

# **SARCOPENIA, FRAGILIDAD, DETERIORO COGNITIVO Y MORTALIDAD EN PACIENTES ANCIANOS CON FIBRILACIÓN AURICULAR NO VALVULAR**

## **SARCOPENIA, FRAILITY, COGNITIVE IMPAIRMENT AND MORTALITY IN ELDERLY PATIENTS WITH NON-VALVULAR ATRIAL FIBRILLATION**

María Ángeles Requena Calleja MD<sup>1</sup>, Aranzazu Arenas Miquélez MD<sup>1</sup>, Jesús Díez-Manglano MD PhD<sup>1</sup>, Alejandra Gullón MD<sup>2</sup>, Antonio Pose MD PhD<sup>3</sup>, Francesc Formiga MD PhD<sup>4</sup>, José-María Mostaza MD PhD<sup>5</sup>, José-María Cepeda MD<sup>6</sup>, y Carmen Suárez MD PhD<sup>2</sup>, en nombre de los investigadores del estudio NONAVASC; Grupo de Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna.

<sup>1</sup>Internal Medicine Department, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain

<sup>2</sup> Internal Medicine Department, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, Spain

<sup>3</sup>Internal Medicine Department, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, A Coruña, Spain

<sup>4</sup>Internal Medicine Department, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

<sup>5</sup>Internal Medicine Department, Hospital Carlos III, Madrid, Spain

<sup>6</sup>Internal Medicine Department, Hospital Vega Baja, Orihuela, Alicante. Spain

### **Autor de correspondencia**

Jesús Díez-Manglano

Duquesa Villahermosa nº 163, 8º D  
50009 Zaragoza. Spain  
Tfno: +34976765500  
Fax: +34976765700  
e-mail: jdíez@aragon.es

**Conflictos de intereses:** Ninguno

**Financiación:** El estudio NONAVASC fue financiado por una beca no condicionada de Bayer.

### **Contribución de los autores**

Declaramos que todos los autores incluidos reúnen los criterios de autoría. J. Díez-Manglano, J.M. Mostaza, A. Pose, F. Formiga, J.M.Cepeda, y C. Suárez diseñaron el estudio. Todos los autores participaron en la recogida de datos. El análisis de datos fue realizado por J. Díez-Manglano. El manuscrito fue preparado por MA. Requena Calleja, A. Arenas Miquélez y J. Díez-Manglano, y todos los autores ayudaron en su revisión y dieron la aprobación final a esta versión.

## RESUMEN

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de la sarcopenia, la fragilidad y el deterioro cognitivo en pacientes ancianos con FANV y su influencia en la supervivencia.

**Métodos:** Estudio de cohortes, prospectivo y multicéntrico realizado con pacientes > 75 años con FANV hospitalizados en servicios de Medicina Interna en España. Para cada paciente, recogimos los niveles de creatinina, hemoglobina y plaquetas, así como las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc, HAS-BLED, el índice de Charlson y el uso de anticoagulantes orales. Medimos la sarcopenia con escala SARC-F, la fragilidad con la escala FRAIL y el deterioro cognitivo con el Short Portable Mental State Questionnaire. Realizamos seguimiento durante un año.

**Resultados:** Incluimos 596 pacientes con FANV, con edad media de 84,9 (SD 5,2) años. De ellos, 295 (49,5%) presentaban sarcopenia, 305 (51,2%) fragilidad, y 251 (42,1%) deterioro cognitivo. Al cabo de un año fallecieron 226 (37,9%) pacientes. La mortalidad fue superior en los pacientes con sarcopenia, fragilidad y deterioro cognitivo. En el análisis multivariante la sarcopenia (HR 1,775 IC95% 1,270-2,481), la edad, la comorbilidad y el antecedente de embolismo periférico se asociaron con mayor mortalidad y el uso de anticoagulantes orales al alta (HR 0,415 IC95% 0,307-0,560) con menor mortalidad.

**Conclusiones:** En los pacientes ancianos con FANV, la sarcopenia, la fragilidad y el deterioro cognitivo son muy prevalentes y se asocian con frecuencia. La sarcopenia se asocia a mayor mortalidad.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To determine the prevalence of sarcopenia, frailty and cognitive impairment in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation (NVAF), and its influence on survival.

**Methods:** Prospective, multicentre cohort study. We included patients aged > 75 years with NVAF hospitalized in Internal Medicine departments in Spain. For each patient we recorded creatinine, hemoglobin y platelets levels, as well as CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc and HAS-BLED scores, and the Charlson Comorbidity Index and the use of oral anticoagulants at discharge. We measured sarcopenia with the SARC-F scale, frailty with the FRAIL scale and cognitive impairment with the Short Portable Mental State Questionnaire. The follow-up lasted one year.

**Resultados:** We included 596 patients with NVAF, with a mean age of 84.9 years (SD 5.2). Of them, 295 (49.5%) had sarcopenia, 305 (51.2%) were frail and 251 (42.1%) had cognitive impairment. After one year 226 (37.9%) died. The mortality was higher in patients with sarcopenia, frailty and cognitive impairment. In multivariate analysis, sarcopenia (hazard ratio [HR] 1.775 95%CI 1.270-2.481), age, comorbidity and previous peripheral embolism were associated with higher mortality, and the use of oral anticoagulants at discharge (HR 0.415 95%CI 0.307-0.560) with lower mortality.

**Conclusions:** Sarcopenia, frailty and cognitive impairments are very prevalent and frequently associated in elderly NVAF patients. Sarcopenia is associated with higher mortality.

**Palabras clave**

Fibrilación auricular; sarcopenia; fragilidad; deterioro cognitivo; mortalidad; ancianos; estudio de cohortes

**Keywords**

Atrial fibrillation; sarcopenia; frailty; cognitive impairment; mortality; elderly; cohort study

## INTRODUCCION

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en todo el mundo y su prevalencia aumenta con la edad<sup>1</sup>. Se asocia con un incremento de la mortalidad y del riesgo de sufrir un evento cerebrovascular<sup>2</sup>. Los pacientes con FA suelen ser de edad avanzada, tienen mucha comorbilidad y consumen muchos fármacos. Todo ello hace que sean pacientes muy frágiles<sup>3</sup>. La fragilidad se define como un estado asociado al envejecimiento que se caracteriza por una disminución de la reserva fisiológica, un aumento del riesgo de incapacidad, una pérdida de la resistencia y una mayor vulnerabilidad a eventos adversos manifestada por mayor morbilidad y mortalidad<sup>4</sup>. En un estudio retrospectivo realizado en la Universidad de Milán, que incluyó a 403 pacientes con FA, un 57% se clasificaron como frágiles, un 29% como pre-frágiles y únicamente un 14% como no frágiles<sup>3</sup>.

