

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DEL MOLISE



DIPARTIMENTO DI MEDICINA E SCIENZE DELLA
SALUTE “VINCENZO TIBERIO”

DOTTORATO DI RICERCA IN
MEDICINA TRASLAZIONALE E CLINICA
XXXV CICLO

Coordinatore del corso: Chiar.mo Prof. Giovanni Scapagnini

Settore Disciplinare
MED/11 Malattie dell'Apparato Cardiovascolare

Titolo Tesi

**IDENTIFICAZIONE DEI PREDITTORI DI
OUTCOME NON CARDIACI NEI PAZIENTI
CANDIDATI A TAVI**

Relatore
Chiar.mo Prof.
Gianluca TESTA

Candidato
Dott. Antonio TOTARO
Matricola 166687

Anno accademico 2021-2022

INDICE

1	INTRODUZIONE	p. 4
1.1	STENOSI AORTICA	p. 4
1.1.1	Definizione e classificazione eziologica	
1.1.2	Epidemiologia	
1.1.3	Fisiopatologia	
1.1.4	Quadro clinico	
1.1.5	Diagnosi	
1.1.6	Trattamento (chirurgico o percutaneo)	
1.2	FRAGILITÀ	p. 22
1.2.1	Definizione	
1.2.2	Fragilità e depressione	
2	SCOPO DELLO STUDIO	p. 26
3	MATERIALI e METODI	p. 27
3.1	Arruolamento della popolazione di studio	
3.2	Valutazione variabili comorbidità	
3.3	Valutazione variabili ematochimiche	
3.3.1	Metodi di identificazione delle EPC	
3.4	Valutazione variabili infiammazione	
3.5	Valutazione variabili strumentali	
3.6	Valutazione multidimensionale geriatrica	
3.6.1	Indice di fragilità italiano (IFi)	
3.6.2	Fr-AGILE	
3.7	Follow-up	
3.8	Analisi statistica	
4	RISULTATI	p. 34
4.1	Caratteristiche della popolazione di studio	
4.1.1	Variabili generali	
4.1.2	Variabili inerenti la sfera della fragilità	
4.1.3	Variabili biochimiche	
4.1.4	Variabili inerenti l'infiammazione	
4.1.5	Variabili inerenti le comorbidità	
4.2	Caratteristiche della popolazione di studio nelle variabili identificati da fr-AGILE	
4.3	Caratteristiche della popolazione di studio in relazione al dominio fisico della fragilità multidimensionale	
4.4	Correlazione tra dominio mentale, dominio socio-economico e dominio fisico	
4.5	Outocome	

5	DISCUSSIONE	p. 44
5.1	Fragilità e TAVI	
5.2	Fragilità ed eventi post-TAVI	
5.3	Gestione guidata dalla fragilità nel paziente TAVI	
6	CONCLUSIONI	p. 54
7	BIBLIOGRAFIA	p. 55

1 INTRODUZIONE

1.1 Stenosi aortica

1.1.1 Definizione e classificazione eziologica

La stenosi aortica (SA) consiste nell'ostacolato svuotamento sistolico del ventricolo sinistro, attraverso la valvola aortica (stenosi valvolare o tubulare), il tratto di efflusso del ventricolo sinistro (sottovalvolare) o la prima parte dell'aorta ascendente (sopravalvolare), con il risultato di un gradiente pressorio tra aorta e ventricolo sinistro proporzionale all'entità dell'ostruzione ed ipertrofia del ventricolo sinistro.

La **SA valvolare** è più spesso legata a processi infiammatori degenerativi, età correlati, e in alcuni casi sovrapposti a malformazioni congenite, di cui la più frequente è la bicuspidia aortica.

La **SA sopravalvolare** è di origine congenita. Rappresenta dall'8 al 14% di tutte le stenosi aortiche congenite, di cui in ordine crescente di frequenza vi sono il tipo a clessidra, membranoso e ipoplasico (1). È caratterizzata da un diaframma membranoso, sperone muscolare o anello fibroso al di sopra della valvola. Più frequente è l'associazione a Sindrome di Williams, in cui si riscontrano ipocalcemia idiopatica, deficit cranio facciali e cognitivi generali.

Nella **SA sottovalvolare** la cardiomiopatia ipertrofica del ventricolo sinistro con particolare coinvolgimento del setto interventricolare è la forma più frequente. Più rare sono le forme congenite da calcine fibroso o da tessuto fibro-muscolare appena sotto la valvola.

Secondo una classificazione eziologica, riscontriamo forme congenite o acquisite di SA:

- **SA congenita**: rappresenta il 3-6% dei difetti cardiaci congeniti (2, 3) e nel 15-20% dei casi è associata ad altre malattie congenite, tra cui il dotto arterioso pervio, la coartazione dell'aorta e i difetti del setto interventricolare (3). Tra le forme congenite vi sono: valvola aortica unicuspidale, bicuspidale, tricuspide e quadricuspide. In particolare, la valvola aortica bicuspidale è la causa più comune di stenosi aortica nei pazienti di età inferiore ai 70 anni nei Paesi

sviluppati (4) ed è la cardiopatia congenita più comune con una prevalenza di circa il 2% nella popolazione (2, 3).

- **SA acquisita:** da degenerazione calcifica correlata all'età avanzata, che rappresenta l'eziologia più frequente, e da malattia reumatica, la causa più comune nei Paesi in via di sviluppo (4, 5). Tra le altre cause annoveriamo l'alcaptonuria, il lupus eritematoso sistemico, l'ocronosi, l'irradiazione, la lipoproteinemia omozigote di tipo II e le malattie metaboliche come la malattia di Fabry (4, 6, 7). Anche la malattia renale allo stadio terminale, e in generale i disturbi del metabolismo minerale, possono contribuire alla calcificazione della valvola (4, 8).

*La **degenerazione calcifica** della valvola aortica, fino a qualche anno fa ritenuta un processo passivo da usura, è attualmente considerata un processo attivo caratterizzato da infiammazione e rimodellamento fibro-calcifico successivo.* Questo processo prevede due fasi: la fase di iniziazione, simile alla fisiopatologia dell'aterosclerosi, caratterizzata da accumulo lipidico, infiammazione e deposito di matrice ossea extracellulare, a cui fa seguito una fase di propagazione, con la calcificazione vera e propria. Nella prima fase, l'innescò è dato da uno stress meccanico che danneggia le cellule endoteliali della valvola (VEC), presenti nel suo strato esterno. Attraverso i siti danneggiati, si ha l'ingresso di LDL-C, della Lipoproteina a (Lp(a)), trasportatore dei fosfolipidi ossidati (OxPL) fortemente aterogeni, e di cellule infiammatorie quali macrofagi e linfociti. La Lp (a) e gli OxPL attivano una cascata infiammatoria (NF-KB, IL 6) che promuove nelle cellule interstiziali della valvola (VIC) un fenotipo simil osteoblastico (RUNX, BMP2) con la produzione della fosfatasi alcalina e di depositi di calcio. La ridotta compliance che deriva dalla formazione dei depositi di calcio crea ulteriori danni meccanici, apoptosi e calcificazione, alimentando il circolo vizioso della calcificazione (fase di propagazione). Per cui la **lipoproteina a** avrebbe un ruolo chiave nella calcificazione della valvola e indipendente dall'assetto lipidico del paziente; infatti, studi randomizzati su statine e ACE inibitori non hanno mostrato beneficio in questi pazienti (13). In particolare, livelli di Lp(a) plasmatica elevata (>50 mg per dL; il limite superiore di normalità è <30 mg

per dL) sono associati a un aumento doppio della progressione della SA (14). Infatti, sebbene ad oggi non vi sia alcuna farmacoterapia efficace nel bloccare l'avanzamento della SA, tra gli obiettivi terapeutici c'è anche la Lp(a) (15). Ad esempio, nei nuovi scenari possibili vi sono gli oligonucleotidi antisenso che hanno come bersaglio la Lp(a) e gli anticorpi neutralizzanti contro gli OxPL (13).

La degenerazione calcifica della valvola di natura congenita si ha invece nella **bicuspidia aortica** nella quale vi sono due lembi funzionali spesso di dimensioni disuguali; il flusso turbolento che si ha comporta a lungo andare danno endoteliale e sclerosi calcifica; infatti, nei pazienti con valvola bicuspidica vi è un rischio del 50% di andare incontro a sostituzione valvolare aortica (13).

Nella **SA reumatica** si ha fusione delle commissure e l'infiammazione endocardica è il *primum movens* della fibrosi, con calcificazione delle cuspidi aortiche.

1.1.2 Epidemiologia

La SA è la seconda malattia valvolare più comune nel mondo occidentale dopo l'insufficienza mitralica ed è la *valvulopatia maggiormente correlata all'invecchiamento* (figura 1). Colpisce infatti il 2% della popolazione tra i 65 ei 75 anni e il 6% di quella di età superiore ai 75 anni (9). Si prevede che questo numero subirà un incremento del doppio o triplo nei prossimi decenni per via dell'aumento dell'aspettativa di vita (10).

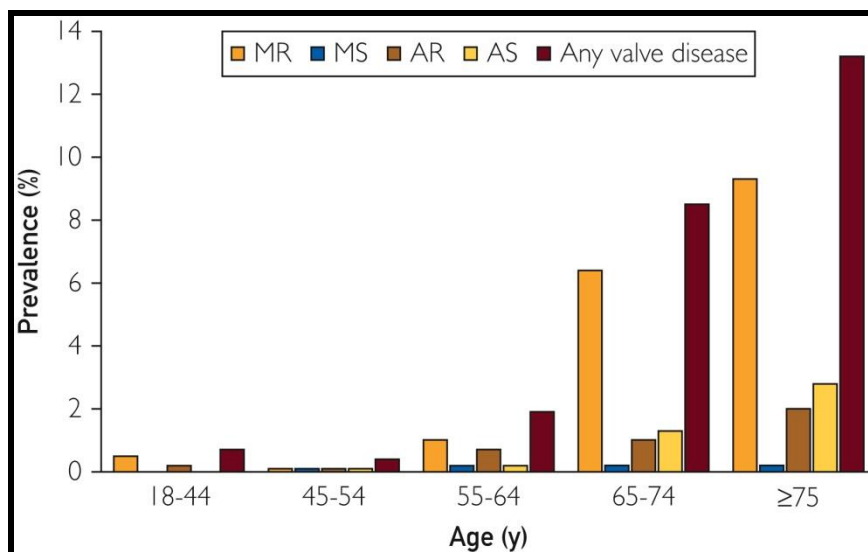


Figura 1: Progressione della stenosi aortica con l'avanzare dell'età

Le cause della stenosi aortica variano geograficamente. La stenosi calcifica è più comune in Nord America e in Europa, mentre la malattia reumatica della valvola è più comune nei paesi in via di sviluppo (9).

Secondo le linee guida ESC/EATS 2021, inoltre, rappresenta la lesione valvolare primaria che necessita più frequentemente di trattamento chirurgico o transcateretere nel mondo occidentale (11).

La SA è inoltre frequentemente associata ad altre lesioni valvolari nel contesto di malattia multivalvolare, la cui causa più frequente è la cardiopatia reumatica (51,4%) a cui fa seguito l'eziologia calcifico degenerativa. Cause più rare sono l'endocardite, la radioterapia toracica e mediastinica, gli effetti avversi dei farmaci, patologie del connettivo e della radice aortica. La malattia multivalvolare, definita come la combinazione di stenosi o insufficienza di due o più valvole cardiache, è sempre più frequente nella pratica clinica, presentandosi nel 10% dei pazienti sottoposti a chirurgia valvolare, e destinata ad aumentare con l'aumento dell'età media. Per quanto concerne la valvola aortica, circa il 75% dei pazienti con una diagnosi primaria di stenosi aortica presenta un certo grado di concomitante insufficienza aortica e il 20-80% presenta insufficienza mitralica. Nello studio PARTNER, si è riscontrata una concomitante insufficienza mitralica moderata o severa nel 20% dei pazienti, con SA grave, sottoposti a sostituzione transcateretere o chirurgica della valvola aortica. Tale combinazione si riscontra maggiormente in presenza di malattia

reumatica ma anche di bicuspidia aortica o lesioni da radiazioni. Infine, nel 18% dei pazienti sottoposti a TAVI è stata riscontrata una stenosi mitralica concomitante (12).

1.1.3 Fisiopatologia: da ipertrofia ventricolare sinistra adattiva a scompenso cardiaco conclamato

L'area dell'ostio valvolare è normalmente di 3-4 cm². La riduzione dell'orifizio valvolare (di entità lieve, area inferiore a 2 cm²; moderata tra 1,5 e 1 cm²; severa inferiore a 1 cm²) comporta un ostacolo all'eiezione di sangue dal ventricolo sinistro all'aorta, con l'aumento della pressione sistolica ventricolare sinistra. Si crea un gradiente pressorio transvalvolare proporzionale all'entità dell'ostruzione. In particolare, quando la riduzione dell'ostio è a meno di un quarto del valore normale, il gradiente pressorio è di almeno 50 mmHg. Per la legge di Laplace ($s=Pr/2h$), l'aumento della pressione endocavitaria si accompagna ad un aumento di spessore di parete per normalizzare lo stress di parete (s), mentre la cavità (r) non si dilata. **L'ipertrofia del ventricolo sinistro** consente in questo modo di mantenere una buona gittata sistolica e pressioni di riempimento normali. Il meccanismo di compenso dell'ipertrofia comporta però un aumento del consumo miocardico di ossigeno (MVO₂) e una maggiore rigidità ventricolare, ovvero una minore distensibilità durante la diastole. Il contributo atriale al suo riempimento diventa quindi fondamentale. Per cui la fibrillazione atriale o fenomeni di tachicardia possono alterare questo compenso precario.

È stato dimostrato che, in condizione di sovraccarico pressorio, lo stress protratto dei cardiomiociti è lo stimolo meccanico che ne induce la crescita, con l'aggiunta di sarcomeri in parallelo (15). Dunque, l'ipertrofia si realizza con un aumento di dimensione dei cardiomiociti e aumento dello spessore delle pareti. In modo coordinato all'ipertrofia, si verifica anche un aumento dell'impalcatura di tessuto connettivo, vascolare e nervoso circostante. Si realizza cioè una *fibrosi definita reattiva o miocardica diffusa* (16). Questa consiste in un aumento diffuso, tipicamente interstiziale e perivascolare, di matrice extracellulare (ECM), in particolare di collagene di tipo I (più rigido

rispetto al tipo III) da parte dei miofibroblasti. Diversi stimoli possono indurre la differenziazione dei fibroblasti residenti in miofibroblasti, tra cui lo stress meccanico prolungato, l'infiammazione, l'Angiotensina II, il fattore di crescita del tessuto connettivo (CTGF) e il più potente TGF beta; quest'ultimo è prodotto da fibroblasti, miofibroblasti e ECM in un circuito a feedback positivo. Il **pattern di rimodellamento** del ventricolo sinistro è comunque molto eterogeneo, con differenti implicazioni nella funzionalità cardiaca e prognosi (rimodellamento concentrico, ipertrofia concentrica ed eccentrica) e risente dell'influenza di diversi fattori di rischio quali età sesso, fattori genetici, fattori metabolici e la coesistenza di malattia coronarica o ipertensione.

È stata riscontrata una prognosi peggiore per ipertrofia concentrica, maggiormente prevalente nella donna (16,17,18). Il rimodellamento asimmetrico del ventricolo sinistro, che consiste in un aumento dello spessore del setto maggiore o uguale a 13 mm e rapporto tra spessore del setto e parete posteriore $>1,5$, è stato invece maggiormente associato a ipertensione, malattia coronarica (19, 20, 21) ed età avanzata (19).

A lungo andare, l'accumulo di collagene interstiziale provoca rigidità ventricolare e **disfunzione diastolica** (22). Inoltre, la fibrosi può alterare la conduzione dell'impulso elettrico, diventando un substrato aritmogeno. La riduzione del flusso coronarico e il flusso subendocardico alterato dall'ipertrofia miocardica protratta induce ipossia dei cardiomiociti con morte cellulare e conseguente **fibrosi sostitutiva** (16), generando un *circolo vizioso in cui la fibrosi determina ulteriore fibrosi*. Ciò spiega anche la sintomatologia anginosa di questi pazienti con coronarie indenni alla coronarografia.

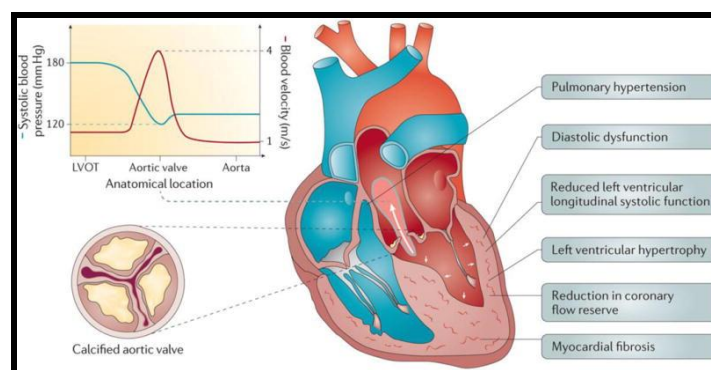


Figura 2: Fisiopatologia della ipertrofia ventricolare sx

Con la **progressione della fibrosi** peggiora la disfunzione diastolica, con aumento delle pressioni di riempimento ventricolari (ipertensione polmonare secondaria e dispnea) fino a **disfunzione contrattile** con riduzione della frazione d'eiezione (FE). La **riduzione della FE** si ha solo in fase tardiva, preceduta dall'insorgenza dei sintomi. La maggior parte dei pazienti presenta ipertrofia ventricolare sinistra con normale funzione sistolica (5). In alcuni casi può esserci una disfunzione sistolica del ventricolo sinistro con FE conservata e sintomi assenti, dunque subclinica, relativa ad una **disfunzione longitudinale del ventricolo sinistro** con funzione radiale e circonferenziale conservata. Ciò è spiegato dal fatto che a livello subendocardico, dove le fibre muscolari hanno disposizione longitudinale, può esserci un grado maggiore di fibrosi e ischemia (16). A questo proposito, la valutazione del grado di fibrosi alla risonanza magnetica potrebbe evidenziare una disfunzione sistolica ventricolare sinistra subclinica (23).

