV. Criteri di appropriatezza clinica, tecnologica e strutturale nell'assistenza del paziente complesso. Quaderni del Ministero della Salute 2013.
- [3] Morin E. Il metodo 3. La conoscenza della conoscenza. Raffaello Cortina Editore. Milano 2007.
- [4] Fried LP, Ferrucci L, Darer J, et al. Untangling the concepts of disability, frailty, and comorbidity: implications for improved targeting and care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2004; 59:255-263.
- [5] Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II. The aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003; 107:346-354.
- [6] Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970; 23:468.

- [7] van den Akker M, Buntinx F, Metsemakers JF, et al. Multimorbidity in general practice: prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases. *J Clin Epidemiol.* 1998; 51:367-75.
- [8] Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. The Italian Longitudinal Study on Aging Working Group. *Int J Epidemiol.* 1997; 26: 995-1002.
- [9] Bergman H, Ferrucci L, Guralnik J, et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm issues and controversies. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2007; 62:731-7.
- [10] Pagé M, Doucet M, Eisenberg MJ, et al. Temporal trends in revascularization and outcomes after acute myocardial infarction among the very elderly. *CMAJ.* 2010; 182:1415-20.
- [11] Dodson JA, Maurer MS. Changing nature of cardiac interventions in older adults. *Aging Health.* 2011; 7:283-95.
- [12] Shamliyan T, Talley KMC, Ramakrishnan R, Kane RL. Association of frailty with survival: a systematic literature review. *Ageing Res Rev.* 2012; 12:719-36.
- [13] Afilalo J, Karunanathan S, Eisenberg MJ, et al. Role of frailty in patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2009; 103:1616-21.
- [14] Fedarko NS. The biology of aging and frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011; 27:27-37.
- [15] Fulop T, Larbi A, Witkowski JM, et al. Aging, frailty and age-related diseases. *Biogerontology.* 2010; 11:547-63.
- [16] Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002; 162:2333-41.
- [17] Cesari M, Penninx BW, Pahor M, et al. Inflammatory markers and physical performance in older persons: the InCHIANTI study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004; 59:242-8.
- [18] Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, et al. Higher inflammatory marker levels in older persons: associations with 5-year change in muscle mass and muscle strength. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2009; 64:1183-9.
- [19] Traviison TG, Nguyen A-H, Naganathan V, et al. Changes in reproductive hormone concentrations predict the prevalence and progression of the frailty syndrome in older men: the Concord Health and Ageing in Men Project. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:2464-74.
- [20] Schaap LA, Pluijm SMF, Deeg DJH, et al. Low testosterone levels and decline in physical performance and muscle strength in older men: findings from two prospective cohort studies. *Clin Endocrinol.* 2008; 68:42-50.
- [21] Barzilay JI, Blaum C, Moore T, et al. Insulin resistance and inflammation as precursors of frailty: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2007; 167:635-41.
- [22] Boirie Y. Physiopathological mechanism of sarcopenia. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13:717-23.
- [23] Kortebein P, Ferrando A, Lombeida J, et al. Effect of 10 days of bed rest on skeletal muscle in healthy older adults. *JAMA.* 2007; 297:1772-4.
- [24] Ferrucci L, Maggio M, Ceda GP, et al. Acute postoperative frailty. *J Am Coll Surg.* 2006; 203:134-5.
- [25] Weiss CO, Hoening HH, Varadhan R, et al. Relationships of cardiac, pulmonary, and muscle reserves and frailty to exercise capacity in older women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65:287-94.
- [26] Società Italiana di Gerontologia e Geriatria. Linee guida sulla valutazione multidimensionale nell'anziano fragile. Disponibile al sito <http://www.sigg.it>. Ultimo accesso luglio 2014.
- [27] Rockwood K, Mitnitski A. Frailty defined by deficit accumulation and geriatric medicine defined by frailty. *Clin Geriatr Med.* 2011; 27:17-26.
- [28] de Vries NM, Staal JB, van Ravensberg CD, et al. Outcome instruments to measure frailty: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2011; 10:104-14.
- [29] Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56:M146-56.
- [30] Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P, et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the Three-City Study. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57:453-61.
- [31] 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:M85-94.
- [32] Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *N Engl J Med.* 1995; 332:556-61.