La sarcopenia es un síndrome que se caracteriza por una pérdida gradual y generalizada de la masa muscular esquelética y de la fuerza, con riesgo de presentar resultados adversos como discapacidad física, calidad de vida deficiente y mortalidad<sup>5</sup>. Se considera primaria cuando no hay ninguna otra causa evidente salvo el envejecimiento, y secundaria cuando hay una o varias otras causas<sup>6</sup>.

La incidencia de deterioro cognitivo en la FA está aumentada<sup>7</sup>. En los estudios ONTARGET y TRANSCEND, los pacientes con FA tuvieron un mayor riesgo de deterioro cognitivo y aparición de demencia<sup>8</sup>. Este riesgo es mayor cuanto mayor

es la puntuación en las escalas CHADS<sub>2</sub> y CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC<sup>9</sup>. En un meta-análisis la FA se asoció con el deterioro cognitivo en los pacientes con y sin diagnóstico de ictus<sup>10</sup>.

El objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de la sarcopenia, la fragilidad y el deterioro cognitivo en los pacientes ancianos con fibrilación auricular no valvular (FANV) y su influencia en la supervivencia.

## **MATERIAL Y METODOS**

Este análisis es un subestudio de los pacientes incluidos en el registro NONAVASC. El registro NONAVASC fue un estudio observacional, prospectivo, multicéntrico, realizado en servicios de Medicina Interna de 64 hospitales en España<sup>11</sup>.

### **Criterios de inclusión**

Entre octubre de 2014 y mayo de 2015, cada investigador incluyó de forma consecutiva al menos a diez pacientes mayores de 75 años hospitalizados por cualquier causa, con presencia de FANV, previa o diagnosticada durante el ingreso. Se consideró FANV aquella que aparecía en ausencia de estenosis mitral reumática moderada-grave o prótesis valvular<sup>12</sup>. La clasificación de FANV en paroxística, permanente o persistente se realizó según la definición de las Guías Europeas de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>13</sup>.

## Procedimientos

La recogida de datos se realizó en una base anonimizada en línea, en la que se incluyeron parámetros sociodemográficos, clínicos, analíticos, de imagen, terapéuticos y evolutivos. El riesgo trombótico y hemorrágico al ingreso fue evaluado mediante las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc<sup>14</sup> y HAS-BLED<sup>15</sup> respectivamente. La evaluación de la situación social, funcional y cognitiva se realizó al ingreso mediante una entrevista personal con el paciente o con su cuidador principal. La comorbilidad fue evaluado con el índice de Charlson<sup>16</sup>, la capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria con el índice de Barthel<sup>17</sup> y el grado de deterioro cognitivo con el Short Portable Mental State Questionnaire<sup>18</sup>. Se consideró que existía deterioro cognitivo cuando el número de errores en este cuestionario era  $\geq 4$ . La sarcopenia se valoró con la escala SARC-F<sup>19</sup> y se consideró que existía la misma cuando la puntuación era  $\geq 4$ . La fragilidad se evaluó con la escala FRAIL<sup>20</sup>, y se consideró frágiles a los pacientes con  $\geq 3$  puntos. También se recogieron los niveles de hemoglobina, creatinina y plaquetas. Se definió la insuficiencia renal como un filtrado glomerular inferior a 60 mL/min. Se recogió el número de fármacos prescritos al alta y el uso de anticoagulantes orales. Posteriormente se realizó un seguimiento durante un año.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa y todos los pacientes, o sus familiares en caso de deterioro cognitivo, dieron su consentimiento informado escrito.

## **Análisis estadístico**

Las variables cualitativas se presentan como frecuencia absoluta y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar. Las comparaciones de las primeras se hicieron con el test de chi cuadrado, aplicando la corrección de Yates o el test de Fisher en caso necesario, y las de las últimas con el test t de Student.

Para estudiar las variables asociadas con la mortalidad se construyó un modelo de regresión de Cox. Se excluyeron las variables con colinealidad y se incluyeron las variables edad, sexo, puntuación en el índice de Charlson y las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc y HAS-BLED, deterioro cognitivo, fragilidad, sarcopenia, y prescripción de anticoagulantes orales al alta. En el análisis multivariante se incluyeron aquellas con una significación estadística  $p < 0.1$  en el análisis univariante. Para el análisis de supervivencia se construyeron las curvas de Kaplan-Meier para los pacientes con ninguna, una, dos o las tres condiciones del estudio, es decir, sarcopenia, fragilidad y deterioro cognitivo. Las curvas se compararon con test log-rank.

En todos los casos el nivel de significación estadística se estableció para un valor de  $p < 0.05$ .

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS v. 22.0.

## **RESULTADOS**

La **figura 1** muestra el diagrama de flujo de inclusión de pacientes. De los 697 pacientes iniciales se perdieron 101 en el seguimiento (14,5%). Los pacientes perdidos tenían menos comorbilidad medida por el índice de Charlson, habían ingresado menos en el año previo, consumían menos fármacos y se les habían prescrito menos anticoagulantes orales al alta. No había diferencias en el resto de características ni en la prevalencia de sarcopenia, fragilidad y deterioro cognitivo.

Finalmente se incluyeron 596 pacientes, con una edad media de 84,9 (5,2) años. Eran mujeres 315 (52,9%). En la **tabla 1** se presentan las características de los pacientes incluidos en el estudio. La puntuación media en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc fue 5,3 (1,4) y en la escala HAS-BLED 2,7 (1,2). En la figura 2 se presenta la prevalencia de sarcopenia, fragilidad, y deterioro cognitivo. Era frecuente la asociación entre las mismas; 436 (73,1%) pacientes presentaban una de las condiciones y 136 (22,8%) las tres.