1.1.4 Quadro clinico

I pazienti rimangono asintomatici per 10-20 anni. Tipicamente, i sintomi iniziano all'età di 50-70 anni nei pazienti con la valvola aortica bicuspidale e a più di 70 anni nei pazienti con stenosi calcifica della valvola tricuspidale (5). Circa un terzo dei pazienti con SA grave è comunque asintomatico (24). La progressione emodinamica è maggiore in presenza di fattori di rischio concomitanti tra cui età avanzata, grave calcificazione dei lembi, ipertensione, elevati livelli circolanti di lipoproteina A (5,16, 25, 26). La sopravvivenza media senza sostituzione valvolare aortica è solo di 1-3 anni dopo l'esordio dei sintomi (5, 27, 28).

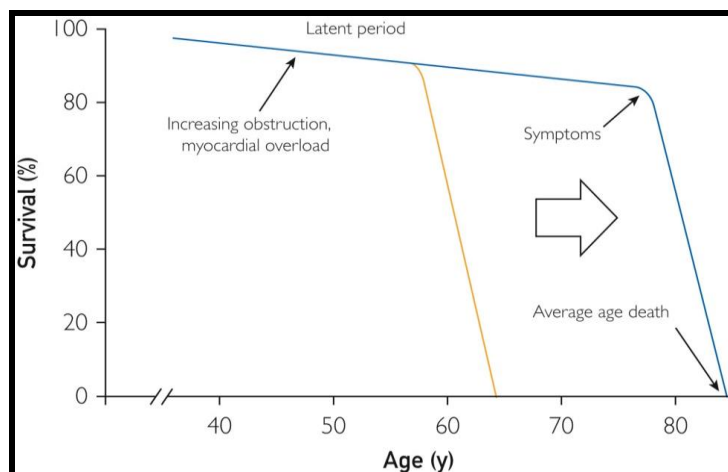


Figura 3: storia naturale della stenosi aortica (32)

La triade sintomatologica che caratterizza la SA consiste in angina, sincope e dispnea.

L'**angina** si sviluppa per via della sofferenza del circolo coronarico. Si ha infatti una ridotta perfusione coronarica dovuta alla compressione estrinseca da parte del ventricolo rigido sui vasi coronarici epicardici. Inoltre, il circolo coronarico a lungo andare non riesce più ad adattarsi e a soddisfare l'aumentata richiesta di ossigeno del miocardio ipertrofico. La riduzione del rapporto tra domanda e offerta di ossigeno è responsabile di un danno tissutale che consiste in un aumento dello stress ossidativo, sovraccarico di calcio e aumento metalloproteasi (MPP) con *rimodellamento avverso* (30), ovvero *eccessiva degradazione della matrice extra cellulare cardiaca*. Infatti, l'ischemia relativa e/o ipossia subendocardica che ne deriva comporta apoptosi dei cardiomiociti e fibrosi sostitutiva irreversibile con progressione della transizione tra ipertrofia ventricolare adattiva a patologica e quindi a scompenso cardiaco.

La **sincope** consiste in una transitoria e reversibile perdita di coscienza dovuta a ipoperfusione cerebrale. La vasodilatazione periferica riflessa non viene bilanciata da un'adeguata portata cardiaca a causa dell'ostruzione. Si ha così caduta della pressione sistemica e quindi della perfusione cerebrale, tipicamente durante lo sforzo fisico. Nella SA grave, inoltre, possono essere coinvolti anche barocettori non funzionanti (5).

I **sintomi della congestione** sono relativi alla fase tardiva in cui si ha aumento delle pressioni di riempimento del ventricolo sinistro, trasmesse a

monte al circolo polmonare, o incapacità di aumentare la gittata cardiaca con l'esercizio. In base ai diversi gradi di ipertensione polmonare, i pazienti avranno affaticamento, intolleranza allo sforzo, dispnea da sforzo fino a quadri più gravi di dispnea parossistica notturna, ortopnea e edema polmonare acuto (5).

Nei pazienti sintomatici, in modo prevalente rispetto agli asintomatici, vi è alto rischio di morte improvvisa. Tra le altre complicanze possono esserci endocardite infettiva, disturbi della conduzione (indagare ad esempio una condizione di sincope a riposo), emorragie del basso tratto gastro intestinale dovute a S. Von Willebrand acquisita e embolizzazione sistemica o cerebrale a partire da emboli calcifici valvolari.

I reperti obiettivi più caratteristici sono:

- un polso parvus (ascesa lenta) e tardus (ridotta intensità);

- alla palpazione è presente un fremito irradiato al collo e a livello carotideo;

- all'auscultazione può esserci scomparsa della componente aortica del secondo tono (T2) o in SA grave sdoppiamento paradossale di T2.

Il reperto più caratteristico è dato comunque da un soffio sistolico (metà sistole) aspro e di bassa frequenza udibile a livello del focolaio aortico (secondo spazio intercostale destro) con irradiazione al collo e alle carotidi. In presenza di estesa calcificazione valvolare, questo può irradiarsi al margine sternale sinistro e apice (fenomeno di Gallavardin). L'intensità del soffio è inversamente proporzionale alla severità e avanzamento della stenosi.

1.1.5 Diagnosi

L'ecocardiografia rimane l'esame di prima scelta per la diagnosi di stenosi aortica. Consente di valutare l'anatomia della valvola, compreso il grado di calcificazione e l'area dell'orifizio, gli spessori parietali e la funzione del ventricolo sinistro, l'ipertensione polmonare, la dilatazione dell'anello aortico e l'eventuale presenza di altre valvulopatie (Malattia multi valvolare). Per il calcolo del gradiente pressorio viene usata l'ecocardiografia Doppler (31,32).

Le attuali linee guida ESC 2021 identificano le seguenti 4 categorie (figura 5) in base alla misurazione ecografica del gradiente pressorio medio, della velocità di picco transvalvolare (V_{max}) e dell'area valvolare (AVA):

- Stenosi aortica ad alto gradiente (gradiente medio $>$ o uguale a 40mmHg, velocità di picco $>$ o uguale a 4m/s, area valvolare $<$ o uguale a 1 cm^2 ($0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$));
- Stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente con frazione di eiezione ridotta (gradiente medio $<$ 40mmHg, area valvolare $\leq 1 \text{ cm}^2$, FEVS $<$ 50%, indice di gittata sistolica (SVi) $<$ o uguale a $35 \text{ ml}/\text{m}^2$);
- Stenosi aortica a basso flusso e basso gradiente con frazione di eiezione preservata (gradiente medio $<$ 40 mmHg, area valvolare $<$ o uguale a 1 cm^2 , FEVS $>$ o uguale a 50%, SVi $<$ o uguale $35 \text{ ml}/\text{m}^2$);
- Stenosi aortica con normale flusso e basso gradiente con frazione di eiezione preservata (gradiente medio $<$ 40 mmHg, area valvolare $<$ o uguale a 1 cm^2 , FEVS $>$ o uguale a 50%, SVi $>$ $35 \text{ ml}/\text{m}^2$).

Nei casi in cui l'ecocardiografia non sia né fattibile né conclusiva, come spesso accade nel contesto di SA a basso flusso e a basso gradiente, si può procedere con **l'imaging da sforzo**, (l'ecostress con dobutamina ci aiuta a smascherare i pazienti asintomatici ed è inoltre più sensibile per valutare la funzione ventricolare sinistra) o con la TC.

L'**ANGIO-TC** ci consente di valutare meglio l'anatomia della valvola e la sua calcificazione. È utile in sede pre chirurgica per la misurazione dell'area e della circonferenza dell'anulus e per valutarne la distanza dagli osti coronarici.

La **RMC** (risonanza magnetica cardiaca) consente di misurare spessore, massa, volumi, FE del ventricolo sinistro. È in grado di identificare, quantificare la fibrosi miocardica (30) e di valutarne la progressione da fibrosi miocardica diffusa (reversibile) a sostituiva (irreversibile). (32)

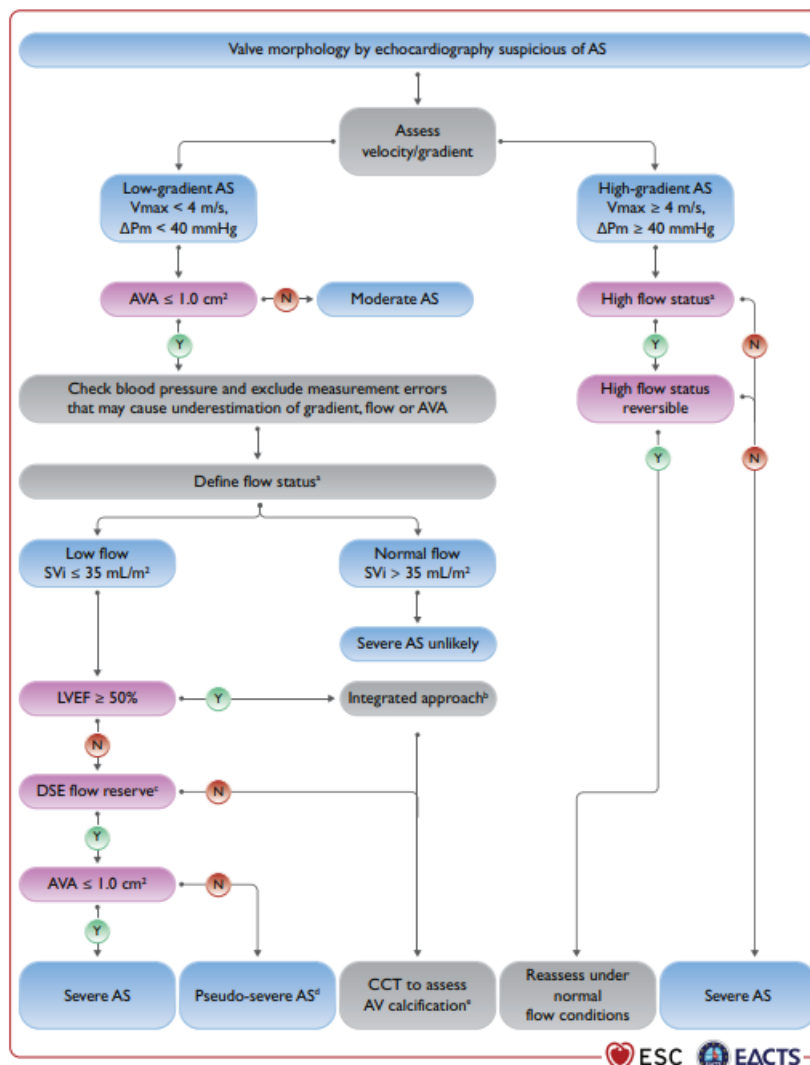


Figura 4: valutazione all'imaging della stenosi aortica; 2021 Guidelines ESC/EATS for management of valvular disease (31)

La valutazione dello stadio della fibrosi (miocardio normale, fibrosi miocardica diffusa e sostitutiva), potrebbe consentire l'identificazione precoce della progressione dell'ipertrofia ventricolare sinistra adattiva nella SA a scompenso cardiaco. Ciò si traduce in un'ottimizzazione dei tempi per la sostituzione della valvola e quindi nella riduzione di morbilità e mortalità post operatorie, più elevate in presenza di SA clinicamente manifesta. LA RMC appare utile anche in caso di amiloidosi cardiaca, per la quale si può prendere in considerazione anche la scintigrafia (30).

Per quanto riguarda la misurazione dei livelli di **BNP**, nei pazienti anziani con dispnea possono aiutare a riconoscerne l'origine cardiogena. In maniera

analoga, nel paziente asintomatico con SA grave, livelli elevati di BNP possono predire uno scompenso e l'insorgenza dei sintomi.

Tra le altre metodiche da considerare vi sono:

- **RX torace:** non è diagnostico; può mostrare la calcificazione dell'anello aortico ed eventuale congestione polmonare.
- **ECG:** non è diagnostico; può mostrare segni di ipertrofia ventricolare sinistra, che possono avviare l'iter diagnostico, o disturbi di conduzione come blocchi AV o altri tipi di blocchi intraventricolari, ad esempio un emblocco anteriore sinistro (33), anomalie aspecifiche dell'onda T e del tratto ST.
- **cateterismo:** viene usato quando non vi è corrispondenza clinica ed ecografia nell'iter diagnostico, mancanza di esaustività dei test diagnostici non invasivi (ad esempio per confermare il gradiente pressorio o per il calcolo area valvolare in dubbio all'ecografia) e per l'angiografia coronarica, come valutazione dell'anatomia dei vasi coronarici in sede pre chirurgica o ai fini terapeutici.

1.1.6 Terapia

Attualmente non vi è terapia medica che abbia dimostrato di agire sulla progressione della SA. Studi randomizzati sulle statine non hanno mostrato un loro beneficio nella storia naturale del paziente SA. Sebbene utili come trattamento sintomatico a breve termine, la terapia medica e la valvuloplastica con palloncino da sole non modificano la prognosi sfavorevole e la storia naturale della SA severa, per la quale l'unico trattamento efficace è la sostituzione della valvola attraverso l'approccio chirurgico o transcateretere (TAVI).

Il **trattamento medico** è sintomatico, in fase preoperatoria o post operatoria, o palliativo in assenza di indicazione ad intervento di sostituzione valvolare. I farmaci indicati sono gli ACE inibitori, con particolare attenzione al trattamento di un'ipertensione concomitante per il rischio di grave ipotensione; i diuretici possono servire per alleviare i sintomi di congestione in attesa di intervento (31).

La **valvuloplastica con palloncino** consiste nella dilatazione della valvola aortica stenotica attraverso il gonfiaggio di un palloncino espandibile inserito attraverso catetere. È indicata per pazienti emodinamicamente stabili e sintomatici, in attesa di intervento di sostituzione valvolare o contestualmente a TAVI.

Nei pazienti sottoposti a valvuloplastica vi è un moderato miglioramento dello stato emodinamico, e quindi della qualità di vita, ma solo a breve termine. Si riserva, inoltre, come strategia palliativa sintomatica ai pazienti per i quali non è possibile procedere con la sostituzione della valvola e nei bambini e adolescenti per via dell'aumentato rischio di morte improvvisa.

In assenza di intervento di sostituzione valvolare il tasso di mortalità annua per SA clinicamente manifesta è pari al 25%, ovvero un'aspettativa di vita di soli 3 anni (39). L'intervento di sostituzione valvolare appare efficace nel miglioramento dei sintomi e della sopravvivenza. Nella maggior parte dei pazienti si osserva anche un miglioramento della funzione sistolica ventricolare sinistra (FE).

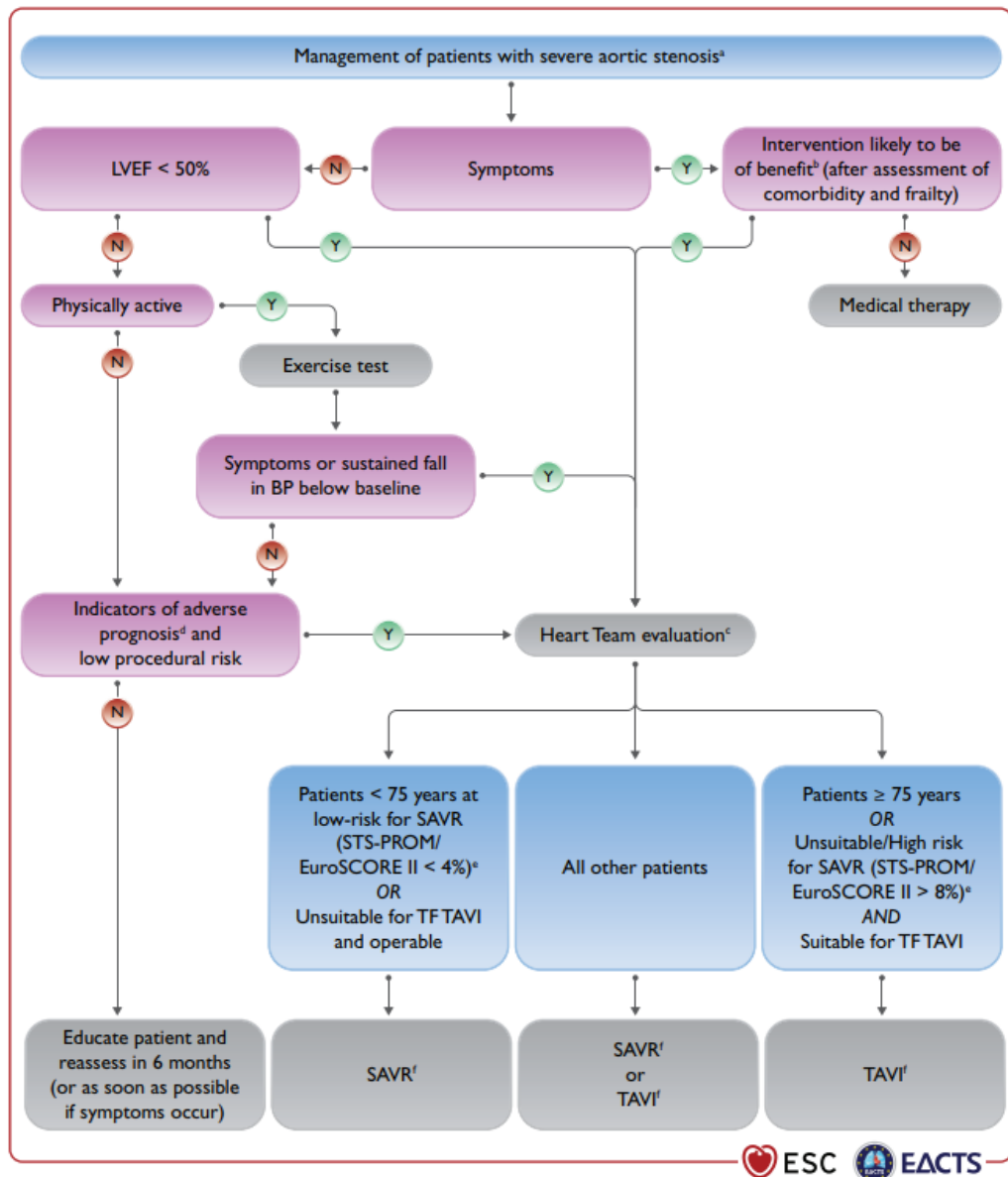


Figura 5: Flow chart per il trattamento della stenosi aortica severa, secondo le linee guida EASC/EATS 2021 (31)

Un team multidisciplinare, “Heart team”, valuta tra le due modalità di sostituzione, per via chirurgica o transcateretere, sulla base del rischio relativo, considerazioni anatomiche (esempio aorta a porcellana o calcificazione grave alla TC), cliniche e procedurali. L’indicazione all’intervento risente anche del suo beneficio in termini di miglioramento della qualità di vita e dell’aspettativa di vita (>1 anno) secondo le ultime linee guida ESC/EATS 2021. La valutazione va discussa con il paziente al fine di una scelta informata. Le attuali linee guida incoraggiano l’integrazione del punteggio STS-PROM/EUROSCORE II per valutare il paziente chirurgico a basso (<4%) o

alto rischio (>8%). STS PROM (<http://riskcalc.sts.org/>) è il punteggio del rischio di mortalità introdotto dalla Società di chirurgia toracica (STS), da combinare con EUROSCORE II (<http://www.euroscore.org/>) per il rischio operativo cardiaco. Questi punteggi sono dinamici, ovvero cambiano nel tempo e devono essere combinati con altri fattori di rischio come fattori anatomici (ad esempio gravi calcificazioni o ispessimenti valvolari, irradiazioni mediastiniche pregresse, bicuspidia aortica), la FRAGILITA' del paziente (una grave fragilità controindica SAVR; approfondimento nel relativo capitolo sulla fragilità), malnutrizione e deficit cognitivo, insufficienza d'organo.