- [33] Abellan van Kan G, Rolland Y, Andrieu S, et al. Gait speed at usual pace as a predictor of adverse outcomes in community-dwelling older people: an International Academy on Nutrition and Aging (IANA) Task Force. *J Nutr Health Aging.* 2009; 13:881-9.
- [34] Dumurgier J, Elbaz A, Ducimetière P, et al. Slow walking speed and cardiovascular death in well functioning older adults: prospective cohort study. *BMJ.* 2009; 339:b4460.
- [35] Ling CHY, Taekema D, de Craen AJM, et al. Handgrip strength and mortality in the oldest old population: the Leiden 85-Plus Study. *CMAJ.* 2010; 182:429-35.
- [36] Rockwood K, Song X, Mac Knight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ.* 2005; 173:489-95.
- [37] Abellan van Kan G, Rolland Y, Bergman H, et al. The I.A.N.A Task Force on frailty assessment of older people in clinical practice. *J Nutr Health Aging.* 2008; 12:29-37.
- [38] Collard RM, Boter H, Schoevers RA, Oude Voshaar RC. Prevalence of frailty in community-dwelling older persons: a systematic review. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60:1487-92.
- [39] Studenski S, Perera S, Patel K, et al. Gait speed and survival in older adults. *JAMA.* 2011; 305:50-8.
- [40] Newman AB, Gottdiener JS, Mcburnie MA, et al. Associations of subclinical cardiovascular disease with frailty. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2001; 56:M158-66.
- [41] Khan H, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulos VV, et al. Frailty and risk for heart failure in older adults: The health, aging, and body composition study. *Am Heart J.* 2013; 166:887-94.
- [42] Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, et al. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:635-42.
- [43] Singh M, Rihal CS, Lennon RJ, et al. Influence of frailty and health status on outcomes in patients with coronary disease undergoing percutaneous revascularization. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2011; 4:496-502.
- [44] Ekerstad N, Swahn E, Janzon M, et al. Frailty is independently associated with short-term outcomes for elderly patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Circulation.* 2011; 124:2397-404.
- [45] Afilalo J, Eisenberg MJ, Morin J-F, et al. Gait speed as an incremental predictor of mortality and major morbidity in elderly patients undergoing cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2010; 56:1668-76.
- [46] Afilalo J, Mottillo S, Eisenberg MJ, et al. Addition of frailty and disability to cardiac surgery risk scores identifies elderly patients at high risk of mortality or major morbidity. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012; 5:222-8.
- [47] Green P, Woglom AE, Genereux P, et al. The impact of frailty status on survival after transcatheter aortic valve replacement in older adults with severe aortic stenosis: a single-center experience. *J Am Coll Cardiol Intv.* 2012; 5:974-81.

- [48] Stortecky S, Schoenenberger AW, Moser A, et al. Evaluation of multidimensional geriatric assessment as a predictor of mortality and cardiovascular events after transcatheter aortic valve implantation. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2012; 5:489-96.
- [49] Di Bari M, Balzi D, Fracchia S, et al. For the Acute Myocardial Infarction in Florence 2 (AMI Florence-2) Working Group. Decreased usage and increased effectiveness of percutaneous coronary intervention in complex older patients with acute coronary syndromes. *Heart.* 2014; 100:1537-42.
- [50] Di Bari M, Balzi D, Roberts AT, et al. Prognostic Stratification of older persons based on simple administrative data: development and validation of the "Silver Code" to be used in emergency department triage. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010; 65:159-164
- [51] AA Vari. Consensus Conference: Il percorso assistenziale del paziente con scompenso cardiaco. *Giornale Italiano di Cardiologia.* 2006; 7:383-482.
- [52] Takeda A, Taylor SJ, Taylor RS, et al. Clinical service organisation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 9:CD002752.
- [53] Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, et al. Usefulness of frailty profile for targeting older heart failure patients in disease management programs: a cost-effectiveness, pilot study. *J Cardiovasc Med. (Hagerstown)* 2010; 11:739-47.
- [54] Robinson TN, Eiseman B, Wallace JI, et al. Redefining geriatric preoperative assessment using frailty, disability and co-morbidity. *Ann Surg.* 2009; 250:449-55.
- [55] Pulignano G, Del Sindaco D, Di Lenarda A, Sinagra G. The evolving care of the elderly with heart failure: from the 'high-tech' to the 'high-touch' approach. *J Cardiovasc Med.* 2006; 7:841-6.