### **Sarcopenia**

La sarcopenia estaba presente en 295 (49,5%) pacientes. Éstos eran de mayor edad, más frecuentemente mujeres, y con menos frecuencia tenían sobrepeso u obesidad. En ellos la enfermedad cerebrovascular era más frecuente, tenían puntuaciones más altas en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc pero no en la HAS-BLED y al alta se les prescribieron anticoagulantes orales con menos frecuencia (49,3% vs 58,7%, p=0,001). Además su capacidad para realizar las actividades básicas de la vida diaria medida con el índice de Barthel fue menor.

## **Fragilidad**

La fragilidad estaba presente en 305 (51,2%) pacientes. Los pacientes frágiles eran con más frecuencia mujeres, tenían más comorbilidad medida con el índice de Charlson, tenían puntuaciones más altas en las escalas CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc y HAS-BLED. Más frecuentemente tenían historia de enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal y hemorragia, y su capacidad para realizar las actividades de la vida diaria era menor (índice de Barthel 56 vs 78,  $p < 0,001$ ). La prescripción de anticoagulantes orales al alta fue menor en los pacientes frágiles (44,9% vs 54,0%,  $p = 0,027$ ).

## **Deterioro cognitivo**

Doscientos cincuenta y un pacientes (42,1%) tenían deterioro cognitivo. Estos pacientes eran de más edad, puntuaban más bajo en el índice de Barthel y con más frecuencia eran mujeres y tenían enfermedad cerebrovascular y embolismo periférico. Con menos frecuencia tenían obesidad o sobrepeso, insuficiencia cardiaca e historia de hemorragia. Puntuaban más alto en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc pero no en la HAS-BLED. Al alta se les prescribieron anticoagulantes orales con menor frecuencia (38,2% vs 57,4%,  $p < 0,001$ ).

## **Supervivencia**

Al cabo de un año fallecieron 226 (37.9%) pacientes. La figura 3 muestra las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. La supervivencia fue menor en los pacientes con fragilidad (**figura 3A**), sarcopenia (**figura 3B**) y deterioro cognitivo (**figura 3C**). La mortalidad fue mayor cuantas más de estas condiciones presentaba el paciente (**figura 3D**).

Los factores asociados con la mortalidad al cabo de un año se presentan en la **tabla 2**. En el análisis univariante, ésta estuvo asociada con la sarcopenia, la fragilidad y el deterioro cognitivo. Sin embargo, en el análisis multivariante sólo la edad, la comorbilidad medida con el índice de Charlson, el antecedente de embolismo periférico previo, y la sarcopenia HR 1,775 (1,270-2,481)  $p=0,001$  se asociaron de forma independiente con una mayor mortalidad, y la prescripción de anticoagulantes orales al alta HR 0,415 (0,307-0,560)  $p<0,001$  con una disminución de la misma.

## **DISCUSIÓN**

Los principales hallazgos de nuestro estudio fueron que la sarcopenia, la fragilidad y el deterioro cognitivo son condiciones muy prevalentes, y frecuentemente asociadas, en los pacientes ancianos con FANV hospitalizados, y que la sarcopenia se asocia de forma independiente con la mortalidad al cabo de un año.

La sarcopenia es una pérdida de masa o fuerza muscular asociada generalmente, pero no exclusivamente, al envejecimiento<sup>21</sup>. Afecta al 5-13% de los mayores de 60 años y hasta al 50% de los octogenarios<sup>22</sup>. Puede aparecer de forma aguda durante la hospitalización<sup>23</sup>. Uno de cada dos de nuestros pacientes ancianos hospitalizados con FANV tenía sarcopenia. Hasta nuestro conocimiento no hay estudios sobre la asociación de sarcopenia y FANV. Se ha observado una remodelación celular con desdiferenciación del cardiomiocito en la FANV<sup>24</sup> y una disregulación de la regeneración miogénica en la sarcopenia<sup>25</sup>. Nosotros hipotetizamos que puede haber una relación entre ambas condiciones, y creemos que son necesarios estudios para elucidar si la FANV es una manifestación de sarcopenia cardíaca o si la sarcopenia es una consecuencia sistémica de la FANV.

La fragilidad es un estado de vulnerabilidad y pérdida de resistencia ante los factores estresantes externos que aumenta el riesgo de presentar resultados adversos como caídas, discapacidad, inmovilidad, hospitalización y muerte<sup>26</sup>. Se caracteriza por pérdida de peso o altura, debilidad, agotamiento, lentitud y baja actividad. La prevalencia de fragilidad en los pacientes ancianos con FANV se ha estimado en el 39% pero varía dependiendo del instrumento utilizado para medirla<sup>27</sup>. La presencia de fragilidad fue del 25% en estudios que utilizaron la Clinical Frailty Scale, y del 53-60% cuando se usó la Edmonton Frail Scale<sup>28-30</sup>. Nosotros, utilizando la escala FRAIL, hemos observado una prevalencia del 49,8%. Por lo tanto, puede concluirse que la fragilidad es frecuente en los ancianos con FANV. Además en nuestro estudio la fragilidad se ha asociado con mayor riesgo de ictus medido con la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc y con mayor riesgo

de hemorragia medido con la escala HAS-BLED. Esta asociación de la fragilidad con la puntuación en estas escalas ya había sido reportada previamente<sup>31</sup>.

La relación entre FANV y deterioro cognitivo está bien establecida<sup>32</sup>. La FANV predispone a sufrir ictus y los ictus son causa de deterioro cognitivo. Sin embargo, se ha demostrado que la FANV se asocia con deterioro cognitivo aun en ausencia de ictus<sup>10,33</sup>. Además de los ictus manifiestos o silentes, en la aparición de deterioro cognitivo intervienen otros mecanismos como la hipoperfusión cerebral, el estado inflamatorio vascular con aumento de la producción de proteína precursora amiloide, las microhemorragias y factores genéticos<sup>34</sup>. Las puntuaciones más altas en la escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-Vasc se asocian con mayor riesgo de aparición de demencia<sup>9</sup>. Nuestros pacientes con deterioro cognitivo puntuaron más alto en dicha escala.