Raccomandazioni per intervento di sostituzione valvolare, come da linee guida (figura 8 (31)):

Secondo le ultime linee guida ESC/EATS 2021, l'intervento è raccomandato nei pazienti *sintomatici* con SA severa ad alto gradiente e nei pazienti con SA severa a basso flusso-basso gradiente con frazione di eiezione ridotta (<50%).

L'intervento è raccomandato nei pazienti *asintomatici* con SA severa e disfunzione sistolica VS (FEVS<50%) non imputabile ad altre cause e nei pazienti asintomatici con SA severa con sintomi al test da sforzo. Nelle medesime condizioni ma con FEVS>55% e calo pressorio >20mmHg al test da sforzo, rispettivamente, l'intervento va comunque preso in considerazione. Nelle rimanenti casistiche (FEVS>55% e test da sforzo normale) va preso in considerazione in presenza di stenosi molto severa; severa calcificazione valvolare alla TC e progressione Vmax > o uguale a 0,3m/s/anno; aumento triplo del BNP.

Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico di sostituzione valvolare è indicata nei pazienti di età inferiore a 75 anni, a rischio chirurgico basso (punteggio STS-PROM/EUROSCORE II<4%) o nei pazienti operabili ma non candidabili a TAVI con approccio transfemorale (31). L'intervento viene eseguito con anestesia generale e prevede un approccio open-chest a cuore aperto mediante toracotomia. Si ricorre alla circolazione extracorporea (CEC) con l'uso di una

macchina cuore-polmone che permetta di bypassare il cuore, che viene temporaneamente bloccato. Si procede così con la sutura della protesi biologica o meccanica in sede per poi ripristinare la normale anatomia dei vasi e l'attività cardiaca. La mortalità operatoria è di circa il 3,2% nei pazienti sottoposti a intervento di sostituzione della valvola aortica isolato (5, 35, 36) e nei pazienti con comorbidità lievi e età inferiore ai 70 anni è stata registrata una mortalità inferiore all'1% (4).

A) Symptomatic aortic stenosis	Class ^b	Level ^c			
Intervention is recommended in symptomatic patients with severe, high-gradient aortic stenosis [mean gradient ≥ 40 mmHg, peak velocity ≥ 4.0 m/s, and valve area ≤ 1.0 cm ² (or ≤ 0.6 cm ² /m ²)]. ^{235,236}	I	B	Intervention should be considered in asymptomatic patients with LVEF $>55\%$ and a normal exercise test if the procedural risk is low and one of the following parameters is present: <ul style="list-style-type: none"> Very severe aortic stenosis (mean gradient ≥ 60 mmHg or $V_{max} > 5$ m/s).^{9,242} Severe valve calcification (ideally assessed by CCT) and V_{max} progression ≥ 0.3 m/s/year.^{164,189,243} Markedly elevated BNP levels ($>3 \times$ age- and sex-corrected normal range) confirmed by repeated measurements and without other explanation.^{163,171} 	Ila	B
Intervention is recommended in symptomatic patients with severe low-flow ($SVI \leq 35$ mL/m ²), low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with reduced ejection fraction ($<50\%$), and evidence of flow (contractile) reserve. ^{32,237}	I	B			
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient (<40 mmHg) aortic stenosis with normal ejection fraction after careful confirmation that the aortic stenosis is severe ^d (Figure 3).	IIa	C	C) Mode of intervention Aortic valve interventions must be performed in Heart Valve Centres that declare their local expertise and outcomes data, have active interventional cardiology and cardiac surgical programmes on site, and a structured collaborative Heart Team approach.	I	C
Intervention should be considered in symptomatic patients with low-flow, low-gradient severe aortic stenosis and reduced ejection fraction without flow (contractile) reserve, particularly when CCT calcium scoring confirms severe aortic stenosis.	IIa	C	The choice between surgical and transcatheter intervention must be based upon careful evaluation of clinical, anatomical, and procedural factors by the Heart Team, weighing the risks and benefits of each approach for an individual patient. The Heart Team recommendation should be discussed with the patient who can then make an informed treatment choice.	I	C
Intervention is not recommended in patients with severe comorbidities when the intervention is unlikely to improve quality of life or prolong survival >1 year.	III	C	SAVR is recommended in younger patients who are low risk for surgery (<75 years ^e and STS-PROM/EuroSCORE II $<4\%$) ^{e,f} , or in patients who are operable and unsuitable for transfemoral TAVI. ²⁴⁴	I	B
B) Asymptomatic patients with severe aortic stenosis					
Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF $<50\%$) without another cause. ^{9,238,239}	I	B	TAVI is recommended in older patients (≥ 75 years), or in those who are high risk (STS-PROM/EuroSCORE II $>8\%$) or unsuitable for surgery. ^{197-206,245}	I	A
Intervention is recommended in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and demonstrable symptoms on exercise testing.	I	C	SAVR or TAVI are recommended for remaining patients according to individual clinical, anatomical, and procedural characteristics. ^{202-205,207,209,210,212} f.g.	I	B
Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and systolic LV dysfunction (LVEF $<55\%$) without another cause. ^{9,240,241}	IIa	B	Non-transfemoral TAVI may be considered in patients who are inoperable and unsuitable for transfemoral TAVI.	IIb	C
Intervention should be considered in asymptomatic patients with severe aortic stenosis and a sustained fall in BP (>20 mmHg) during exercise testing.	IIa	C	Balloon aortic valvotomy may be considered as a bridge to SAVR or TAVI in haemodynamically unstable patients and (if feasible) in those with severe aortic stenosis who require urgent high-risk NCS (Figure 1).	IIb	C
D) Concomitant aortic valve surgery at the time of other cardiac/ascending aorta surgery					
SAVR should be considered in patients with moderate aortic stenosis ^h undergoing CABG or surgical intervention on the ascending aorta or another valve after Heart Team discussion.	IIa	C	SAVR is recommended in patients with severe aortic stenosis undergoing CABG or surgical intervention on the ascending aorta or another valve.	I	C

Figura 6: RACCOMANDEAZIONI AVR guidelines ESC/EATS 2021 (31)

TAVI (impianto trans-catetere valvola aortica)

Nei pazienti di età superiore a 75 anni con rischio chirurgico alto (punteggio STS-PROM/EUROSCORE II $>8\%$) o proibitivo vi è indicazione per TAVI (31).

La TAVI consiste in una procedura minimamente invasiva che prevede l'apposizione di una valvola aortica biologica o meccanica all'interno dell'orifizio della valvola stenotica nativa mediante un catetere. *L'approccio transfemorale è il più utilizzato* (circa due terzi (56–75%) delle procedure TAVI). Infatti, è stata associata a una mortalità inferiore e a un recupero più rapido rispetto agli approcci di accesso alternativi (37,38). Questi ultimi includono l'approccio transapicale, con una mini incisione a livello dell'apice cardiaco, o direttamente transaortico. Altri siti di ingresso sono l'arteria succlavia, ascellare o carotide interna. Il principale limite dell'arteria femorale, valutata in sede preoperatoria alla angio TC, è la riduzione del suo diametro. Le valvole transcateretere espandibili e autoespandibili a palloncino sono state le più studiate e usate fino ad oggi, in particolare la valvola espandibile a palloncino (Edwards SAPIEN, Edwards Lifesciences) e la valvola autoespandibile (CoreValve, Medtronic). Le valvole sono in continuo perfezionamento. La valvola meccanica richiede anticoagulazione a vita.

Un'adeguata pianificazione pre procedurale, comprese le misurazioni dell'anulus della valvola aortica, la scelta della valvola cardiaca e l'eventuale disegno preliminare di complicanze peri procedurali, è l'elemento chiave per una procedura di successo, come da linee guida. Il gold standard è l'esecuzione di un'angiotomografia computerizzata multi-detettore (MDCT), che fornisce tutte le informazioni richieste più rilevanti (anulus aortico; diametro, angolazione e modello di distribuzione delle calcificazioni della valvola aortica; area e perimetro del tratto di efflusso e della giunzione sino tubulare; seni di Valsalva; altezza delle arterie coronarie; aorta ascendente e valutazione dei siti di accesso). In alternativa, è possibile ricorrere all'ecocardiografia 3D e alla risonanza magnetica (RMC). (39)

La TAVI, dal 2002 anno di primo impianto ad oggi, è diventata una strategia terapeutica sempre più consolidata e in continuo miglioramento. In Germania, la TAVI ha superato l'approccio chirurgico come trattamento definitivo della stenosi aortica e negli Stati Uniti la TAVI rappresenta il 30% di tutte le sostituzioni valvolari (40).

Sebbene la TAVI segua un approccio minimalista, simile a quello dell'inserimento di uno stent, non è priva di *complicanze*. Secondo una review recentissima (aprile 2022) tra le complicazioni peri-procedurali più diffuse vi sono l'ostruzione coronarica, l'infarto miocardico acuto, il tamponamento cardiaco, danno alla valvola mitralica e l'embolizzazione della valvola. Le complicanze post procedurali includono accesso/sanguinamento vascolare, problemi meccanici delle valvole, anomalie del ritmo cardiaco e insufficienza renale acuta. (41)

La complicanza più frequente è il rigurgito para valvolare (leak protesico), di frequente riscontro ecocardiografico (42). Quest'ultimo è stato associato ad un aumento della mortalità, probabilmente anche se presente in forma lieve (43,44). Le complicanze più rare sono invece ictus, rottura dell'aorta e ostruzione coronarica (45).

La TAVI può essere svolta in anestesia locale con sedazione moderata o in anestesia generale. Si è visto che una sedazione cosciente riduce la degenza ospedaliera e potrebbe ridurre la morbilità procedurale (46).

Nello studio PARTNER, si è osservata una non inferiorità di TAVI in termini di riduzione della mortalità rispetto al trattamento chirurgico. Esiste comunque un sottogruppo considerevole di pazienti con aumentata mortalità post procedurale o senza beneficio di miglioramento di qualità di vita. Ad esempio, nello studio PARTNER I tra i pazienti inoperabili trattati con TAVI della coorte B, vi era un maggiore tasso di mortalità (31%) e un ridotto miglioramento della qualità di vita o di classe NYHA (47,48). Nei pazienti della coorte A trattati con TAVI o approccio chirurgico vi era un aumento della mortalità prevalentemente per cause non cardiache. In parallelo, per le cause di morte ignote vi era correlazione con la fragilità del paziente (49). Ciò sottolinea l'importanza di una valutazione pre-operatoria integrata che tenga conto di eventuali comorbilità e *fragilità* del paziente. Per alcuni di questi pazienti, in accordo anche con la volontà e scelta informata del paziente, sarebbe più utile un approccio terapeutico palliativo. (50-53)

Dati emergenti confermano la non inferiorità della TAVI rispetto alla chirurgia. In uno studio clinico randomizzato recentissimo (maggio 2022)

pubblicato da “Jama Network” (51) è stato valutato l’effetto della sostituzione valvolare transcatetere rispetto all’approccio chirurgico sulla mortalità per tutte le cause. Sono stati inclusi 913 pazienti con rischio operatorio moderatamente alto (età avanzata e diverse comorbilità). Il follow up ad un anno ha indicato una mortalità per tutte le cause da TAVI inferiore al trattamento chirurgico (4,6 % vs 6,6%), dimostrando la non inferiorità della TAVI rispetto alla chirurgia in relazione all’aumento della mortalità ad un anno. Le complicanze vascolari e i disturbi di conduzione con indicazione al pace maker si sono evidenziate comunque maggiori nella TAVI rispetto alla chirurgia, nella quale prevalgono le complicanze emorragiche.

1.2 FRAGILITÀ

1.2.1 Definizione

La fragilità è una sindrome geriatrica multifattoriale caratterizzata da uno stato di maggiore vulnerabilità a stimoli stressogeni anche minimi. Il declino funzionale dei diversi sistemi fisiologici comporta una ridotta riserva omeostatica. Ne deriva un aumento del rischio di eventi avversi tra cui cadute, delirio, disabilità, ospedalizzazione e morte. Vi sono due modelli per l'identificazione della fragilità, pressoché sovrapponibili, entrambi associati ad una riduzione della sopravvivenza. Il *fenotipo Fried Frailty* presenta diverse caratteristiche fisiche, ovvero calo ponderale, debolezza e scarsa resistenza. Il *modello di accumulo di deficit* considera l'esaurimento progressivo della riserva omeostatica una conseguenza dell'accumulo di vari deficit (fisici, mentali e sociali) (53). In questo caso l'indice di fragilità (Frailty index), dato dalla somma dei deficit in scale con numero di item variabile da 32 a 70, ne consente la valutazione (53).

Attualmente la fragilità clinica è intesa come una condizione multidimensionale caratterizzata da 4 domini: fisico, mentale, nutrizionale e socio-economico e tale interpretazione deriva dall'applicazione sempre più diffusa della valutazione multidimensionale geriatrica (54).

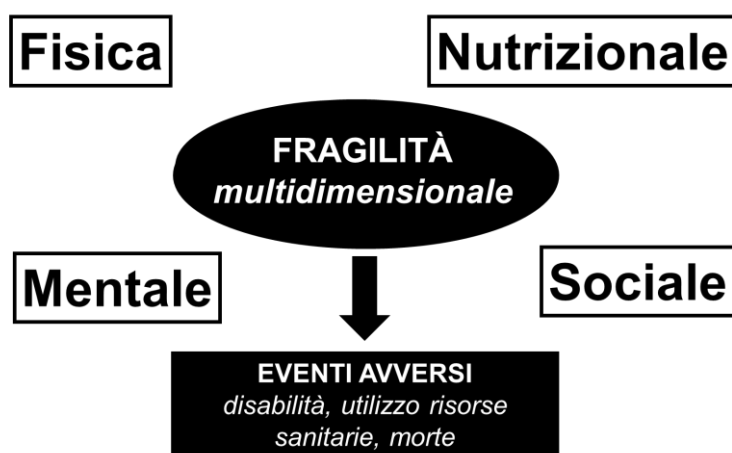


Figura 7 - Fragilità

A tal proposito, lo strumento IFi (*Italian Frailty Index*), versione validata in lingua italiana del Frailty index, comprende 40 items e in

particolare: un punteggio da 1 a 16 identifica una fragilità lieve; un punteggio compreso tra 16,1 e 27 corrisponde a fragilità moderata; la fragilità severa è identificata dal punteggio compreso tra 21,1 e 40. A ogni item è attribuito un punteggio da 0 a 1 e tra questi vi è anche la valutazione dello stato nutrizionale attraverso il Mini Nutritional Assessment (MNA) (<17=1; 17-23,5=0,5; >24=0), il Social Support Score SSS (>13=1; 6-13=0,5; 1-5=0) e lo stato cognitivo del paziente attraverso il Mini Mental State Examination (MMSE) (<10=1; 11-17=0,75; 18-20=0,5; 21-24=0,25; >24=0). Il più grande limite di IFi è la durata della somministrazione che, nel caso venga somministrato dopo la valutazione multidimensionale geriatrica, impiega anche 60 minuti (54).

Per superare questo limite è stato validato lo strumento fr-AGILE per la valutazione della fragilità multidimensionale (55). Lo strumento FR-AGILE consente, in brevissimo tempo ($\approx 2,5$ min), di stratificare i soggetti in diversi gradi di fragilità: non-fragile (punteggio 0), lieve (punteggio 1-3), moderato (punteggio 4-7) o severo (punteggio 8-10) e di indagare i quattro domini della fragilità multidimensionale: fisico, mentale, socio-economico e nutrizionale. Fr-AGILE, indipendentemente dalla valutazione multidimensionale geriatrica comprende 10 items, con un relativo punteggio finale massimo di 10 (vedi tabella 1). Il dominio fisico comprende 3 items, ovvero affaticarsi per qualsiasi cosa, aiuto nel salire e scendere le scale e la misurazione della forza di presa muscolare secondo i cut-off <30 kg nell'uomo e <27 kg nella donna. Il dominio mentale comprende 3 items: sentirsi depresso, deficit di rievocazione e di orientamento temporale. Il dominio socio-economico comprende i 2 items sull'aiuto concreto e finanziario da parte dei familiari. Gli ultimi 2 items sono relativi al dominio nutrizionale, nei quali viene indagata un'eventuale perdita di peso >4.5 kg e l'aiuto richiesto per mangiare.

*La fragilità è una problematica patognomica dell' **invecchiamento**, condizionata anche dall'influenza di fattori *ambientali, genetici ed epigenetici*. La fragilità aumenta costantemente con l'età, fino ad una prevalenza del 26% negli over 85 (56). Il declino fisiologico dei diversi sistemi può raggiungere un valore soglia critico, a livello del quale la fragilità diventa evidente. Si tratta dunque di un processo dinamico a lenta progressione, per cui dallo stato di*

robustezza si arriva ad uno stato intermedio di pre-fragilità (57) fino a fragilità conclamata. Per cui tale processo è suscettibile di intervento, se identificato precocemente.

AGILE			
n.	Item AGILE	Punteggio	Dominio
1	Affaticarsi per qualsiasi cosa	si=1; no=0	FISICO
2	Aiuto nel salire o scendere le scale	si=1; no=0	
3	Forza muscolare di presa ⁽¹⁾	si=1; no=0	
4	Deficit di orientamento temporale ⁽²⁾	si=1; no=0	MENTALE
5	Deficit di rievocazione ⁽³⁾	si=1; no=0	
6	Ti senti depresso	si=1; no=0	
7	Aiuto concreto da parte dei familiari	si=0; no=1	SOCIO-ECONOMICO
8	Aiuto finanziario da parte dei familiari	si=0; no=1	
9	Perdita di più di 4.5 kg di peso nell'ultimo anno	si=1; no=0	NUTRIZIONALE
10	Aiuto nel mangiare	si=1; no=0	
Totale		/10	
<p>⁽¹⁾ < 30 Kg nell'uomo, < 20 kg nella donna al dinamometro. ⁽²⁾ Non riferisce data esatta (giorno/mese/anno). ⁽³⁾ Le parole "pane-casa-gatto" vengono riferite all'inizio del questionario e fatte ripetere alla fine test.</p>			

Tabella 1: fr-AGILE

La compromissione dei diversi sistemi riguarda più livelli. *Il cervello, il sistema endocrino, il sistema immunitario e il muscolo scheletrico* hanno maggiore correlazione con lo sviluppo della fragilità (58). Tra gli altri vi sono anche il sistema *cardiovascolare, respiratorio, emopoietico*. Anche la **malnutrizione** gioca un ruolo chiave nel suo sviluppo (59-61). Nella popolazione anziana, infatti, è stata osservata una prevalenza della malnutrizione tra 1 e 17% e una percentuale compresa tra 4 e 63% ne è a rischio. Negli stessi pazienti la malnutrizione comporta un rischio 5 volte maggiore di sviluppo di fragilità (52). Tra gli **altri fattori eziologici** vi sono le problematiche socio-economiche, depressione, poli farmacoterapia, malattie quali neoplasie e disturbi endocrini, stati infiammatori e scarsa attività fisica (62). In generale, la sovrapposizione di *comorbidità e disabilità* aumenta lo stato di fragilità (63), pur essendo quest'ultima una condizione oggi considerata a sé stante ed indipendente.

La complessa eziologia e la difficoltà nella distinzione della fragilità rispetto a invecchiamento e disabilità non hanno consentito, ad oggi, di avere una definizione standardizzata. Resta l'evidenza che *questa sindrome sia responsabile di una disfunzione clinica multi-sistemica con sopravvivenza ridotta nel paziente*. Da un importante studio prospettico decennale su anziani residenti in comunità, è emersa la fragilità come prima causa di morte, superiore anche alla mortalità per cancro e insufficienza d'organo (64,65).

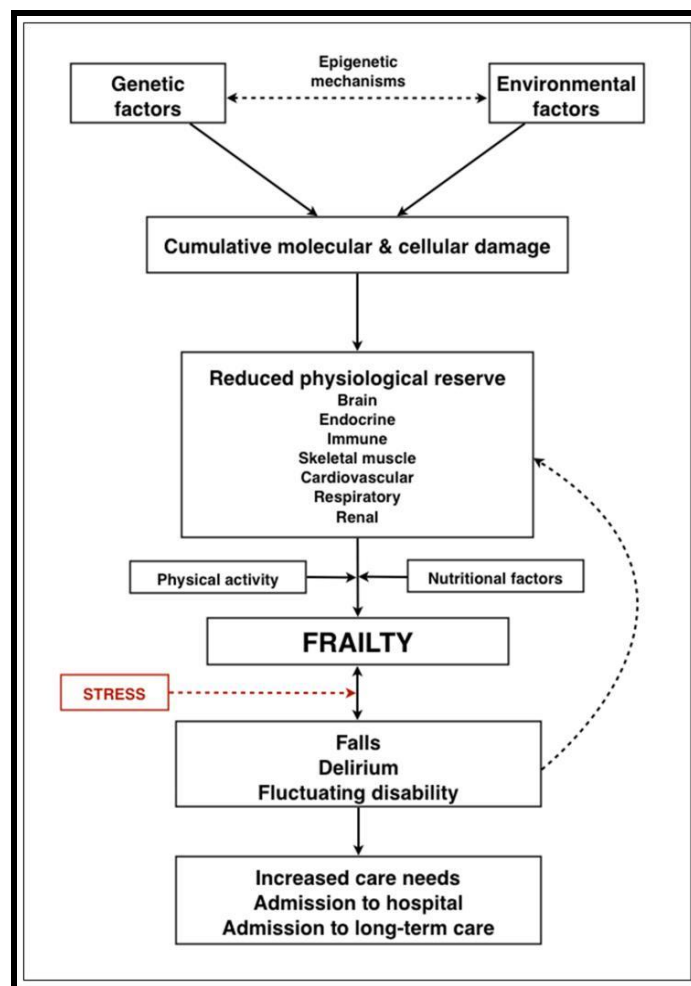


Figura 8: FRAGILITA'

1.2.2 Fragilità e depressione

La salute, secondo l'OMS, è uno stato di benessere fisico, mentale e sociale, non pura e semplice assenza di malattia; benessere e assenza di patologia rappresentano due aspetti che, se alterati, contribuiscono a generare

tutti quei processi di interazione alla base di ciò che genericamente indichiamo come “fragilità e depressione”.

La prevalenza dei disturbi depressivi maggiori è stimata essere il 7% nella popolazione statunitense (66). Tale percentuale raggiunge valori più elevati in diverse patologie, come la sindrome coronarica acuta (prevalenza del 45%) (67). Oltre ad avere un impatto negativo sulla salute mentale e sulla qualità di vita, la depressione rappresenta in fattore di rischio per MACE dopo una sindrome coronarica acuta o dopo intervento cardiocirurgico (67).

In un gruppo di paziente anziani sottoposti a TAVI o SAVR, uno su tre pazienti avevano sintomi suggestivi di depressione (69).

La correlazione, tuttavia meno compresa e forse non adeguatamente studiata ma sicuramente più interessante è quella che lega la fragilità alla depressione, un rapporto estremamente dibattuto.

Molti studi longitudinali hanno ipotizzato che la depressione potrebbe essere una conseguenza negativa della fragilità; altri, viceversa, sostengono che fattori psicosociali, ed in particolar modo la depressione, possano svolgere un ruolo cardine nella evoluzione, soprattutto nell’anziano, di cattiva salute fisica con un conseguente aumento dell’indice di fragilità (68).

Certamente l’età avanzata costituisce il fil rouge della questione che, associata ad una prevalenza del 10–20 % sia di depressione che di fragilità (70) pongono il soggetto anziano di fronte ad esiti particolarmente avversi quali il progressivo deterioramento cognitivo e disabilità.

Secondo la metanalisi condotta da Sosyal et al. vi è una possibile relazione bidirezionale tra depressione e fragilità che, con l’analisi comparativa, ci conduce a stabilire che circa il 40% degli individui con depressione presenta fragilità e viceversa. L’intervento, dunque, volto a risolvere una delle due sindromi, può prevenire la comparsa dell’altra e viceversa (71). Affinché l’intervento di cui sopra risulti efficace, potrebbe essere utile rivedere le definizioni di fragilità e fornire una panoramica completa del concetto stesso, spingendo per una esegesi condivisa tale da metterne in evidenza le caratteristiche psico-fisiche e ponendo altresì particolare attenzione alla depressione ed al concetto di fragilità psicologica,

individuandola come componente fondamentale del concetto globale di fragilità.

Particolare rilievo assumono tali concetti, in pazienti sottoposti a procedure invasive, interventistiche od interventi chirurgici che contribuiscono a minare lo stato di salute psico-fisico dell'individuo e, soprattutto, dell'anziano.

In un gruppo di anziani sottoposti a impianto transcaterale della valvola aortica (TAVI) o a sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVR), uno su tre presenta sintomi depressivi (72), perfettamente in linea con quanto precedentemente detto, a supporto della dipendenza che si instaura tra fragilità e depressione.

Tali evidenze rendono necessario un approccio al paziente a 360 gradi, con un'assistenza ospedaliera interdisciplinare e completa sia prima che dopo TAVI o altre procedure, considerando la qualità della vita e la depressione aspetti importanti al pari delle manifestazioni cliniche fisiche. Tutto questo per migliorare l'outcome del paziente, tenendo conto che la prestazione fisica è inevitabilmente dipendente da quella psicologica e viceversa.

2. SCOPO DELLO STUDIO

L'ipotesi di studio, formulata nel progetto iniziale, era quella di valutare se l'infiammazione sistemica, associata alla disfunzione endoteliale, e le comorbidità non cardiache potessero rappresentare uno stato di incrementata vulnerabilità nei pazienti con stenosi aortica. Tali condizioni potrebbero influenzare l'outcome e la loro caratterizzazione potrebbe migliorare la selezioni dei pazienti candidati a TAVI.

Pertanto, scopo di questo studio prospettico osservazionale è stato quello di identificare una serie di predittori non cardiaci di outcome in pazienti con stenosi aortica candidati a procedura TAVI, al fine di stratificarne il rischio.

3. MATERIALI E METODI

3.1 Arruolamento della popolazione di studio

Nel studio sono stati arruolati 66 pazienti presso il reparto di cardiologia-emodinamica dell'ospedale "Gemelli Molise". La diagnosi di stenosi aortica è stata effettuata mediante esame ecocardiografico, con misurazione della velocità di flusso aortico, tramite metodica Doppler, e successivo calcolo del gradiente transvalvolare, nonché con esame TC torace per valutare l'entità delle calcificazioni della valvola e del suo diametro per la scelta della protesi. L'indicazione alla sostituzione valvolare con TAVI è stata decisa dopo discussione collegiale in Heart Team.

Tutti i pazienti hanno firmato un consenso informato per la partecipazione allo studio.

3.2 Valutazione variabili comorbidità

Si è valutata la presenza di comorbidità quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, arteriopatia periferica (AOCP), pregresso ictus, insufficienza cardiaca, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), anemia con relativo valore di emoglobina e insufficienza renale cronica (IRC) con relativa creatininemia. Si è anche valutata la classe NYHA del paziente. All'anamnesi è stata inoltre valutata la pregressa angioplastica percutanea (PTCA), pregresso infarto miocardico, pregresso intervento di cardiocirurgia.

3.3 Valutazione variabili ematochimiche

Le variabili ematochimiche sono state studiate con esame emocromocitometrico completo con formula, da cui è stata valutata la conta in valore assoluto di linfociti e neutrofili in diverse fasi del ricovero del paziente (ingresso, giorno impianto valvola, dimissione), la conta dei globuli bianchi, i valori di emoglobina e il numero di piastrine (ingresso, giorno impianto

valvola, dimissione); inoltre è stato anche valutato il dosaggio dell'albumina sierica.

3.3.1 Metodi di identificazione delle cellule progenitrici endoteliali (EPC)

Per identificare le EPC si parte da un prelievo venoso di sangue in EDTA, centrifugato per la separazione dei globuli rossi, bianchi e del plasma. Il campione viene successivamente diluito con una soluzione isotonica di tampone fosfato, con successiva separazione della frazione delle cellule mononucleate; questi procedimenti vengono attuati al fine di ottenere un campione ottimale per l'isolamento ed il recupero delle EPC.

Successivamente, per la valutazione immuno-fenotipica si ricorre alla citofluorimetria a flusso, che consente una separazione fisica dei vari tipi di cellule con determinazioni quantitative assolute e percentualistiche delle diverse popolazioni cellulari isolate. Attraverso questa tecnica si possono valutare parametri fisici e chimici di particelle biologiche e cellule contenute in una sospensione, consentendo una separazione precisa e puntuale, basata su coordinate cito-quantitative, delle varie popolazioni cellulari presenti in suddetta ed eterogenea sospensione.

Questa tecnica di separazione, inoltre, si avvale dell'impiego di specifici anticorpi monoclonali, ciascuno dei quali riconosce un determinato antigene afferente ad una struttura molecolare specifica espressa sulla membrana cellulare. Questa procedura è chiamata "cell sorting" e permette di ottenere popolazioni cellulari con una purezza superiore al 95%.

3.4 Valutazione variabili infiammazione

Tra le variabili ematochimiche, sono state valutati i parametri bioumorali indicativi di infiammazione; in particolare la proteina C reattiva, il fibrinogeno, il rapporto neutrofili linfociti (NLR) valutato all'ingresso in ospedale, al giorno di impianto della protesi valvolare e alla dimissione. È stata anche studiata la variazione percentuale del rapporto NLR tra giorni della TAVI e ammissione o dimissione.

3.5 Valutazione variabili strumentali

Tra le variabili strumentali, ottenute attraverso valutazione ecocardiografica, sono state valutate la frazione di eiezione (FE) (metodo di Simpson), lo spessore del setto interventricolare (SIV), il gradiente pressorio medio (GPM).

3.6 Valutazione Multidimensionale Geriatrica

I soggetti arruolati sono stati sottoposti ad una valutazione geriatrica che ne ha valutato i seguenti aspetti: la funzione cognitiva con il Mini Mental State Examination (MMSE); la gravità delle comorbidità con l'Indice di Charlson (CCI), il grado di supporto sociale con la Scala di Supporto Sociale (SSS), la valutazione dell'aspetto nutrizionale mediante il Mini Nutritional Assessment (MNA).

3.6.1 Indice di fragilità italiano (IFi)

IFi è una versione italiana modificata dello strumento canadese definito "Frailty index" (Fi), recentemente convalidata su una coorte di 1077 pazienti ambulatoriali non disabili di età ≥ 65 anni. Simile al Fi, IFi comprende 40 items, corrispondenti ad altrettanti deficit funzionali. Tuttavia, per definire meglio la fragilità socio-economica e nutrizionale, l'IFi differisce dalla Fi originale nell'item # 24 ("Sentirsi soli") e nell'item # 39 ("Tempo impiegato per camminare per quattro metri con passo abituale"), che sono stati sostituiti dai punteggi ottenuti al SSS ($> 13 = 1$; $6-13 = 0,5$ e $1-5 = 0$) e al MNA ($<17 = 1$; $17-23 = 0,5$ e $24 = 0$), rispettivamente. L'IFi viene espresso come l'ammontare dei punteggi ottenuti per ciascuno dei 40 items esaminati.

3.6.2 fr-AGILE

fr-AGILE è uno strumento di screening della fragilità elaborato a partire dall'IFi selezionando, tra i suoi 40 items, i 10 più predittivi di mortalità, al fine di rappresentare in modo omogeneo i quattro domini della fragilità "multidimensionale": fisica, mentale, nutrizionale e socio-economica

Pertanto, gli items sono stati selezionati come segue:

- *Fragilità fisica*: (1) “Affaticarsi per qualsiasi cosa” (# 21 di IFi), (2) “Aiuto nel salire o scendere le scale” (# 8 di IFi), (3) “Deficit di forza di presa” (# 38 di IFi), calcolata come la media di tre misurazioni effettuate utilizzando un dinamometro idraulico Jamar®;
- *Fragilità mentale*: deficit di almeno due items al MMSE (n. 34 dell'IFi): (4) orientamento temporale (giorno / mese / anno) e (5) ritardo nel richiamo alla memoria delle tre parole "pane-casa-gatto" (riferite al paziente all'inizio del questionario); (6) si sente depresso (n. 22 di IFi);
- *Fragilità nutrizionale*: (7) “Perdita di peso superiore a 4,5 kg nell'ultimo anno” (n. 15 dell'IFi); (8) "Aiuto per mangiare" (# 5 di IFi).
- *Fragilità socio-economica*: usando due items dell'SSS (n. 24 dell'IFi): (9) “Aiuto finanziario da parte dei familiari” e (10) “Aiuto concreto da parte dei familiari”.

Tutte le variabili binarie sono state codificate usando “0” per indicare l'assenza e “1” la presenza di un deficit, eccetto per i due elementi selezionati dal SSS dove nel sistema di punteggio originale l'assenza di aiuto corrisponde a “1” e la presenza di aiuto a “0”. I punteggi AGILE sono stati quindi divisi in terzili: fragilità **lieve** (<3), **moderata** (3-5) e **grave** (>5). Naturalmente, AGILE è stato valutato in una condizione di stabilità clinica.

3.7 Follow-up

I pazienti sono stati seguiti al follow up post TAVI valutando l'insorgenza di eventi cardiovascolari maggiori (MACE). La media in mesi del follow up è stata di 12.3±8.2 mesi.

3.8 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando la versione SPSS 21. Le variabili continue e categoriche (dicotomiche) sono presentate come media ± deviazione standard (SD) o come percentuali, rispettivamente. La distribuzione normale dei dati è stata testata mediante test di Shapiro-Wilk. Il test ANOVA con la correzione post hoc di Bonferroni è stato utilizzato per confrontare le

variabili continue tra i gruppi, il T test e il test Chi-quadro sono stati utilizzati per confrontare le variabili continue e categoriche (dicotomiche).

La potenza dell'associazione tra dominio mentale e fisico è stata valutata mediante analisi di correlazione.

Per verificare la predittività sui MACE del dominio mentale (variabile dipendente) è stata applicata un'analisi multivariata utilizzando come variabili indipendenti, il valore di neutrofili all'ingresso del paziente in reparto, la presenza di ipertensione arteriosa e il valore di NLR al ricovero, oltre i domini di fragilità di fr-AGILE.

Le curve di sopravvivenza sono state generate mediante metodo di Kaplan-Meier. Il confronto tra gruppi è stato eseguito con test Log-rank.

L'analisi della sopravvivenza e la valutazione dell'impatto dei fattori prognostici sui MACE sono stati verificati mediante regressione di Cox.

La $p < 0.05$ era considerata significativa.

4 RISULTATI

4.1 Caratteristiche della popolazione di studio

La popolazione arruolata nello studio è costituita da 66 pazienti, di cui 59 pazienti hanno completato il follow up. Il campione in studio è stato suddiviso in 2 gruppi in relazione alla presenza o meno di MACE (rispettivamente 16 pazienti e 43 pazienti).