Nuestros pacientes puntuaban bajo en el índice de Barthel indicando una alta discapacidad. Tanto la sarcopenia, como la fragilidad y el deterioro cognitivo provocan discapacidad. Por esta razón no hemos incluido la discapacidad en el análisis de la mortalidad.

Se ha propuesto que la anticoagulación oral con warfarina puede disminuir hasta en un 20% el riesgo de aparición de demencia en los pacientes con FANV. Además el riesgo disminuiría cuanto mayor fuera el tiempo en rango terapéutico<sup>35</sup>. El uso de los anticoagulantes orales de acción directa también se ha asociado con menor aparición de demencia<sup>36</sup>. Sin embargo, al igual que en

otros estudios previos, los AO fueron menos prescritos en nuestros pacientes con deterioro cognitivo<sup>37</sup>.

Los anticoagulantes orales de acción directa han demostrado disminuir los sangrados en los pacientes con fragilidad y con riesgo de caídas<sup>38,39</sup>. Además rivaroxaban ha disminuido los ictus y los embolismos sistémicos<sup>38</sup> y edoxaban la mortalidad por todas las causas en estos pacientes<sup>39</sup>. A pesar de ello, y al igual que en otros estudios, en nuestros pacientes con fragilidad la prescripción de anticoagulantes orales fue menor<sup>27</sup>. Sin embargo, no puede olvidarse que en los enfermos con enfermedades en fase avanzada y FANV, que con frecuencia tienen discapacidad y deterioro cognitivo, el estado funcional y no la anticoagulación tienen una mayor asociación con la supervivencia<sup>40</sup>.

En nuestro estudio hemos observado con frecuencia la asociación de fragilidad y deterioro cognitivo, denominada fragilidad cognitiva, pero también la asociación de sarcopenia y fragilidad, y de sarcopenia y deterioro cognitivo. Además todas estas condiciones se asociaron con la discapacidad y la mortalidad al cabo de un año. Sin embargo solo la sarcopenia lo hizo de forma independiente. Es conocido que la sarcopenia en los ancianos está asociada con la mortalidad por todas las causas<sup>41</sup>. La sarcopenia es un estado potencialmente reversible. Las guías recomiendan la actividad física y la intervención nutricional en los adultos con sarcopenia<sup>42</sup>. Desafortunadamente, los estudios que han evaluado el efecto de la rehabilitación cardíaca basada en el ejercicio en los pacientes con FA son pequeños y de baja calidad<sup>43</sup>. Por ello creemos que al diagnosticar una FANV, y

en su evolución posterior hay que prevenir y detectar precozmente la sarcopenia recomendando una correcta alimentación y pautas de ejercicio físico adaptado. Para conocer la eficacia de estas medidas será necesario desarrollar ensayos clínicos ad hoc.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar hubo un 14,5% de pérdidas en el seguimiento de los pacientes. Aunque el umbral para considerar un estudio como válido es del 20%, las pérdidas pueden afectar a la aplicabilidad y generalización de los resultados. En segundo lugar, solo se han incluido ancianos con FANV hospitalizados en departamentos de medicina interna, y por lo tanto los resultados observados pueden no ser aplicables a pacientes con FANV ingresados en salas de cardiología, neurología o cuidados intensivos. Además es conocido que la fragilidad y la sarcopenia son más prevalentes en los pacientes hospitalizados y nuestros resultados no son aplicables a los ancianos con FANV visitados en los centros de atención primaria. Finalmente la sarcopenia se ha diagnosticado con un cuestionario. Es posible que los resultados fueran diferentes si se hubieran utilizado la medida de la prensión de la mano y la bioimpedanciometría. Sin embargo el cuestionario SARC-F ha sido validado y, por su sencillez y rapidez, cada vez es más utilizado en la clínica. Por otra parte, nuestro estudio también tiene fortalezas. Es un estudio multicéntrico y es conocido que estos estudios tienen resultados más robustos que aquellos realizados en un único centro. Además el único criterio de exclusión fue no dar el consentimiento informado lo que garantizó una amplia representatividad de la muestra.

En conclusión, la sarcopenia, la fragilidad y el deterioro cognitivo son frecuentes en los ancianos con FANV y se asocian con una alta mortalidad. Su detección debe formar parte de la evaluación exhaustiva de estos pacientes y es preciso adoptar estrategias para su prevención y tratamiento precoz.

## **Apéndice**

Investigadores del estudio NONAVASC del Grupo de Riesgo Vascular de la Sociedad Española de Medicina Interna: M Camafort, E Jarauta Simón, J Castiella, E Rovira, I García-Polo, J C Arévalo-Lorido, J Portillo-Sánchez, I Martínez-Moreno, C de la Guerra-Acebal, C Argüello-Martín, S I Aranda-Sánchez, I Novo-Veleiro, M Pena-Seijo, F Salgado-Ordoñez, J A Vargas-Hitos, J González-Moraleja, N R Tobares-Carrasco, P Freixas-Descarrega, I Campodarve-Botet, C Fernández-Capitán, L M Palomar-Rodríguez, A B Gómez-Belda, D Chivite-Guillén, M A Rico-Corral, J L Hernández-Hernández, E Coloma-Bazán, X Sobrino-Martínez, J Grandes-Ibáñez, M Martín-Millán, R Cuenca-Acevedo, J B Pérez-Lorenz, A de la Peña Fernández, G López-Castellanos, E Montero-Hernández, E Calderón-Sandubete, C Lahoz-Rallo, A de los Santos-Moreno, J A Martínez-Muradas, J Alfonso-Megido, J I Cuende-Melero, R Cotos-Cancas, J J Tamarit-García, F Bonilla-Rovira, A Epalza-Bueno, M Morales-Conejo, L Manzano-Espinosa, S Freire Castro, A Rodríguez González, M Menduiña-Guillén, A López-Suárez, J F Sánchez Muñoz-Torrero, M D Martín-Escalante, J A Ortiz-Minuesa, J C Martínez-Acitores, M B Alonso-Ortiz, D Filella-Agulló, H Agreda-López, M Romero-Jiménez, M E Fernández-Pérez, J L Díaz-Díaz, C Pérez-Bocanegra, R Martínez-Fernández, J A Nieto-Rodríguez, J Masferrer-Serra, L Mérida-Rodrigo, J M Varela-Aguilar, A Mujal-Martínez, L Castilla-Guerra, P Castellanos-Llauger, G Tiberio-López, E Guevara-Sierra y J Fernández-Pardo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Gómez-Doblas JJ, Muñiz J, Martín JJ, Rodríguez-Coca G, Lobos JM, Awamleh P, et al; OFRECE study collaborators. Prevalence of atrial fibrillation in Spain. OFRECE study results. *Rev Esp Cardiol (Eng Ed)* 2014; 67: 259-69.
2. Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD, et al. 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 2015; 386: 154-62.
3. Annoni G, Mazzola P. Real-world characteristics of hospitalized frail elderly patients with atrial fibrillation: can we improve the current prescription of anticoagulants? *J Geriatr Cardiol* 2016; 13:226-32.
4. Fried LP, Tangen CM, Walston J et al. Frailty in older adults: Evidence of phenotype. *J Gerontol* 2001; 56A(3):146-56.
5. Delmonico MJ, Harris TB, Lee JS et al. Alternative definitions of sarcopenia, lower extremity performance, and functional impairment with aging in older men and women. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 769-74.
6. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer J, Boirie Y, Cederholm T, Landi F, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European working group on sarcopenia in older people. *Age Ageing* 2010; 39: 412-23.
7. Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreht WT Jr, Sitlani CM, Dublin S, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2013;81:119-25.
8. Marzona I, O'Donnell M, Teo K et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012; 184:E329-36.
9. Liao JN, Chao TF, Liu CJ, Wang KL, Chen SJ, Tuan TC, et al. Risk and prediction of dementia in patients with atrial fibrillation - A nationwide population-based cohort study. *Int J Cardiol* 2015; 199: 25-30.
10. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158: 338-46.
11. Gullón A, Suárez C, Díez-Manglano J, Formiga F, Cepeda JM, Pose A, et al, en representación de los investigadores del estudio NONAVASC. Antithrombotic treatment and characteristics of elderly patients with non-valvular atrial fibrillation hospitalized at Internal Medicine departments. NONAVASC registry. *Med Clin (Barc)* 2017; 148: 204-10.
12. Fauchier L, Philippart R, Clementy N, Bourguignon T, Angoulvant D, Ivanès F, et al. How to define valvular atrial fibrillation? *Arch Cardiovasc Dis.* 2015; 108: 530-9.
13. Camm AJ, Lip GY, de Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update

- of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2012; 33: 2719–47.
14. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* 2010; 137: 263–72.
  15. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the euro heart survey. *Chest* 2010; 138: 1093–100.
  16. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40: 373–83.
  17. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 4: 61–5.
  18. Pfeiffer E. A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients. *J Am Geriatr Soc* 1975;3: 433–41.
  19. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 531–2.
  20. Morley JE, Malmstrom TK, Miller DK. A simple frailty questionnaire (FRAIL) predicts outcomes in middle aged Africans Americans. *J Nutr Health Aging*. 2012; 16: 601-8.
  21. Akishita M, Kozaki K, Iijima K, Tanaka T, Shibasaki K, Ogawa S et al. Definitions and diagnosis of sarcopenia. *Geriatr Gerontol Int* 2018; 18 (Suppl 1): 7-12.
  22. Morley JE, Anker SD, von Haehling S. Prevalence, incidence, and clinical impact of sarcopenia: facts, numbers, and epidemiology-update 2014. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2014; 5: 253-9.
  23. Welch C, Hassan-Smith ZK, Greig CA, Lord JM, Jackson TA. Acute sarcopenia secondary to hospitalization – An emerging condition affecting older adults. *Aging Dis* 2018; 9: 151-64.
  24. Weil BR, Ozcan C. Cardiomyocyte remodeling in atrial fibrillation and hibernating myocardium: shared pathophysiologic traits identify novel treatment strategies. *BioMed Res Int* 2015; 587361.
  25. Brzeszczynska J, Meyer A, McGregor R, Schilb A, Degen S, Tadini V, et al. Alteration in the in vitro and in vivo regulation of muscle regeneration in healthy ageing and the influence of sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2018; 9: 93-105.
  26. Conroy S, Elliot A. The frailty syndrome. *Medicine* 2017; 45: 15-8.
  27. Oqab Z, Pournazari P, Sheldon RS. What is the impact of frailty on prescription of anticoagulation in elderly patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *J Atrial Fib* 2018; 10: 1870.
  28. Lefevre MC, St-Onge M, Glazer-Cavanagh M, Bell L, Kha Nguyen JN, Viet-Quoc Nguyen P, et al. The effect of bleeding risk and frailty status on anticoagulation patterns in octogenarians with atrial fibrillation: the FRAIL-AF study. *Can J Cardiol* 2016; 32: 169-76.
  29. Nguyen TN, Cumming RG, Hilmer SN. The impact of frailty on mortality, length of stay and re-hospitalisation in older patients with atrial fibrillation. *Heart Lung Circ* 2016; 25: 551-7.