Le variabili in studio sono state divise in 4 gruppi che esplorano 4 domini differenti:

1. variabili generali con particolare riferimento alla fragilità
2. variabili biochimiche
3. variabili inerenti l'inflammazione
4. variabili inerenti le comorbidità

4.1.1 Variabili generali

L'età media del campione era di 81.8 ± 4.9 nel gruppo MACE, con il 69% di pazienti di sesso maschile. Non erano evidenti differenze significative per le variabili antropometriche (altezza, peso, BMI).

4.1.2 Variabili inerenti la sfera della fragilità

Tra le variabili considerate, il punteggio del MNA, del MMSE, del fr-AGILE e dell'IFi, erano più compromessi, anche se non in maniera significativa, nel gruppo MACE indicando un maggior grado di fragilità.

L'analisi dei domini in cui si divide il fr-AGILE, ha chiaramente dimostrato che i pazienti con MACE al follow up, presentavano maggiormente compromesso il dominio mentale (1.46 ± 0.87 vs 0.83 ± 0.89 , p 0.033). Analizzando il dominio mentale nei suoi items (orientamento temporale (giorno/mese/anno), ritardo nel richiamo alla memoria delle tre parole "pane-casa-gatto" (riferite al paziente all'inizio del questionario), si sente depresso), emergeva che solo l'item inerente la depressione mostrava una differenza

statisticamente significativa (MACE 0.75 ± 0.45 vs no MACE 0.38 ± 0.49 , p 0.028). Nessuna differenza, invece, è stata riscontrata nel dominio fisico, socio-economico e nutrizionale.

<i>Variabili generali</i>	No MACE (n=43)	MACE (n=16)	p
Età (anni)	81.1±6.1	81.8±4.9	0.700
Sesso maschile n (%)	18 (42)	11 (69)	0.068
Altezza (cm)	161.5±6.6	163.4±8.3	0.506
Peso (kg)	70.9±15.5	72.4±12.5	0.548
BMI	26.8±6.2	27±3.2	0.947
CCI	6.18±1.73	6.17±2.2	0.978
MNA	22.7±4.2	21.2±4.9	0.336
SSS	6.9±3.1	8.2±2.6	0.217
MMSE	24.8±5.7	22.8±7.3	0.329
IFI	14.1±7.4	16.6±5.1	0.308
Hand Grip (kg)	18.3±10.2	18.1±9.8	0.949
Perdita peso > 4.5 kg n (%)	19 (44)	3 (27)	0.333
Dominio fisico (1-3)	1.71±1.04	1.77±1.09	0.874
Dominio mentale (1-3)	0.83±0.89	1.46±0.87	0.033
- <i>Deficit orient. temporale</i>	0.41±0.49	0.50±0.52	0.606
- <i>Deficit rievocazione</i>	0.17±0.38	0.25±0.45	0.591
- <i>Sentirsi depresso</i>	0.38±0.49	0.75±0.45	0.028
Dominio socio-economico (1-3)	0.83±0.66	0.69±0.63	0.525
Dominio nutrizionale (1-3)	0.43±0.50	0.31±0.48	0.457
Fr-AGILE	3.78±1.69	4.23±1.58	0.405
Area muscoli psoas (cmq)	18.1±4.9	18.3±5.8	0.922

Tabella 2. Variabili generali stratificate per MACE.

Abbreviazioni: BMI, Body Mass Index; CCI, Charlson Comorbidity Index; MNA, Mini Nutritional Assessment ; SSS, Social Support Scale; MMSE, ; IFI, Italian Frailty Index; AGILE, versione rapida di IFI.

4.1.3 Variabili biochimiche

Le variabili ematochimiche studiate hanno mostrato, nei pazienti con MACE, un valore più elevato della conta assoluta di neutrofili (6.19 ± 2.07 vs 5.11 ± 1.48 , p 0.031). La conta assoluta di EPC CD34+ era più alta nel gruppo MACE, senza però raggiungere la significatività statistica.

<i>Variabili biochimiche</i>	No MACE (n=43)	MACE (n=16)	p
Creatinina (mg/dl)	1.09±0.37	1.26±0.72	0.244
Emoglobina (g/dl)	12.37±1.58	12.67±1.55	0.515
Neutrofili (x 10⁹/l)	5.11±1.48	6.19±2.07	0.031
Linfociti (x 10 ⁹ /l)	1.99±0.70	1.87±0.82	0.589
Piastrine (x 10 ³ /mcl)	217±70.2	200±52.1	0.389
Globuli bianchi (x 10 ⁹ /l)	6.93±1.72	7.02±2.25	0.908
Albumina (g/dl)	3.56±0.52	3.32±0.57	0.159
CD34 (%)	0.047±0.063	0.050±0.050	0.918
CD34 (U/ml)	1.56±1.00	3.33±4.85	0.123

Tabella 3. Variabili biochimiche stratificate per MACE.

4.1.4 Variabili inerenti l'infiammazione

La proteina C reattiva, utile parametro infiammatorio nella pratica clinica, non ha mostrato differenza statisticamente significativa.

Tra le variabili esplorate, il rapporto neutrofili linfociti (NLR), valutato prima della TAVI e al giorno della dimissione, era significativamente più elevato nel gruppo di paziente che andava incontro a MACE. La variazione percentuale di tale rapporto, valutata tra giorno della procedura e ingresso, era più bassa nel gruppo MACE (p 0.021).

<i>Variabili infiammazione</i>	No MACE (n=43)	MACE (n=16)	p
PCR (mg/l)	6.27±10.38	3.33±3.74	0.346
Fibrinogeno	462.9±112.6	374.9±100.0	0.008
NLR ingresso	2.87±1.28	4.02±2.65	0.028
NLR giorno TAVI	6.40±4.09	6.94±6.29	0.704
NLR dimissione	3.18±1.88	5.21±4.00	0.013
Δ NLR (giorno TAVI/ingresso; %)	42.89±29.22	20.05±39.01	0.021
Δ NLR (giorno TAVI/dimissione; %)	34.62±36.72	-11.87±141.42	0.054
DPC (%)	38.81±12.81	46.78±21.02	0.090

Tabella 4. Variabili infiammazione stratificate per MACE.

Abbreviazioni: PCR, Proteina C reattiva; NLR, Rapporto neutrofili linfociti; DPC, Drop Platelets Count.

4.1.5 Variabili inerenti le comorbidità

Tra le varie comorbidità esplorate, l'ipertensione arteriosa era nettamente prevalente nel gruppo di pazienti con MACE. Nessuna differenza statisticamente significativa è stata riscontrata per le altre variabili studiate.

Comorbidità	No MACE (n=43)	MACE (n=16)	p
Pregresso stroke n (%)	1 (2)	1 (6)	0.468
Diabete n (%)	15 (35)	5 (31)	0.797
Ipertensione n (%)	36 (84)	16 (100)	0.007
AOCP n (%)	9 (21)	2 (13)	0.468
BPCO n (%)	9 (21)	2 (13)	0.468
IRC n (%)	10 (23)	5 (31)	0.539
Pregresso SC (%)	(21)	(19)	0.856
Anemia n (%)	24 (56)	9 (56)	0.977

Tabella 5. Variabili comorbidità stratificate per MACE.

Abbreviazioni: AOCP, Arteriopatia ostruttiva cronica periferica; BPCO, Broncopatia cronica ostruttiva; IRC, Insufficienza renale cronica; SC, Scompenso cardiaco.

4.2 Caratteristiche della popolazione di studio nelle variabili identificati da fr-AGILE

Dalla valutazione dei dati prodotti dalla valutazione multidimensionale geriatrica e dalla quantizzazione della fragilità multidimensionale si evince come all'incremento della fragilità, che raggiungeva 17.28 ± 5.5 con il metodo IFi e 6.44 ± 0.72 con il metodo fr-AGILE, il Mini nutritional Assessment (espressione del dominio nutrizionale), il Mini Mental State Examination (espressione del dominio mentale), il Social Support Scale e l'handgrip (espressione del dominio fisico) apparivano compromessi raggiungendo rispettivamente 20.59 ± 4.91 , 20.31 ± 8.42 , 8.63 ± 3.09 e 10.29 ± 6.99 kg, rispettivamente ($p < 0.005$).

Inoltre, aumentava la percentuale di pazienti con pregresso stroke e si riduceva il valore di emoglobina.

	TUTTI n=66	Fr-AGILE			p
		LIEVE n=24 (36.3%)	MODERATO n=26 (39,3%)	SEVERO n=16 (24%)	
Variabili demografiche					
Età (anni)	80.7±6.7	80.1±6.6	79.8±8.0	83.1±4.1	0.26
Sesso maschile (%)	56	63	62	38	0.24
Storia medica					
Scompenso cardiaco (%)	20	8	27	25	0.22
NYHA III-IV (%)	50	39	54	62	0.39
PTCA (%)	15	8	19	19	0.52
Cardiochirurgia (%)	12	17	15	0	0.24
Pregresso IMA (%)	12	17	12	6	0.62
Stroke (%)	3	0	0	13	0.04
Diabete (%)	35	38	31	38	0.86
Ipertensione (%)	83	88	77	88	0.54
AOCP (%)	18	17	19	19	0.97
BPCO (%)	17	8	23	19	0.38
IRC (%)	23	17	19	38	0.27
Variabili biochimiche					
Emoglobina (g/dl)	12.5±1.6	12.7±1.3	12.8±1.7	11.6±1.9	0.04
Fibrinogeno (g/dl)	395±117	372±113	389±117	437±118	0.21
PCR (mg/l)	6.45±10.5	7.68±13.1	6.86±10.6	3.82±3.45	0.62
NLR ingresso	3.31±1.92	3.36±2.6	3.2±1.47	3.4±1.46	0.93
NLR giorno TAVI	6.33±3.68	6.11±3.21	5.78±2.79	7.52±5.24	0.32
Δ NLR (TAVI/ingresso; %)	37.9	38.5	35.8	40.1	0.91
Albumina (g/dl)	3.57±0.59	3.44±0.57	3.63±0.63	3.69±0.54	0.39
Variabili ecografiche					
FE (%)	54.8±9.7	54.6±8.3	53.8±10.5	57.2±4.9	0.55
Spessore SIV (mm)	13.6±2.9	14.5±3.3	12.6±1.6	14.2±4.3	0.14
PG medio (mmHg)	47.8±13	50±13.1	44.1±11.5	50.4±14.6	0.21

Tabella 6. Caratteristiche del campione in studio stratificato per grado di fragilità individuate con fr-AGILE

Abbreviations: PTCA, Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty; AOCP, Arteriopatia ostruttiva cronica periferica; BPCO, Broncopatia cronica ostruttiva; IRC, Insufficienza renale cronica; PCR, Proteina C reattiva; NLR, Rapporto neutrofili linfociti; FE, Frazione d'eiezione; SIV, Setto interventricolare; PG, Pressure Gradient.

Con l'aumento del grado di fragilità tutti i domini, eccetto per quello socio-economico progressivamente apparivano compromessi, raggiungendo 2.63±0.5 (fisico), 1.63±0.95 (mentale), 1±0.63 (socio-economico) e 0.88±0.5 (nutrizionale).

	TUTTI n=66	Fr-AGILE			p
		LIEVE n=24 (36.3%)	MODERATO n=26 (39,3%)	SEVERO n=16 (24%)	
Variabili fragilità					
IFi score	14.23±6.84	9.98±4.98	16.45±7.31	17.28±5.50	0.000
fr-AGILE score	4.28±1.58	2.58±0.58	4.50±0.50	6.44±0.72	0.000
CCI score	6.03±1.80	5.83±2.22	6.04±1.56	6.31±1.49	0.718
MNA score	22.85±4.18	25.00±2.82	22.22±3.93	20.59±4.91	0.002
SSS score	7.47±2.82	6±2.46	8.17±2.4	8.63±3.09	0.004
MMSE score	24.33±6.17	27.63±2.60	23.70±5.33	20.31±8.42	0.001
Handgrip (kg)	15.14±8.76	20.08±8.19	13.06±8.03	10.29±6.99	0.001
Area muscoli psoas (cmq)	18.29±4.99	20.19±4.93	18.26±5.00	15.03±3.66	0.062
Domini fragilità					
Fisico	1.99±0.90	1.38±0.82	2.14±0.84	2.63±0.5	0.000
- Affaticarsi per qualsiasi cosa	0.84±0.37	0.63±0.49	0.93±0.26	1.00±0.0	0.001
- Aiuto nel salire/scendere scale	0.31±0.46	0.04±0.20	0.37±0.49	0.63±0.50	0.000
- Forza muscolare	0.82±0.38	0.71±0.46	0.81±0.39	1.00±0.00	0.062
Mentale	1.00±0.94	0.25±0.44	1.29±0.85	1.63±0.95	0.000
- Deficit orientamento temporale	0.43±0.49	0.08±0.28	0.56±0.50	0.75±0.44	0.000
- Deficit rievocazione	0.18±0.39	0.04±0.20	0.16±0.37	0.43±0.51	0.005
- Sentirsi depresso	0.49±0.50	0.25±0.44	0.56±0.50	0.75±0.44	0.005
Socio-Economico	0.82±0.64	0.75±0.53	0.79±0.73	1.00±0.63	0.455
Nutrizionale	0.40±0.52	0.17±0.38	0.3±0.47	0.88±0.50	0.000

Tabella 7. Prevalenza delle variabili fragilità e dei suoi domini stratificati per grado di fragilità

Abbreviazioni: IFI, Italian Frailty Index; AGILE, versione rapida di IFI; CCI, Charlson Comorbidity Index; MNA, Mini Nutritional Assessment; SSS, Social Support Scale; MMSE, Mini Mental State Examination.

4.3 Caratteristiche della popolazione di studio in relazione al dominio mentale della fragilità multidimensionale

Quando il campione veniva stratificato per incremento della compromissione del dominio mentale della fragilità multidimensionale si osservavano i valori più elevati di IFi (18.18±4.76) e di fr-AGILE (6.50±1.73). Tra gli strumenti di valutazione multidimensionale geriatrica all'incremento della compromissione del dominio mentale si evidenziava una maggiore compromissione dello stato socio-economico (SSS=9.75±1.7, p 0.05) e dello stato mentale (MMSE=12.25±6.8, p<0.00). Interessante appare anche la progressiva riduzione dell'handgrip all'aumentare del grado di compromissione del dominio mentale (p non significativa).

	DOMINIO MENTALE				p
	0 n=25 (37.8%)	1 n=20 (30.3%)	2 n=17 (25.7%)	3 n=4 (2.4%)	
Età (anni)	80.64±7.2	79.45±7.33	81.94±5.85	84±4.00	0.593
Sesso maschile (%)	56	60	47	75	0.750
<i>Variabili fragilità</i>					
IFi score	11.37±8.18	12.84±5.78	19.38±6.51	18.18±4.76	0.001
AGILE score	3.27±1.31	4.10±1.16	5.44±1.04	6.50±1.73	0.000
CCI score	6.48±1.96	5.26±1.88	6.47±1.28	5.00±0.81	0.058
MNA score	23.7±4.15	23.71±2.69	20.68±4.60	22.25±6.61	0.100
SSS score	6.68±2.98	7.05±2.46	8.63±2.72	9.75±1.70	0.050
MMSE score	27.47±3.66	25.55±2.60	20.98±7.21	12.25±6.80	0.000
Handgrip (kg)	17.06±9.32	16.37±8.77	12.63±9.64	5.26±4.71	0.084
Area muscoli psoas (cmq)	19.12±4.54	17.25±5.20	18.80±5.71	17.28±4.99	0.771
<i>Domini fragilità</i>					
Fisico	1.77±0.90	1.95±0.88	2.22±0.94	2.50±0.57	0.261
Socio-economico	0.88±0.51	0.85±0.74	0.72±0.66	0.75±0.95	0.864
Nutrizionale	0.38±0.49	0.40±0.50	0.44±0.61	0.25±0.50	0.927
<i>Variabili biochimiche</i>					
Emoglobina (g/dl)	12.30±1.55	12.85±1.77	12.20±1.64	12.99±1.94	0.553
Fibrinogeno (g/dl)	389.8±107	376.5±114	431.8±132	352±117.6	0.429
NLR ingresso	3.35±2.32	3.36±1.79	3.04±1.45	3.92±2.08	0.442
NLR giorno TAVI	5.18±2.93	6.47±4.42	6.83±4.27	6.93±1.05	0.867
Δ NLR (TAVI/ingresso; %)	36.92±30.3	35.35±33.9	41.85±31.9	41.1±38.07	0.934
<i>Variabili ecografiche</i>					
FE (%)	54.29±7.83	55.67±11.5	56.57±5.37	46.67±7.63	0.337
Spessore SIV (mm)	13.47±2.16	13.60±3.22	13.91±3.83	12	0.937
PG medio (mmHg)	48.52±12.4	50.5±15.69	45.12±9.28	39±14.79	0.427

Tabella 8. Caratteristiche del campione stratificato per grado di compromissione del dominio mentale

Abbreviazioni: IFI, Italian Frailty Index; AGILE, versione rapida di IFI; CCI, Charlson Comorbidity Index; MNA, Mini Nutritional Assessment; SSS, Social Support Scale; MMSE, Mini Mental State Examination; NLR, Rapporto neutrofililinfociti; FE, Frazione d'eriezione; SIV, Setto interventricolare; PG, Pressure Gradient.

4.4. Correlazione tra dominio mentale, dominio socio-economico e dominio fisico

Il dominio mentale appariva direttamente correlato al punteggio della scala Supporto Sociale (SSS) (r 0.333, p 0.007), al dominio fisico (r 0.268, p 0.030) e all'handgrip (r - 0.298, p 0.025). Tra gli items del dominio fisico, il dominio mentale correlava con "aiuto a salire" (r 0.257, p 0.039).

4.5 Outcome

L'incidenza di MACE occorsi nel follow up era del 27%. La mortalità nel follow up (cardiovascolare e per tutte le cause) era del 10.3%, ma nel gruppo identificato dallo strumento fr-AGILE come severo la mortalità raggiungeva il 14.3%

Non è emersa nessuna differenza statisticamente significativa tra le variabili outcomes nei pazienti a basso, moderato e alto grado di fragilità, anche se la mortalità per tutte le cause appariva più alta nel gruppo ad elevata fragilità (p non significativa).