30. Perera V, Bajorek BW, Matthews S, Hilmer SN. The impact of frailty on the utilisation of antithrombotic therapy in older patients with atrial fibrillation. *Age Ageing* 2009; 38: 156-62.
31. Kim SW, Yoon SJ, Choi JY, Kang MG, Cho Y, Oh IH, et al. Clinical implication of frailty assessment in older patients with atrial fibrillation. *Arch Gerontol Geriatr* 2017; 70: 1-7.
32. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1761-8.
33. De Brujin RFAG, Heeringa J, Wolters FJ, Franco OH, Stricker BHC, Hofman A, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 2015; 72: 1288-94.
34. Chopard R, Piazza G, Gale SA, Campia U, Albertsen IE, Kim J, et al. Dementia and atrial fibrillation: pathophysiological mechanisms and therapeutic implications. *Am J Med* 2018; Aug 1. pii: S0002-9343(18)30729-0 [epub-ahead-of-print].
35. Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, Roger VL, Kilian J, Weston SA, et al. Efficacy of warfarin anticoagulation and incident dementia in a community-based cohort of atrial fibrillation. *Mayo Clin Proc* 2018; 93: 145-54.
36. Jacobs V, May HT, Bair TL, Crandall BG, Cutler MJ, Day JD, et al. Long-term population-based cerebral ischemic event and cognitive outcomes of direct oral anticoagulants compared with warfarin among long-term anticoagulated patients for atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2016; 118: 210-4.
37. Fanning L, Ryan-Atwood TE, Bell SJ, Meretoja A, McNamara KP, Darzins P, et al. Prevalence, safety, and effectiveness of oral anticoagulant use in people with and without dementia or cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2018; 65: 489-517.
38. Martinez BK; Nood SA, Bunz TJ, Coleman CI. Effectiveness and safety of apixaban, dabigatran, and rivaroxaban versus warfarin in frail patients with nonvalvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008643.
39. Steffel J, Giugliano RP, Braunwald E, Murphy SA, Mercuri M, Choi S, et al. Edoxaban versus warfarin in atrial fibrillation patients at risk of falling. ENGAGE AF-TIMI 48 analysis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 1169-78.
40. Díez-Manglano J, Bernabeu-Wittel M, Murcia-Zaragoza J, Escolano-Fernandez B, Jarava-Rol G, Hernandez-Quiles C, et al. Oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation and medical non-neoplastic disease in a terminal stage. *Intern Emerg Med* 2017; 12: 53-61.
41. Liu O, Hao Q, Hai S, Wang H, Cao L, Dong B. Sarcopenia as a predictor of all-cause mortality among community-dwelling older people: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2017; 103: 16-22.
42. Risom SS, Zwisler AD, Johansen PP, Sibilitz KL, Lindschou J, Gluud C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 2: CD011197.
43. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Arai H, Kritchevsky SB, Guralnik J, et al. International clinical practice guidelines for sarcopenia (ICFSR): screening, diagnosis and management. *J Nutr Health Aging* 2018; 22: 1148-61.



Variable	Total (N=596)	Sarcopenia			Fragilidad			Deterioro cognitivo		
		Si (n=295)	No (n=301)	p	Si (n=305)	No (n=291)	p	Si (n=251)	No (n=345)	p
Edad*	84.9 (5.2)	85.8 (5.1)	84.1 (5.2)	<0.001	85.5 (5.5)	84.9 (5.0)	0.877	86.3 (5.2)	83.9 (4.9)	<0.001
Sexo mujer	315 (52.9)	191 (64.7)	124 (41.2)	<0.001	185 (60.7)	130 (44.7)	<0.001	164 (65.3)	151 (43.8)	<0.001
Bajo peso (IMC < 20 kg/m <sup>2</sup> )#	22 (3.7)	14 (5.1)	8 (2.8)	0.159	14 (4.9)	8 (3.0)	0.246	11 (4.8)	11 (3.3)	0.379
Sobrepeso u obesidad (IMC >25 kg/m <sup>2</sup> )#	367 (65.7)	166 (60.5)	201 (70.5)	0.013	188 (65.3)	179 (66.0)	0.847	127 (55.5)	240 (72.7)	<0.001
Diabetes	238 (39.9)	118 (40.0)	120 (39.9)	0.974	136 (44.6)	102 (35.1)	0.017	100 (39.8)	138 (40.0)	0.969
Hipertensión	524 (87.9)	257 (87.1)	267 (88.7)	0.553	275 (90.2)	249 (85.6)	0.085	218 (86.9)	306 (88.7)	0.495
Hiperlipidemia	268 (45.0)	124 (42.2)	144 (48.2)	0.143	145 (47.7)	123 (42.6)	0.209	114 (45.6)	154 (44.9)	0.865
Insuficiencia cardiaca	407 (68.3)	198 (67.1)	209 (69.4)	0.543	217 (71.1)	190 (65.3)	0.125	158 (62.9)	249 (72.2)	0.017
Antecedente de embolismo periférico	34 (5.8)	21 (7.2)	13 (4.3)	0.135	21 (6.9)	13 (4.5)	0.211	21 (8.4)	13 (3.8)	0.020
Antecedente previo de FA	551 (92.4)	273 (92.5)	278 (92.4)	0.932	282 (92.5)	269 (92.4)	0.993	229 (91.2)	322 (93.3)	0.338
Antecedente de hemorragia	85 (14.3)	39 (13.3)	46 (15.3)	0.493	52 (17.2)	33 (11.3)	0.043	27 (10.8)	58 (16.8)	0.040
Insuficiencia renal	273 (45.8)	129 (44.3)	144 (48.3)	0.331	156 (51.8)	117 (40.6)	0.006	102 (41.0)	171 (50.3)	0.025
Arteriopatía periférica	82 (13.8)	42 (14.3)	40 (13.3)	0.737	50 (16.5)	32 (11.0)	0.052	34 (13.5)	48 (14.0)	0.876
Enfermedad cerebrovascular	152 (25.5)	92 (31.6)	60 (20.1)	0.001	99 (33.1)	53 (18.3)	<0.001	83 (33.5)	69 (20.2)	<0.001
Demencia	131 (22.0)	105 (36.2)	26 (8.8)	<0.001	77 (25.8)	54 (18.9)	0.049	121 (48.6)	10 (3.0)	<0.001
Delirium	95 (15.9)	71 (24.6)	24 (8.2)	<0.001	59 (19.9)	36 (12.5)	0.016	73 (29.4)	22 (6.6)	<0.001
Úlceras por presión	39 (6.5)	36 (12.5)	3 (1.0)	<0.001	29 (9.7)	10 (3.5)	0.002	32 (13.0)	7 (2.1)	<0.001
Caídas en el año previo¶	169 (28.4)	122 (41.9)	47 (15.8)	<0.001	100 (33.1)	69 (24.0)	0.015	85 (34.1)	84 (24.7)	0.012
Tiene cuidador	414 (69.5)	262 (89.1)	152 (51.0)	<0.001	243 (80.2)	171 (59.2)	<0.001	210 (84.3)	204 (59.5)	<0.001
Índice de Charlson*	4.1 (2.7)	4.2 (2.7)	4.0 (2.7)	0.359	4.6 (2.9)	3.6 (2.3)	<0.001	4.2 (2.8)	4.1 (2.6)	0.680
Escala CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -Vasc*	5.3 (1.4)	5.4 (1.4)	5.1 (1.4)	0.003	5.6 (1.5)	4.9 (1.3)	<0.001	5.4 (1.4)	5.2 (1.4)	0.042
Escala HAS-BLED*	2.7 (1.2)	2.7 (1.2)	2.7 (1.2)	0.500	2.9 (1.2)	2.4 (1.2)	<0.001	2.7 (1.2)	2.7 (1.2)	0.580
Índice de Barthel*	67 (31)	44 (28)	89 (14)	<0.001	56 (30)	78 (29)	<0.001	47 (32)	81 (22)	<0.001

SPMSQ*	3.5 (3.0)	5.0 (3.2)	2.1 (2.1)	<0.001	4.0 (3.0)	3.1 (3.0)	<0.001	6.6 (2.1)	1.3 (1.1)	<0.001
Ingresos año previo*	1.6 (1.9)	1.7 (1.6)	1.5 (2.2)	0.435	1.8 (1.7)	1.4 (2.1)	0.061	1.6 (2.2)	1.6 (1.7)	0.752
Hemoglobina (g/dL)*	11.7 (2.1)	11.5 (2.1)	11.9 (2.1)	0.054	11.5 (2.1)	11.9 (2.0)	0.010	11.7 (2.2)	11.7 (2.0)	0.662
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )*	222 (97)	233 (105)	211 (88)	0.005	226 (99)	218 (96)	0.331	233 (104)	213 (91)	0.015
Creatinina (mg/dL)*	1.3 (0.8)	1.3 (0.8)	1.4 (0.7)	0.861	1.4 (0.9)	1.3 (0.6)	0.027	1.3 (0.8)	1.4 (0.7)	0.740
Albúmina (g/dL)*	3.7 (2.8)	3.6 (3.3)	3.8 (2.0)	0.547	3.7 (3.4)	3.6 (2.0)	0.779	3.4 (2.0)	3.9 (3.2)	0.123
Nº fármacos*	8.7 (3.5)	8.8 (3.3)	8.7 (3.7)	0.645	9.1 (3.5)	8.3 (3.5)	0.004	8.4 (3.6)	9.3 (3.6)	0.005
AO al ingreso	332 (55.7)	148 (50.2)	184 (61.1)	0.007	163 (53.4)	169 (58.1)	0.255	119 (47.4)	213 (61.7)	0.001
AO al alta	294 (49.3)	124 (42.0)	170 (56.5)	<0.001	137 (44.9)	157 (54.0)	0.027	96 (38.2)	198 (57.4)	<0.001
#Datos de 559 pacientes; ¶Datos de 589 pacientes										
Los datos se presentan como n (%) o *media (desviación estándar)										
AO: anticoagulantes orales; FA: fibrilación auricular; SPMSQ: short portable mental status questionnaire										

Tabla 2. Condiciones asociadas con la mortalidad al año				
Variable	Univariante		Multivariante	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad	1,058 (1,032-1,086)	<0,001	1,043 (1,016-1,071)	0,002
Sexo femenino	0,990 (0,757-1,296)	0,944		
Índice de Charlson	1,076 (1,027-1,127)	0,002	1,073 (1,017-1,132)	0,010
CHA2DS2-Vasc	1,036 (0,942-1,138)	0,468		
HAS-BLED	1,096 (0,984-1,221)	0,097	0,992 (0,878-1,122)	0,902
Antecedente de embolismo periférico	1,995 (1,243-3,201)	0,004	2,091 (1,288-3,395)	0,003
Sarcopenia	2,508 (1,884-3,340)	<0,001	1,775 (1,270-2,481)	0,001
Fragilidad	1,866 (1,414-2,463)	<0,001	1,218 (0,888-1,672)	0,221
Deterioro cognitivo	2,108 (1,611-2,757)	<0,001	1,266 (0,939-1,707)	0,122
AO al alta	0,386 (0,289-0,514)	<0,001	0,415 (0,307-0,560)	<0,001

AO: anticoagulantes orales; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza

## **Pie de figuras**

Figura 1. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes.

Figura 2. Prevalencia de sarcopenia, fragilidad y deterioro cognitivo.

Figura 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier en los pacientes con una o varias condiciones de estudio (sarcopenia, fragilidad y deterioro cognitivo)