	TUTTI n=49	Fr-AGILE			p
		LIEVE n=16 (32.6%)	MODERATO n=19 (38.8%)	SEVERO n=14 (28.5%)	
Outcome					
MACE (%)	27	25	32	21	0.807
Morte CV (%)	4	0	6	7	0.596
Stroke (%)	9	7	11	7	0.887
IMA (%)	0	0	0	0	
SC acuto (%)	19	20	28	7	0.352
Morte per tutte le cause (%)	7	6	0	15	0.251

Tabella 9. Outcomes stratificati per grado di fragilità

Abbreviazioni: MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; SC, Scopenso cardiaco.

L'analisi multivariata, prendendo in considerazione come variabile dipendente i MACE post-TAVI, evidenziava come il dominio mentale sia la variabile indipendente più predittiva e significativa raggiungendo un rischio superiore a cinque volte nei pazienti compromessi dal punto di vista mentale rispetto ai pazienti meno compromessi (OR 5.36; intervallo di confidenza 1.35-21.2; p 0.017) rispetto alle altre variabili indipendenti considerate (dominio fisico, dominio nutrizionale, dominio socio-economico, conta neutrofili, ipertensione arteriosa, NLR all'ingresso).

<i>Variabile dipendente MACE</i>	p	OR	95% CI for OR
Dominio mentale	0.017	5.361	1.351-21.282
Dominio fisico	0.103		
Dominio nutrizionale	0.922		
Dominio socio-economico	0.185		
Ipertensione arteriosa	0.999		
Neutrofili all'ingresso	0.668		
NLR all'ingresso	0.055		

Tabella 10. Analisi multivariata – fattori predittivi per MACE

Dividendo la popolazione in base alla presenza o meno della depressione, individuata con fr-AGILE, emergeva che i pazienti depressi andavano più facilmente incontro a MACE nel follow up (41% vs 13%, p 0.032).

<i>Outcomes</i>	No “sentirsi depresso” n=24	“Sentirsi depresso” n=22	p
MACE n (%)	3 (13)	9 (41)	0.032
Morte CV n (%)	2 (9)	0 (0)	0.146
Stroke n (%)	1 (5)	3 (14)	0.305
IMA n (%)	0 (0)	0 (0)	
SC acuto n (%)	3 (14)	5 (23)	0.446
Sanguinamenti mag n (%)	0 (0)	1 (4.5)	0.323
Impianto PM n (%)	6 (24)	4 (16)	0.539
Mortalità tutte le cause n (%)	1 (4)	2 (10)	0.480

Tabella 11. Outcome stratificati per presenza di depressione

Abbreviazioni: MACE, Major Adverse Cardiovascular Events; SC, Scopenso cardiaco.

L'analisi delle curve di sopravvivenza mostrava una differenza statisticamente significativa tra il gruppo depressi vs non depressi (Log-rank p 0.029). (Figura 9).

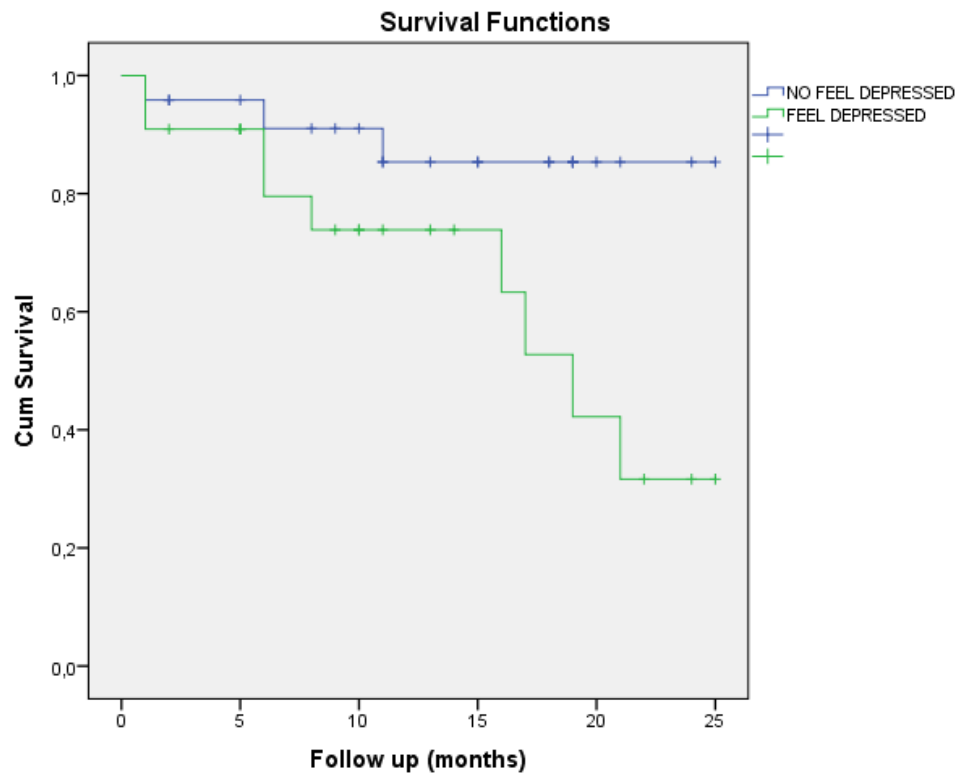


Figura 9: Curve di sopravvivenza

L'analisi della sopravvivenza mediante regressione di Cox ha confermato il ruolo di predittore indipendente di outcome del dominio mentale (adjusted multivariate hazard ratio 2.016, 95% CI 1.101-3.690, p 0.023).

<i>Variabile dipendente MACE</i>	p	Hazard Ratio	95% CI for OR	
Dominio mentale	0.023	2.016	1.101-3.690	
Dominio fisico	0.469			
Dominio nutrizionale	0.173			
Dominio socio-economico	0.893			
Ipertensione arteriosa	0.983			
Neutrofili all'ingresso	0.665			
NLR all'ingresso	0.089			

Tabella 12. Analisi di regressione di Cox
 Abbreviazioni: NLR, rapporto neutrofili linfociti

5 DISCUSSIONE

I risultati del presente studio evidenziano il ruolo della fragilità, e in particolare del dominio mentale, nel determinare in maniera prognostica negativa eventi cardiovascolari in pazienti con stenosi aortica candidati a procedura TAVI.

5.1 Fragilità e TAVI

La stenosi aortica (AS) è la malattia valvolare più comune nei paesi occidentali ed è associata all'invecchiamento (73,74). La sostituzione della valvola aortica transcateretere (TAVI) offre, ad oggi, un'opzione terapeutica per i pazienti anziani ritenuti inoperabili ed è un'ottima alternativa per coloro che sono considerati ad alto rischio per la sostituzione chirurgica delle valvole (75,76). Tuttavia, la mortalità dopo TAVI è ancora elevata con tassi di mortalità a un anno e due anni rispettivamente del 24,3% e del 33,9% (77). Pertanto, l'utilizzo di efficaci strumenti di stratificazione del rischio prima della TAVR non può essere sottovalutato (77–80). Attualmente, EUROSCORE II e il Society of Thoracic Surgery score sono i modelli di rischio raccomandati per prevedere la mortalità postoperatoria in cardiocirurgia ma non sono stati progettati per essere utilizzati per i pazienti sottoposti a TAVI. Il principale limite nell'implementazione di questi modelli è che non tengono conto della fragilità clinica (81). La valutazione della fragilità potrebbe non solo offrire informazioni incrementalmente prognostiche, ma potrebbe anche teoricamente migliorare i risultati con la gestione preoperatoria o postoperatoria e la modifica di specifiche componenti di fragilità (82,83).

La patogenesi della fragilità è probabilmente associata a cambiamenti biologici legati all'età che portano a compromissione multisistemica (84,85). In particolare, la fragilità è stata correlata alla disregolazione dei sistemi immunitario, endocrino e muscolo-scheletrico (84), con infiammazione cronica e disfunzione neuromuscolare considerate meccanismi chiave alla base (86). Nella stenosi aortica grave, il rimodellamento ventricolare sinistro e l'insufficienza cardiaca diastolica predispongono a una ridotta capacità di esercizio e ad un aumento degli episodi di ospedalizzazione (87–89). Pertanto,

il decorso naturale della stenosi aortica grave porta all'immobilità e ad uno stato infiammatorio cronico indotto dalla patologia valvolare e dai frequenti ricoveri (87,90,91). È importante sottolineare che i pazienti sottoposti a TAVI sono spesso considerati inoperabili o ad alto rischio per la chirurgia, quindi la fragilità è per definizione più comune in questa popolazione rispetto ad altri pazienti chirurgici. *Nel nostro campione di studio la fragilità severa identificata con lo strumento IFI (punteggio > 27) interessava il 6.3% della popolazione.* Probabilmente i pazienti estremamente fragili non sono stati trattati con terapia interventistica e indirizzati a terapia medica palliativa.

5.2 Fragilità ed eventi post-TAVI

La fragilità è stata associata a un aumento della mortalità a breve e lungo termine dopo TAVI. Afilalo, et al. (82) ha valutato sette diverse scale di fragilità nello studio FRAILTY-AVR, una coorte prospettica multicentrica comprendente 1.020 pazienti anziani (età minima: 70 anni) sottoposti a TAVI o sostituzione chirurgica della valvola aortica. Tra il sottogruppo di popolazione TAVI, la fragilità misurata da tutte e sette le scale, è stata associata in modo indipendente all'aumento della mortalità di un anno. Essential Frailty Toolset (EFT) è stato il più forte predittore di mortalità a un anno (OR=3,19, Intervallo di confidenza 95%: 2.03-5.02). Inoltre, cinque scale di fragilità su sette hanno previsto in modo significativo la mortalità a trenta giorni nella coorte TAVI (82).

Nei pazienti valutati nel presente studio la mortalità nel follow up (cardiovascolare e per tutte le cause) era del 10.3% ma nel gruppo identificato dallo strumento fr-AGILE come severo la mortalità raggiungeva il 14.3%, indicando come l'identificazione della fragilità, soprattutto nei gradi più avanzati, rappresenti un indicatore prognostico estremamente potente.

Nello studio FRAILTY-AVR che ha coinvolto 1035 pazienti candidati a TAVI, è stata valutata la prevalenza della depressione e la sua associazione con la mortalità per tutte le cause. Il 31.5% dei pazienti presentavano un test positivo per depressione, anche se solo l'8.6% aveva una depressione documentata nell'anamnesi. (82)

Nel nostro studio la prevalenza della depressione era del 50.8%.

Secondo la metanalisi condotta da Sosyal et al. vi è una possibile relazione bidirezionale tra depressione e fragilità che, con l'analisi comparativa, ci conduce a stabilire che circa il 40% degli individui con depressione presenta fragilità e viceversa (71). In un gruppo di anziani sottoposti a impianto transcaterere della valvola aortica (TAVI) o a sostituzione chirurgica della valvola aortica (SAVR), uno su tre presenta sintomi depressivi (72), perfettamente in linea con quanto precedentemente detto, a supporto della dipendenza che si instaura tra fragilità e depressione.

Il nostro studio appare in linea con quanto già riportato in letteratura. In particolare il dominio mentale presentava maggiore grado di compromissione nel gruppo di pazienti con alto grado di fragilità, raggiungendo un punteggio di 1.625 ± 0.95 , così come la variabile "sentirsi depresso" di fr-AGILE. Tale variabile presentava un valore di 0.75 ± 0.44 nel terzile più alto di fragilità.

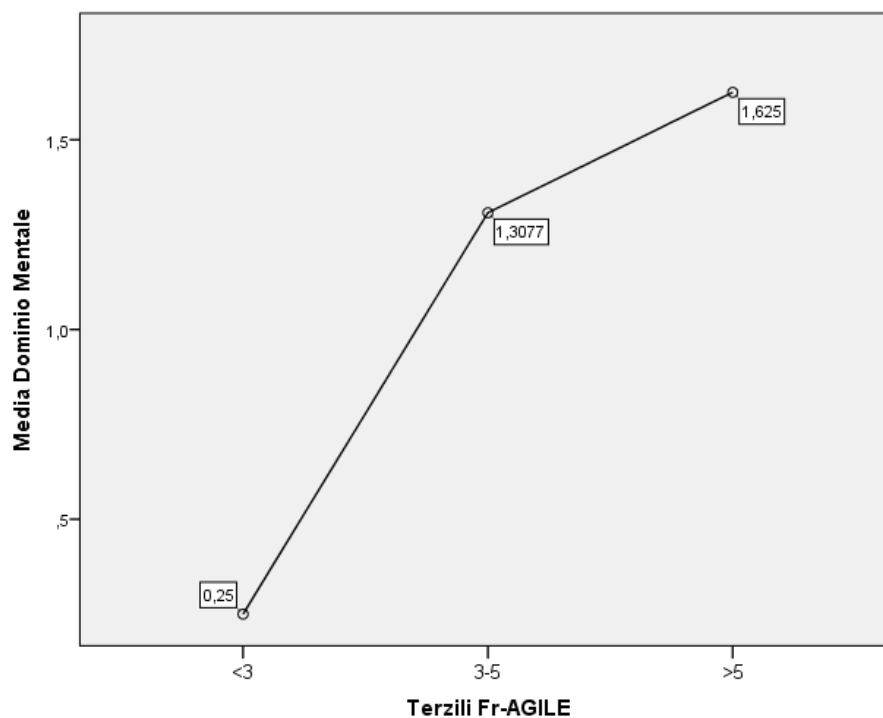


Figura 10 – Compromissione dominio mentale nei terzili di fragilità

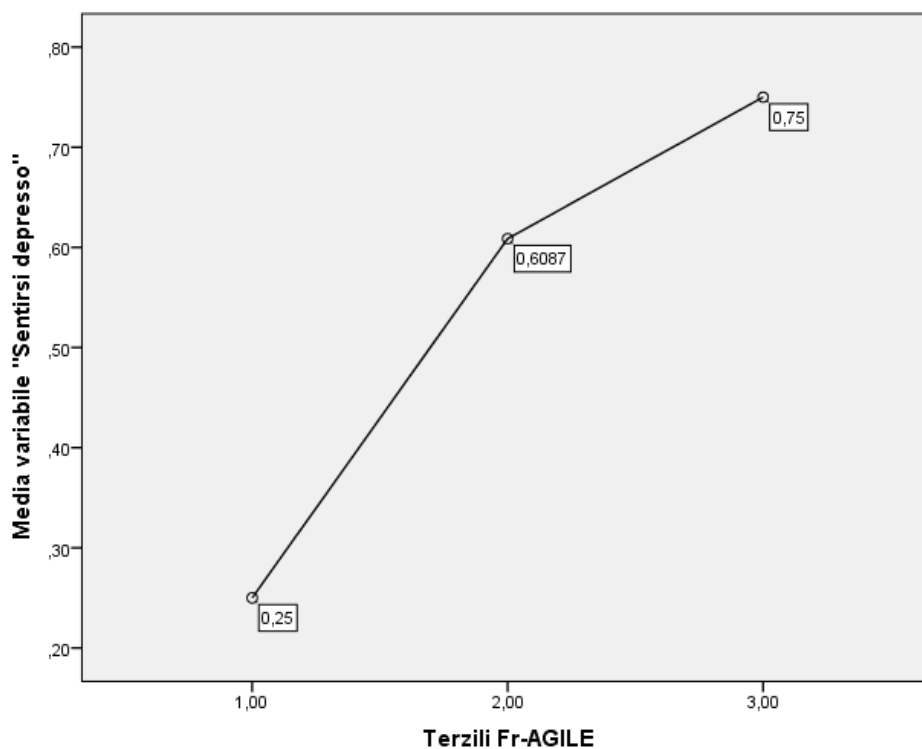


Figura 11 – Variabile “sentirsi depresso” nei terzili di fragilità

Drudi et al (92) hanno chiaramente dimostrato che la depressione era associata a mortalità a 30 giorni (OR 2.20, 95% CI, 1.18-4.10) e a 12 mesi (OR 1.532, 95% CI, 1.03-2.24).

Nel nostro studio i pazienti che andavano incontro a MACE nel follow up, presentavano maggiore compromissione del dominio mentale e in particolare dell'item “sentirsi depresso”, indicando come la variabile depressione rappresenti l'aspetto più influente del dominio mentale. L'analisi multivariata confermava i risultati del lavoro di Drudi et al, definendo il dominio mentale come un forte predittore di MACE nei pazienti sottoposti a TAVI.

L'associazione tra depressione e mortalità è multifattoriale. La depressione è associata con la scarsa compliance alla terapia, scarso supporto sociale, vita sedentaria, tutti fattori che inevitabilmente possono portare alla progressione della malattia cardiovascolare in generale.

In un'altra analisi dello studio FRAILTY-AVR che ha coinvolto 400 pazienti TAVI, è stato valutato il valore prognostico della sarcopenia, che è

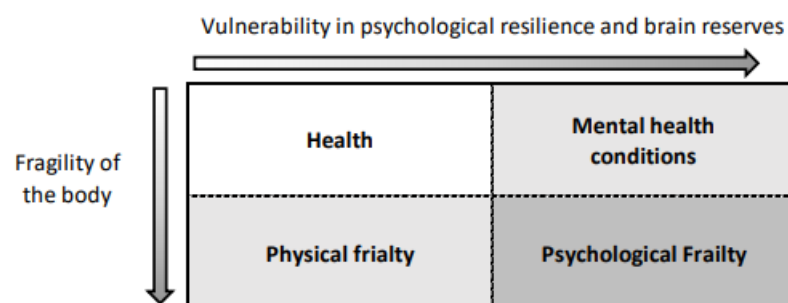
uno dei substrati biologici della fragilità (93). La sarcopenia è stata definita come la ridotta area muscolare psoas mediante imaging tomografico calcolato e ridotte prestazioni al test di risalita della sedia, ed è stata associata a un aumento significativo della mortalità a un anno dopo TAVR (OR = 11,30, IC 95%: 2,51-50,91) (93).