Figura 1

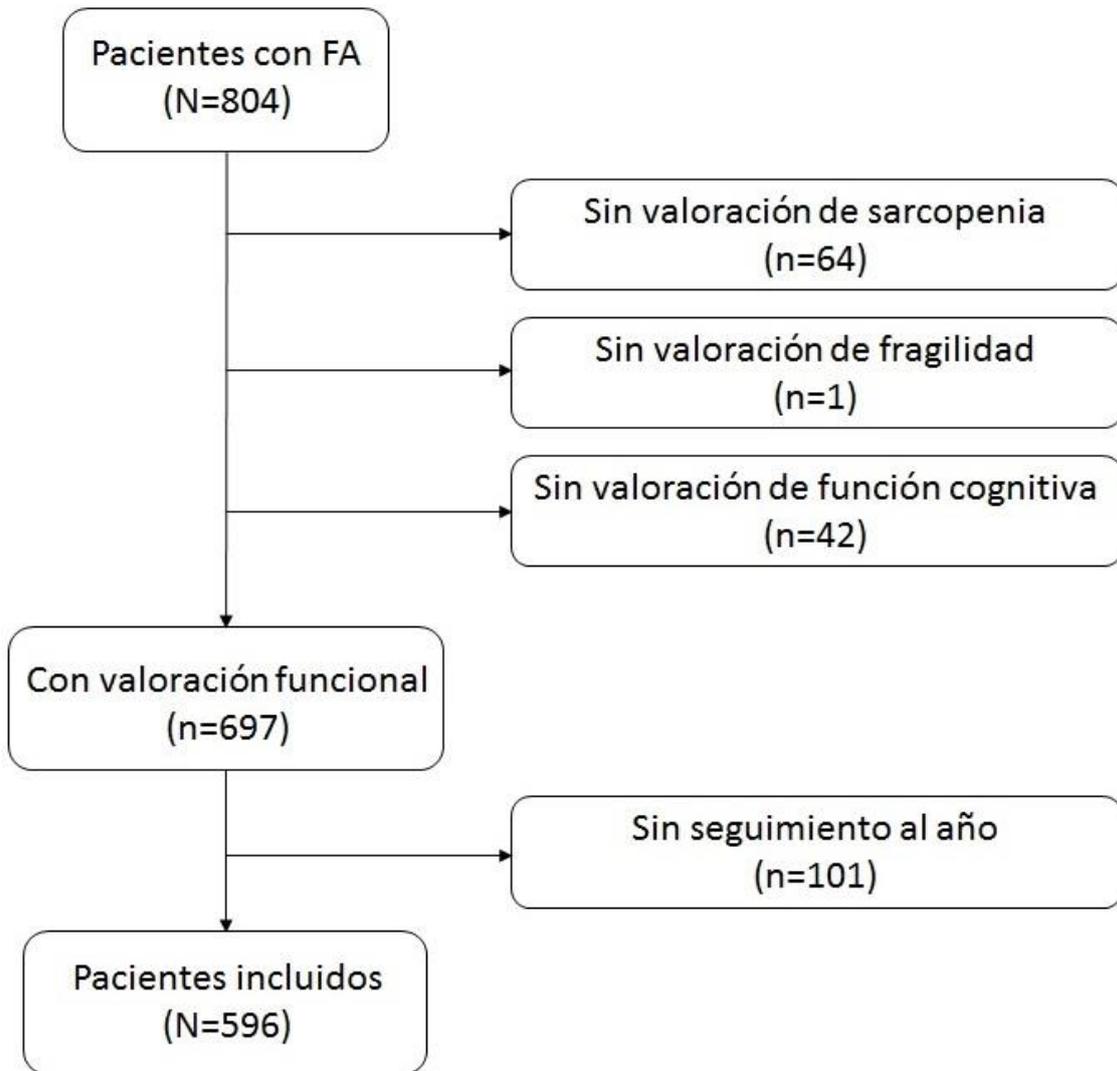


Figura 2

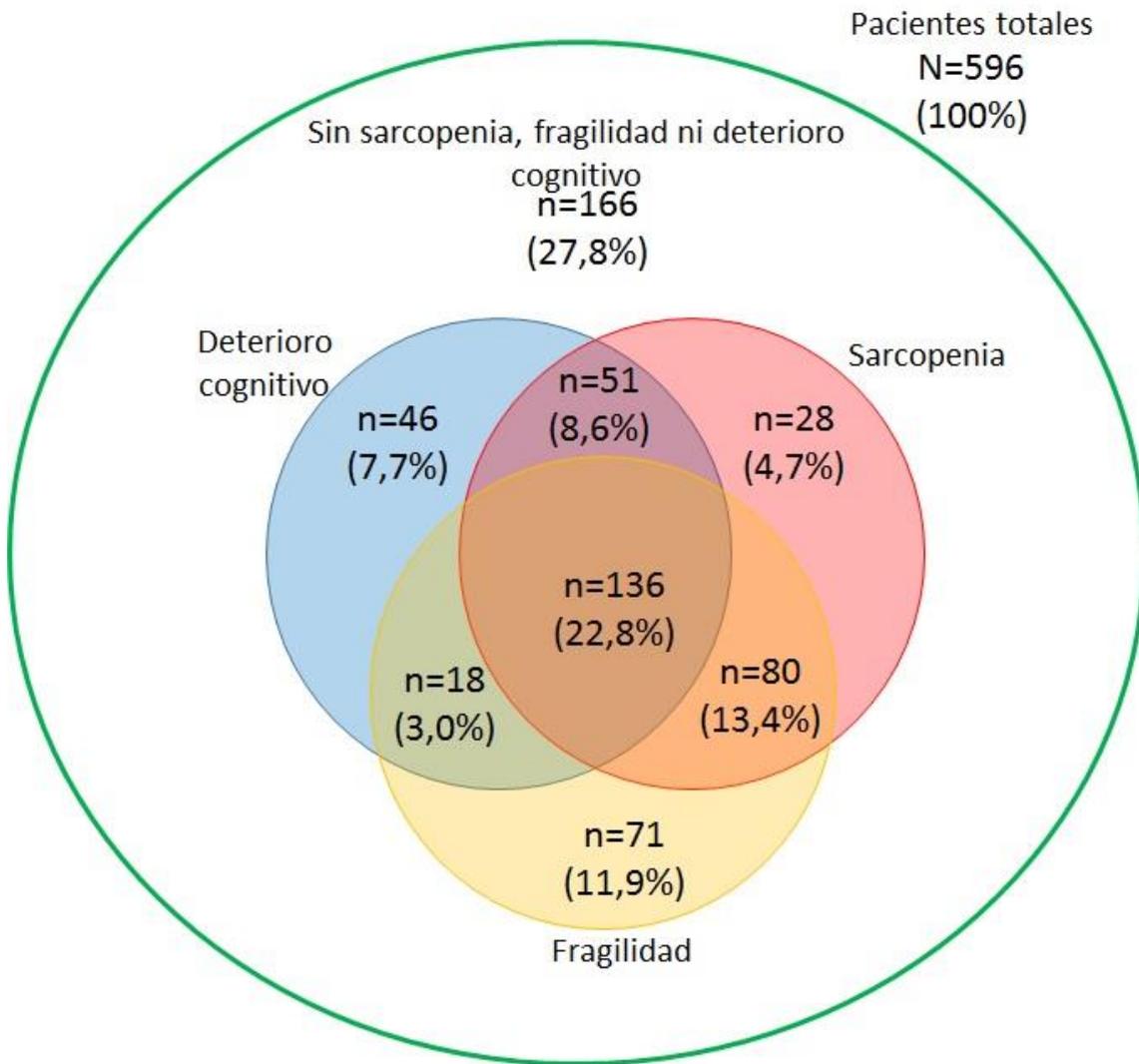


Figura 3