Nei pazienti arruolati nel presente studio, la forza muscolare al dinamometro era significativamente ridotta sia quando il campione era stratificato per gradi di fragilità che per gradi di compromissione del dominio mentale (non significativo), indicando come la sarcopenia rappresenti un fattore correlato in qualche modo al dominio mentale. Inoltre i pazienti nel terzile più alto di fragilità presentavano un'area totale dei muscoli psoas più bassa (dato non significativo, p 0.062).

I pazienti candidati a TAVI sono limitati nella loro attività fisica dalla presenza di sintomi invalidanti derivanti dalla patologia valvolare da cui sono affetti. La condizione di ridotta mobilità e di conseguenza di scarso contatto sociale potrebbero portare allo sviluppo della depressione.

A tal proposito si è posta l'attenzione sulla fragilità psicologica, non strettamente intesa come compromissione del dominio mentale. Buchman e Bennet hanno stressato questo concetto con il fine di stimolare la produzione di più studi sull'argomento (94). Inoltre non esiste ancora un consenso sulla definizione precisa di fragilità psicologica e pochi ricercatori si sono cimentati in questo (95). La fragilità nel contesto psicologico è multifattoriale e incorpora non solo caratteristiche della funzione mentale, ma anche elementi del dominio fisico come la fatica e la stanchezza.

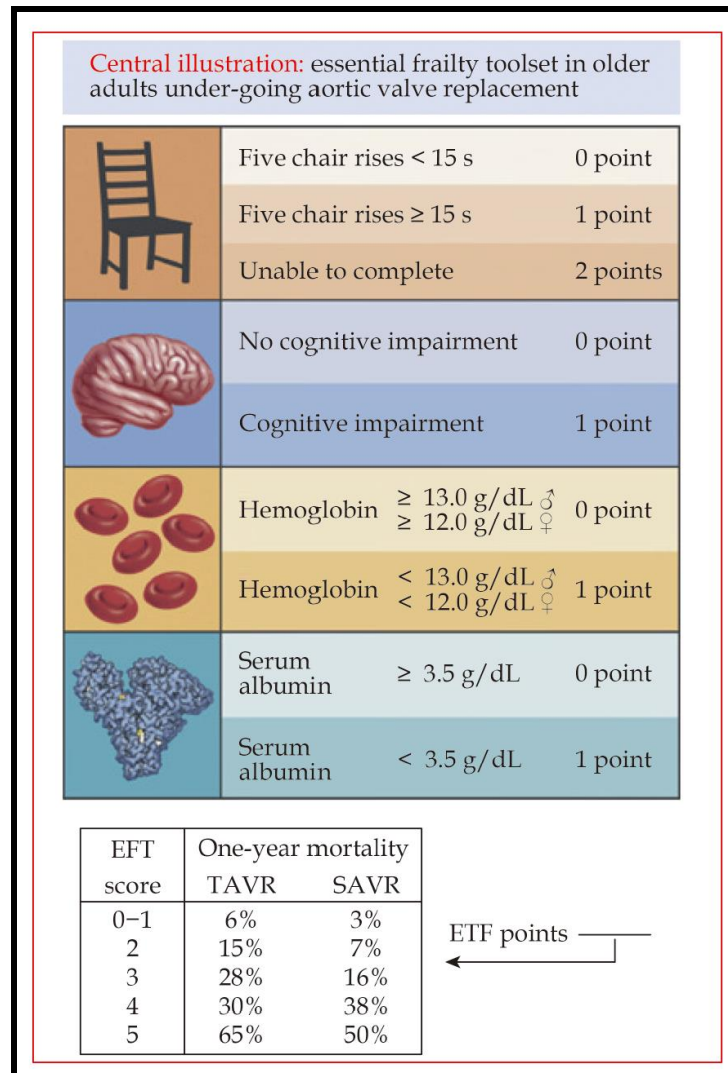
Shimada et al hanno definito la fragilità psicologica come semplice coesistenza di depressione e fragilità fisica (96).



Al tal proposito, nella popolazione in studio, è emersa una correlazione diretta tra dominio mentale e dominio fisico (r 0.268, p 0.030) e inversa con l'handgrip (r - 0.298, p 0.025).

Tale risultato è molto rilevante perché mette in correlazione, per la prima volta in una popolazione di anziani sottoposti a TAVI, due domini apparentemente diversi ma interconnessi tra di loro.

Nella figura sottostante è rappresentato lo strumento EFT con i parametri presi in considerazione (93). Si può notare come nello strumento manchi completamente l'analisi del dominio socio-economico, dominio estremamente importante dal punto di vista prognostico che invece è presente sia nell'IFi che nel fr-AGILE (54,55).



Un registro multicentrico di dimensioni simili dal Giappone ha valutato la fragilità utilizzando una scala di fragilità clinica semi-quantitativa (Clinical Frailty Scale, CFS) (97), che ha classificato i pazienti in cinque gruppi con grado di fragilità crescente (98). I risultati hanno mostrato che il grado CFS era associato all'aumento del rischio di mortalità a trenta giorni ed è stato valutato come un fattore di rischio indipendente per il tasso di mortalità di un anno (Hazard Ratio-HR=1.28, IC 95%: 1,10-1,49) (102). In questo studio, il grado di CFS è correlato con altri marcatori di fragilità come l'indice di massa corporea < 20 kg/m², l'albumina sierica e la riduzione della forza muscolare. Inoltre, due ulteriori studi hanno dimostrato che la valutazione della fragilità da sola prevedeva con precisione la mortalità a un anno dopo TAVI e il suo valore additivo nei punteggi di rischio convenzionali di mortalità a un anno (83,99). Una relazione simile tra fragilità e mortalità a breve e lungo termine è stata replicata da due recenti metanalisi che hanno valutato lo stato di fragilità rispettivamente in 5.876 e 3.159 pazienti (100,101). La fragilità è stata associata ad un aumentato rischio di mortalità di un anno (HR = 2,16, IC 95%: 1,57-3,00) (100), e ad un aumento precoce (\leq 30 giorni; HR = 2,35, IC 95%: 1,78-3,09) e mortalità tardiva ($>$ 30 giorni; HR = 1,63, IC 95%: 1,34-1,97) (101). Una recente coorte retrospettiva di 890 pazienti dal database Alina Health System ha dimostrato che, insieme ad altre comorbidità, l'eccessiva fragilità aumentava significativamente il rischio di mortalità a tre anni (HR = 2,48, IC 95%: 1,79-3,44) (102).

Prove crescenti da ulteriori studi hanno dimostrato che l'aggiunta della valutazione della fragilità nei modelli di rischio di previsione esistenti migliora significativamente la discriminazione per i tassi di mortalità a breve e medio termine a seguito di TAVI (103-105). In particolare, un'analisi retrospettiva di 266 pazienti TAVI fragili ha dimostrato che lo stato di fragilità era correlato sia alla mortalità peri-procedurale che con quella tardiva, con indici di fragilità più elevati associati a un rischio più elevato di morte per tutte le cause a un anno (103). Inoltre Storstecky, et al. (104) con una coorte prospettica di 100 pazienti sottoposti a TAVI ha suggerito che l'aggiunta di informazioni basate sulla valutazione geriatrica multidimensionale ai punteggi di rischio globali potrebbe

migliorare ulteriormente la previsione del rischio per la mortalità per tutte le cause e i principali eventi avversi cardiovascolari e cerebrali a trenta giorni e un anno dopo la procedura indicata.

L'associazione tra fragilità e qualità della vita (QoL) con TAVI è stata dimostrata in un'analisi secondaria dello studio PARTNER, dove la fragilità, come valutato dal Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire overall summary (KCCQ-OS) era un predittore indipendente di morte o scarsa QoL a un anno dopo TAVI (106). Inoltre, un sottostudio del Registro della terapia valvolare transcateretere tra 6.151 pazienti con dati disponibili sui test del cammino ha rivelato che i pazienti con velocità di andatura più lenta (un indice di fragilità fisica) hanno riportato un KCCQ-OS di un anno peggiore rispetto a quelli con velocità di andatura normale (107).

5.3 Gestione guidata della fragilità nel paziente TAVI

La valutazione della fragilità fornisce informazioni prognostiche che sono aggiuntive ai punteggi di rischio esistenti. Tuttavia, potrebbe anche fornire la base per interventi terapeutici che potrebbero migliorare i risultati. L'esperienza acquisita da studi interventistici su pazienti fragili ha dimostrato che la fragilità è potenzialmente reversibile (108,109). Un esercizio fisico regolare e l'attività fisica possono ridurre la fragilità, specialmente negli individui a maggior rischio di disabilità (110,111). Inoltre, l'integrazione nutrizionale e il follow-up dopo la dimissione in pazienti geriatrici malnutriti indipendenti apportano benefici significativi della QoL (112,113). Per massimizzare i benefici, la fragilità e la disabilità possono essere trattate con successo utilizzando una strategia di trattamento multidisciplinare che affronta contemporaneamente i diversi domini della fragilità (114-117). Sebbene questi interventi non siano stati studiati adeguatamente nella popolazione TAVI, le prove esistenti suggeriscono che l'implementazione precoce del programma di riabilitazione cardiaca dopo TAVI migliora la tolleranza all'esercizio e lo stato funzionale dei pazienti, nonché la QoL (118). Numerosi studi hanno dimostrato benefici significativi per quanto riguarda lo stato funzionale ed emotivo dei pazienti post-TAVI che hanno seguito programmi di riabilitazione

multidimensionale tra cui mobilitazione precoce, terapia fisica e supporto psicologico (119-120). Un approccio multidisciplinare a questi pazienti richiede la collaborazione del “HEART TEAM” con specialità extracardiache tra cui nutrizionisti, fisioterapisti, terapisti occupazionali e psicologi che intervengono non appena la fragilità viene identificata nella fase preoperatoria.

Da questo punto di vista, i pazienti con fragilità “fisica” e “nutrizionale” possono essere gestiti efficacemente con un'integrazione nutrizionale intensiva e l'esercizio fisico al fine di aumentare la loro riserva funzionale per la TAVI. Lo studio PERFORM-TAVR trial (NCT03522454) sta valutando l'intervento stratificato in 250 partecipanti fragili con un punteggio Short Physical Performance Battery ≤ 8 (121) con un integratore alimentare orale ricco di proteine per quattro settimane prima della TAVI e un programma di esercizi a domicilio per dodici settimane post-TAVI.

Analogamente nel nostro campione di studio il MNA, indice nutrizionale di riferimento, era più compromesso nel grado di fragilità più severo.

Sebbene diversi studi abbiano dimostrato l'importanza della valutazione della fragilità nella previsione degli esiti clinici dopo TAVI, non esiste un unico strumento di consenso per valutare la fragilità nella pratica clinica (122). Nel 2017 ACC/AHA le linee guida per la gestione dei pazienti con malattia valvolare cardiaca raccomandano l'uso delle attività di base della vita quotidiana (ADL) per classificare i pazienti da nessuno, lieve o da moderato a grave stato di fragilità (123). Un panel di esperti per la TAVI raccomanda il test del cammino e la perdita delle ADL per la valutazione della fragilità fisica, il MMSE per valutare la funzione cognitiva e la Geriatric Depression Scale (GDS) per la valutazione dello stato depressivo (124). Inoltre, il ruolo del “HEART TEAM”, costituito da un gruppo multidisciplinare di esperti in diverse sottospecialità in collaborazione con il medico di riferimento e il cardiocirurgo, è considerato fondamentale per un'efficace valutazione della fragilità e della stratificazione del rischio dei pazienti TAVI (124). Pur tuttavia, la definizione ampia ed eterogenea della fragilità ostacola la comparabilità dell'eccesso di strumenti di fragilità.

Nel nostro studio l'utilizzo dello strumento fr-AGILE conferma la bontà dello strumento già validato in una popolazione di soggetti di età avanzata non istituzionalizzati e ora utilizzato in una popolazione di pazienti destinati alla procedura TAVI con la possibilità dell'individuazione dei domini compromessi e della possibilità di intervenire e ridurre la gravità del quadro clinico.

6. CONCLUSIONI

La fragilità è un importante fattore di rischio per la mortalità e il declino funzionale dopo TAVI e la sua valutazione dovrebbe essere considerata come una valutazione indispensabile e propedeutica all'indicazione della procedura TAVI. Informazioni utili provenienti da studi in corso e coorti prospettiche future opportunamente progettate forniranno evidenze appropriate in pazienti sottoposti a TAVI sia nel periodo pre-operatorio che post-operatorio, con l'obiettivo finale di migliorare la sopravvivenza e lo stato funzionale. Gli sforzi futuri della comunità scientifica dovrebbero concentrarsi sulla standardizzazione della valutazione della fragilità, dato l'ampio spettro delle attuali scale e strumenti di fragilità.

Nel presente studio, anche se su dati preliminari, appare evidente come la compromissione del dominio mentale all'interno della fragilità multidimensionale, e in particolare la depressione, possa essere decisivo nello sviluppo di eventi cardiovascolari negativi legati alla procedura TAVI in pazienti con stenosi aortica severa con indicazione a tale procedura.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Vindhyal MR, Priyadarshni S, Eid F. Supravalvar Aortic Stenosis. 2022 May 8. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 29261887.
- 2) Hoffman JIE, Christianson R. Cardiopatie congenite in una coorte di 19.502 nascite con follow-up a lungo termine. *Sono. J. Cardiol.* 1978; 42 :641–647.
- 3) Singh GK. Stenosi congenita della valvola aortica. *Bambini (Basilea)* 2019;6(5):69. Pubblicato il 13 maggio 2019.
- 4) Pujari SH, Agasthi P. Aortic Stenosis. (Updated 2022 Apr 14). In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557628/>
- 5) Ross J, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation.* 1968 Jul;38(1 Suppl):61-7
- 6) Kiani AN, Fishman EK, Petri M. Aortic valve calcification in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006;15(12):873-6.
- 7) Senechal M, Germain DP. Fabry disease: a functional and anatomical study of cardiac manifestations in 20 hemizygous male patients. *Clin Genet.* 2003 Jan;63(1):46-52
- 8) Umana E, Ahmed W, Alpert MA. Valvular and perivalvular abnormalities in end-stage renal disease. *Am J Med Sci.* 2003 Apr;325(4):237-42
- 9) Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al.. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: the euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J.* (2003) 24:1231–43. 10.1016/S0195-668X(03)00201-X
- 10) Mantovani F, Fanti D, Tafciu E, et al. When Aortic Stenosis Is Not Alone: Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis and Management in Mixed and Combined Valvular Disease. *Front Cardiovasc Med.* 2021;8:744497.
- 11) Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, Milojevic M, Baldus S, Bauersachs J, Capodanno D, Conradi L, De Bonis M, De Paulis R, Delgado V,

Freemantle N, Gilard M, Haugaa KH, Jeppsson A, Jüni P, Pierard L, Prendergast BD, Sádaba JR, Tribouilloy C, Wojakowski W; ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2022 Feb 12;43(7):561-632. doi: 10.1093/eurheartj/ehab395. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Feb 18;; PMID: 34453165.

- 12) Unger P, Clavel MA, Lindman BR, Mathieu P, Pibarot P. Pathophysiology and management of multivalvular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(7):429-440.
- 13) Schnitzler JG, Ali L, Groenen AG, Kaiser Y, Kroon J. Lipoprotein(a) as Orchestrator of Calcific Aortic Valve Stenosis. *Biomolecules*. 2019;9(12):760.
- 14) Manuale di medicina interna TEODORI, settima edizione, 26: 514
- 15) Mojumder J, Choy JS, Leng S, Zhong L, Kassab GS, Lee LC. Mechanical stimuli for left ventricular growth during pressure overload. *Exp Mech*. 2021 Jan;61(1):131-146.
- 16) Lindman BR, Clavel MA, Mathieu P, et al. Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16006. Published 2016 Mar 3.
- 17) Carroll JD, Carroll EP, Feldman T, et al. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation*. 1992;86:1099–1107.
- 18) Lindman BR, Arnold SV, Madrazo JA, et al. The adverse impact of diabetes mellitus on left ventricular remodeling and function in patients with severe aortic stenosis. *Circ Heart Fail*. 2011;4:286–292.
- 19) Bernard J, Tastet L, Capoulade R, Shen M, Clisson M, Guzzetti E, Larose É, Arsenault M, Bédard É, Côté N, Clavel MA, Pibarot P. Left ventricular asymmetric remodeling and subclinical left ventricular dysfunction in patients with calcific aortic valve stenosis - Results from a subanalysis of the PROGRESSA study. *Int J Cardiol*. 2021 Jun 1;332:148-156.

- 20) N. Tuseth, D. Cramariuc, A.E. Rieck, K. Wachtell, E. Gerds. Asymmetric septal hypertrophy - a marker of hypertension in aortic stenosis (a SEAS substudy). *Blood Press.*, 19 (3) (2010), pp. 140-144
- 21) V.A. Kuznetsov, E.I. Yaroslavskaya, I.P. Zyrianov, G.V. Kolunin, D.V. Krinochkin, .I. Bessonova, *et al.* Asymmetric septal hypertrophy in patients with coronary artery disease *Eur. J. Echocardiogr. J. Working Group on Echocardiogr. Eur. Soc. Cardiol.*, 11 (8) (2010), pp. 698-702
- 22) Chin CWL, Everett RJ, Kwiecinski J, et al. Myocardial Fibrosis and Cardiac Decompensation in Aortic Stenosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(11):1320-1333.
- 23) Passaro F, Tocchetti CG, Spinetti G, Paudice F, Ambrosone L, Costagliola C, Cacciatore F, Abete P, Testa G. Targeting fibrosis in the failing heart with nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Jul;174:461-481.
- 24) Mino T, Kimura S, Kitaura A, et al. Can left ventricular hypertrophy on electrocardiography detect severe aortic valve stenosis?. *PLoS One.* 2020;15(11):e0241591.
- 25) Capoulade R, Mahmut A, Tastet L, Arsenault M, Bédard É, Dumesnil JG, Després JP, Larose É, Arsenault BJ, Bossé Y, Mathieu P, Pibarot P. Impact of plasma Lp-PLA2 activity on the progression of aortic stenosis: the PROGRESSA study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan;8(1):26-33.
- 26) Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, Tam JW, Teo KK, Mahmut A, Yang X, Witztum JL, Arsenault BJ, Després JP, Pibarot P, Tsimikas S. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 15;66(11):1236-1246
- 27) Capoulade R, Chan KL, Yeang C, Mathieu P, Bossé Y, Dumesnil JG, Tam JW, Teo KK, Mahmut A, Yang X, Witztum JL, Arsenault BJ, Després JP, Pibarot P, Tsimikas S. Oxidized Phospholipids, Lipoprotein(a), and Progression of Calcific Aortic Valve Stenosis. *J Am Coll Cardiol.* 2015 Sep 15;66(11):1236-1246.

- 28) Bach DS, Siao D, Girard SE, Duvernoy C, McCallister BD, Gualano SK. Evaluation of patients with severe symptomatic aortic stenosis who do not undergo aortic valve replacement: the potential role of subjectively overestimated operative risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Nov;2(6):533-9
- 29) Leon MB, Smith CR, Mack M, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, Tuzcu EM, Webb JG, Fontana GP, Makkar RR, Brown DL, Block PC, Guyton RA, Pichard AD, Bavaria JE, Herrmann HC, Douglas PS, Petersen JL, Akin JJ, Anderson WN, Wang D, Pocock S., PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med*. 2010 Oct 21;363(17):1597-607
- 30) Machackova J, Barta J, Dhalla NS. Myofibrillar remodeling in cardiac hypertrophy, heart failure and cardiomyopathies. *Can J Cardiol*. 2006;22(11):953-968.
- 31) Alec Vahanian, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group, 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease: Developed by the Task Force for the management of valvular heart disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 43, Issue 7, 14 February 2022, Pages 561–632.
- 32) Kanwar A, Thaden JJ, Nkomo VT. Management of Patients With Aortic Valve Stenosis. *Mayo Clin Proc*. 2018 Apr;93(4):488-508.
- 33) 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.
- 34) Shahian DM, O'Brien SM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP., Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008

- cardiac surgery risk models: part 3--valve plus coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1 Suppl):S43-62.
- 35) O'Brien SM, Shahian DM, Filardo G, Ferraris VA, Haan CK, Rich JB, Normand SL, DeLong ER, Shewan CM, Dokholyan RS, Peterson ED, Edwards FH, Anderson RP., Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jul;88(1 Suppl):S23-42. ([PubMed](#))
 - 36) Angelini A, Trial J, Ortiz-Urbina J, Cieslik KA. Mechanosensing dysregulation in the fibroblast: A hallmark of the aging heart. *Ageing Res Rev.* 2020 Nov;63:101150.
 - 37) Ludman PF, Moat N, de Belder MA, et al. Transcatheter Aortic Valve Implantation in the United Kingdom: Temporal Trends, Predictors of Outcome, and 6-Year Follow-Up: A Report From the UK Transcatheter Aortic Valve Implantation (TAVI) Registry, 2007 to 2012. *Circulation.* 2015;131:1181–1190.
 - 38) Blackstone EH, Suri RM, Rajeswaran J, et al. Propensity-matched comparisons of clinical outcomes after transapical or transfemoral TAVR: A PARTNER-I Trial Substudy. *Circulation.* 2015;131:1989–2000.
 - 39) Saadi RP, Tagliari AP, Saadi EK, Miglioranza MH, Polanczyck CA. Preoperative TAVR Planning: How to Do It. *J Clin Med.* 2022;11(9):2582.
 - 40) Sattar Y, Rauf H, Bareeqa SB, Ullah W, Myla M. Transcatheter Aortic Valve Replacement versus Surgical Aortic Valve Replacement: A Review of Aortic Stenosis Management. *Cureus.* 2019;11(12):e6431.
 - 41) Rouleau SG, Brady WJ, Koyfman A, Long B. Transcatheter aortic valve replacement complications: A narrative review for emergency clinicians. *Am J Emerg Med.* 2022 Jun;56:77-86.
 - 42) Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu EM, et al. Incidence, predictors, and outcomes of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve

- replacement: meta-analysis and systematic review of literature. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:1585–1595.
- 43) Kodali S, Pibarot P, Douglas PS, et al. Paravalvular regurgitation after transcatheter aortic valve replacement with the Edwards sapien valve in the PARTNER trial: characterizing patients and impact on outcomes. *Eur Heart J*. 2015;36:449–456.
 - 44) Van Belle E, Juthier F, Susen S, et al. Postprocedural aortic regurgitation in balloon-expandable and self-expandable TAVR procedures: Analysis of predictors and impact on long-term mortality: insights from the FRANCE2 45. Registry. *Circulation*. 2014; 129:1415–1427.
 - 45) Rodes-Cabau J. Transcatheter aortic valve implantation: current and future approaches. *Nat Rev Cardiol*. 2012;9:15–29.
 - 46) Awake transcatheter aortic valve replacement—an anesthesiologist’s perspective. (Dec;2019);Huang J, Wang S, Lu J. *J Vis Surg*. 2018 4:44.
 - 47) Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Eng J Med*. 2010;363:1597–1607.
 - 48) Reynolds MR, Magnuson EA, Lei Y, et al. Health-related quality of life after transcatheter aortic valve replacement in inoperable patients with severe aortic stenosis. *Circulation*. 2011;124:1964–1972.
 - 49) Svensson LG, Blackstone EH, Rajeswaran J, et al. Comprehensive analysis of mortality among patients undergoing TAVR: Results of the PARTNER trial. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:158–168.
 - 50) Lindman BR, Alexander KP, O’Gara PT, Afilalo J. Futility, Benefit, and Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC Cardiovasc Interv*. 2014;7:707–716.
 - 51) The UK TAVI Trial Investigators. 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.

- 52) Roberts S, Collins P, Rattray M. Identifying and Managing Malnutrition, Frailty and Sarcopenia in the Community: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(7):2316.
- 53) Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007;62:722-7.
- 54) Abete P, Basile C, Bulli G, Curcio F, Liguori I, Della-Morte D, Gargiulo G, Langellotto A, Testa G, Galizia G, Bonaduce D, Cacciatore F. The Italian version of the "frailty index" based on deficits in health: a validation study. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Oct;29(5):913-926.
- 55) Liguori I, Russo G, Bulli G, Curcio F, Flocco V, Galizia G, Della-Morte D, Gargiulo G, Testa G, Cacciatore F, Bonaduce D, Abete P. Validation of "(fr)AGILE": a quick tool to identify multidimensional frailty in the elderly. *BMC Geriatr*. 2020 Sep 29;20(1):375.
- 56) Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):991–1001.
- 57) Taylor D., Barrie H., Lange J., Thompson M.Q., Theou O., Visvanathan R. Geospatial modelling of the prevalence and changing distribution of frailty in Australia—2011 to 2027. *Exp. Gerontol*. 2019;123:57–65.
- 58) Walston J, Hadley EC, Ferrucci L, Guralnik JM, Newman AB, Studenski SA, Ershler WB, Harris T, Fried LP. Research agenda for frailty in older adults: toward a better understanding of physiology and etiology: summary from the American Geriatrics Society/National Institute on Aging Research Conference on Frailty in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(6):991–1001.
- 59) Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, Seeman T, Tracy R, Kop WJ, Burke G, McBurnie MA. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146–56.

- 60) Sullivan DH, Patch GA, Walls RC, Lipschitz DA. Impact of nutrition status on morbidity and mortality in a select population of geriatric rehabilitation patients. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(5):749–58.
- 61) Newman AB, Yanez D, Harris T, Duxbury A, Enright PL, Fried LP. Weight change in old age and its association with mortality. *J Am Geriatr Soc.* 2001;49(10):1309–18.
- 62) Mendiratta P, Latif R. Clinical Frailty Scale. 2022 May 15. In: StatPearls (Internet). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
- 63) Theou O, Rockwood MR, Mitnitski A, Rockwood K. Disabilità e comorbilità in relazione alla fragilità: quanto si sovrappongono? *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 55 (2):e1–8.
- 64) Clegg A, Young J, Iliffe S, Rikkert MO, Rockwood K. Frailty in elderly people (published correction appears in *Lancet.* 2013 Oct 19;382(9901):1328). *Lancet.* 2013;381(9868):752-762.
- 65) Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. Trajectories of disability in the last year of life. *N Engl J Med.* 2010;362(13):1173–80.
- 66) Mojtabai R, Jorm AF. Trends in psychological distress, depressive episodes and mental health treatment-seeking in the United States: 2001-2012. *J Affect Disord.* 2015;174:556-561.
- 67) Thombs BD, de Jonge P, Coyne JC, et al. Depression screening and patient outcomes in cardiovascular care: a systematic review. *JAMA.* 2008;300(18):2161-2171.
- 68) Mayerl H, Stolz E, Freidl W. Frailty and depression: Reciprocal influences or common causes? *Soc Sci Med.* 2020 Oct;263:113273. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113273. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32810695.
- 69) Misiewicz, J.; Kobos, E.M.; Sienkiewicz, Z.; Kryczka, T. Severity of anxiety and depression in patients undergoing aortic valve replacement surgery. *Pielęgniarstwo Chir. I Angiol./Surg. Vasc. Nurs.* 2019, 13, 147–153.
- 70) Rodda, J., Walker, Z., Carter, J., 2011. Depression in older adults. *BMJ* 343. doi:10.1136/bmj.d5219

- 71) Soysal P, Veronese N, Thompson T, Kahl KG, Fernandes BS, Prina AM, Solmi M, Schofield P, Koyanagi A, Tseng PT, Lin PY, Chu CS, Cosco TD, Cesari M, Carvalho AF, Stubbs B. Relationship between depression and frailty in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2017 Jul;36:78-87. doi: 10.1016/j.arr.2017.03.005. Epub 2017 Mar 31. PMID: 28366616.
- 72) Olszewska-Turek, K.; Bętkowska-Korpała, B. Quality of Life and Depressive Symptoms in Transcatheter Aortic Valve Implementation Patients—A Cross-Sectional Study. *Healthcare* 2022, 10, 2211.<https://doi.org/10.3390/healthcare10112211>
- 73) Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet*2006; 368: 1005–1011.
- 74) 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: 1002–1012.
- 75) Hinterbuchner L, Strohmer B, Hammerer M, et al. Frailty scoring in transcatheter aortic valve replacement patients. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2016; 15: 384–397.
- 76) Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187–2198.
- 77) Kodali SK, Williams MR, Smith CR, et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366: 1686–1695.
- 78) Arangalage D, Cimadevilla C, Alkholder S, et al. Agreement between the new EuroSCORE II, the Logistic EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons score: implications for transcatheter aortic valve implantation. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 353–360.
- 79) Watanabe Y, Hayashida K, Lefèvre T, et al. Is EuroSCOREII better than EuroSCORE in predicting mortality after transcatheter aortic valve implantation? *Catheter Cardiovasc Interv* 2013; 81: 1053–1060.

- 80) Durand E, Borz B, Godin M, et al. Performance analysis of EuroSCORE II compared to the original logistic EuroSCORE and STS scores for predicting 30-day mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Am J Cardiol* 2013; 111: 891–897.
- 81) Piankova P, Afilalo J. Prevalence and prognostic implications of frailty in transcatheter aortic valve replacement. *Cardiol Clin* 2020; 38: 75–87.(9)
- 82) Afilalo J, Lauck S, Kim DH, et al. Frailty in older adults undergoing aortic valve replacement: the FRAILTY-AVR study. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 689–700.
- 83) 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: 850–855
- 84) Chen MA. Frailty and cardiovascular disease: potential role of gait speed in surgical risk stratification in older adults. *J Geriatr Cardiol* 2015; 12: 44–56.
- 85) Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. The impact of frailty on mortality after transcatheter aortic valve replacement. *Ann Transl Med* 2017; 5: 144.
- 86) Leng S, Chaves P, Koenig K, et al. Serum interleukin-6 and hemoglobin as physiological correlates in the geriatric syndrome of frailty: a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1268–1271
- 87) Ha FJ, Bissland K, Mandrawa C, et al. Frailty in patients with aortic stenosis awaiting intervention. *Intern Med J* 2021; 51: 319–326.
- 88) Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M, et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121: 151–156.
- 89) Kampaktsis PN, Kokkinidis DG, Wong SC, et al. The role and clinical implications of diastolic dysfunction in aortic stenosis. *Heart* 2017; 103: 1481–1487.
- 90) Papanastasiou CA, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, et al. The prognostic role of late gadolinium enhancement in aortic stenosis: a systematic

review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 385–392.

- 91) Papanastasiou CA, Kokkinidis DG, Jonnalagadda AK, et al. Meta-analysis of transthoracic echocardiography versus cardiac magnetic resonance for the assessment of aortic regurgitation after transcatheter aortic valve implantation. *Am J Cardiol* 2019; 124: 1246–1251
- 92) Drudi LM, Ades M, Turkdogan S, Huynh C, Lauck S, Webb JG, Piazza N, Martucci G, Langlois Y, Perrault LP, Asgar AW, Labinaz M, Lamy A, Noiseux N, Peterson MD, Arora RC, Lindman BR, Bendayan M, Mancini R, Trnkus A, Kim DH, Popma JJ, Afilalo J. Association of Depression With Mortality in Older Adults Undergoing Transcatheter or Surgical Aortic Valve Replacement. *JAMA Cardiol.* 2018 Mar 1;3(3):191-197. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5064. PMID: 29344620; PMCID: PMC5885887.
- 93) 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: 3178–3180.
- 94) Buchman, A. S., & Bennett, D. A. (2013). Cognitive frailty. *The journal of nutrition, health & aging*, 17(9), 738-739. doi:10.1007/s12603-013-0397-9
- 95) Gobbens, R. J. J., Luijckx, K. G., Wijnen-Sponselee, M. T., & Schols, J. M. (2010a). Towards an integral conceptual model of frailty. *Journal of Nutrition, Health & Aging*, 14(3), 175-181. doi:10.1007/s12603-010-0045-6
- 96) Shimada, H., Lee, S., Doi, T., Bae, S., Tsutsumimoto, K., & Arai, H. (2019). Prevalence of Psychological Frailty in Japan: NCGG-SGS as a Japanese National Cohort Study. *J Clin Med*, 8(10). doi:10.3390/jcm8101554
- 97) Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ*2005; 173: 489–495.

- 98) Shimura T, Yamamoto M, Kano S, et al. Impact of the clinical frailty scale on outcomes after transcatheter aortic valve replacement. *Circulation* 2017; 135: 2013–2024.
- 99) Schoenenberger AW, Moser A, Bertschi D, et al. Improvement of risk prediction after transcatheter aortic valve replacement by combining frailty with conventional risk scores. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11: 395–403.
- 100) van Mourik MS, Velu JF, Lanting VR, et al. Preoperative frailty parameters as predictors for outcomes after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis. *Neth Heart J* 2020; 28: 280–292.
- 101) 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: 123–132.
- 102) Tang L, Sorajja P, Mooney M, et al. Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe comorbidities: a retrospective cohort study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2021; 97: E253–E262.
- 103) Steinvil A, Buchanan KD, Kiramijyan S, et al. Utility of an additive frailty tests index score for mortality risk assessment following transcatheter aortic valve replacement. *Am Heart J* 2018; 200: 11–16.(27)
- 104) 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. *JACC Cardiovasc Interv* 2012; 5: 489–496.
- 105) Hermiller JB Jr, Yakubov SJ, Reardon MJ, et al. Predicting early and late mortality after transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 343–352.
- 106) Green P, Arnold SV, Cohen DJ, et al. Relation of frailty to outcomes after transcatheter aortic valve replacement (from the PARTNER trial). *Am J Cardiol* 2015; 116: 264–269.

- 107) 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: 409–416.
- 108) Ng TP, Feng L, Nyunt MS, et al. Nutritional, physical, cognitive, and combination interventions and frailty reversal among older adults: a randomized controlled trial. *Am J Med* 2015; 128: 1225–1236.
- 109) Verghese J, Mahoney J, Ambrose AF, et al. Effect of cognitive remediation on gait in sedentary seniors. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 1338–1343.
- 110) Binder EF, Schechtman KB, Ehsani AA, et al. Effects of exercise training on frailty in community-dwelling older adults: results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1921–1928.
- 111) Cesari M, Vellas B, Hsu FC, et al. A physical activity intervention to treat the frailty syndrome in older persons—results from the LIFE-P study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015; 70: 216–222.
- 112) Giné-Garriga M, Guerra M, Pagès E, et al. The effect of functional circuit training on physical frailty in frail older adults: a randomized controlled trial. *J Aging Phys Act* 2010; 18: 401–424.
- 113) Gariballa S, Forster S. Dietary supplementation and quality of life of older patients: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 2030–2034.
- 114) Pedersen JL, Pedersen PU, Damsgaard EM. Early nutritional follow-up after discharge prevents deterioration of ADL functions in malnourished, independent, geriatric patients who live alone: a randomized clinical trial. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 845–853.
- 115) Cameron ID, Fairhall N, Langron C, et al. A multifactorial interdisciplinary intervention reduces frailty in older people: randomized trial. *BMC Med* 2013; 11: 65.
- 116) Bibas L, Levi M, Bendayan M, et al. Therapeutic interventions for frail elderly patients: part I. Published randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 2014; 57: 134–143.

- 117) Gill TM, Baker DI, Gottschalk M, et al. A program to prevent functional decline in physically frail, elderly persons who live at home. *N Engl J Med* 2002; 347: 1068–1074.
- 118) Kokkinidis DG, Armstrong EJ, Giri J. Balancing weight loss and sarcopenia in elderly patients with peripheral artery disease. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013200.
- 119) Ribeiro GS, Melo RD, Deresz LF, et al. Cardiac rehabilitation programme after transcatheter aortic valve implantation versus surgical aortic valve replacement: systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 688–697.
- 120) Eichler S, Salzwedel A, Reibis R, et al. Multicomponent cardiac rehabilitation in patients after transcatheter aortic valve implantation: predictors of functional and psycho-cognitive recovery. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 257–264.
- 121) 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–M94.
- 122) Puri R, Iung B, Cohen DJ, et al. TAVI or no TAVI: identifying patients unlikely to benefit from transcatheter aortic valve implantation. *Eur Heart J* 2016; 37: 2217–2225.
- 123) Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2017; 135: e1159–e1195.
- 124) Otto CM, Kumbhani DJ, Alexander KP, et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway for transcatheter aortic valve replacement in the management of adults with aortic stenosis: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1313–1346.