

Fibrilación auricular y función cognitiva



Revisión JACC Tema de la semana

Hans-Christoph Diener, MD, PhD,^a Robert G. Hart, MD,^b Peter J. Koudstaal, MD,^c Deirdre A. Lane, PhD,^d Gregory Y.H. Lip, MD^{d,e}

RESUMEN

Hay numerosos factores de riesgo vascular y enfermedades vasculares que contribuyen al deterioro cognitivo y la demencia. Múltiples estudios y registros han mostrado una asociación entre la fibrilación auricular (FA) y el deterioro cognitivo, la pérdida de capacidad cognitiva y la demencia. Esto se da en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer. Entre los mecanismos multifactoriales que se supone que intervienen en ello se encuentran el ictus isquémico, los microinfartos cerebrales manifiestos y silentes, la hemorragia cerebral y la reducción del flujo sanguíneo cerebral. Diversos estudios observacionales retrospectivos y prospectivos respaldan que la anticoagulación en pacientes con FA puede reducir el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. Esto se ha observado tanto con antagonistas de la vitamina K (por ejemplo, warfarina) como con anticoagulantes orales directos. Sin embargo, continúa sin establecerse si la anticoagulación reduce el deterioro cognitivo y la demencia en pacientes con FA en ensayos clínicos aleatorizados. (J Am Coll Cardiol 2019;73:612-9) © 2019 American College of Cardiology Foundation.

Del ^aDepartment of Neurology, University Hospital Essen and University Duisburg-Essen, Alemania; ^bPopulation Health Research Institute/McMaster University, Vascular and Stroke Research Institute, Hamilton, Ontario, Canadá; ^cDepartment of Neurology, Erasmus Medical Center, Rotterdam, Países Bajos; ^dLiverpool Centre for Cardiovascular Science, University of Liverpool and Liverpool Heart & Chest Hospital, Liverpool, Reino Unido; y la ^eAalborg Thrombosis Research Unit, Department of Clinical Medicine, Aalborg University, Aalborg, Dinamarca. El Dr. Diener ha recibido honorarios por su participación en ensayos clínicos, consejos asesores o presentaciones orales de Abbott, Achelios, Allergan, AstraZeneca, Bayer Vital, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, CoAxia, Corimmun, Covidien, Daiichi-Sankyo, D-Pharm, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Knoll, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Medtronic, MindFrame, Neurobiological Technologies, Novartis, Novo Nordisk, Paion, Parke-Davis, Pfizer, Portola, Sanofi, Schering Plough, Servier, Solvay, St. Jude, Syngis, Talecris, Thrombogenics, WebMD Global y Wyeth; ha recibido apoyo económico para proyectos de investigación de AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Boehringer Ingelheim, Lundbeck, Novartis, Janssen-Cilag, Sanofi, Syngis y Talecris; su centro de trabajo, el Department of Neurology at the University of Duisburg-Essen, ha recibido subvenciones de investigación del Consejo de Investigación de Alemania, el Ministerio de Educación e Investigación de Alemania, la Unión Europea, los National Institutes of Health, la Bertelsmann Foundation y la Heinz-Nixdorf Foundation; en el último año ha sido editor de Neurology International Open, Aktuelle Neurologie y Arzneimitteltherapie, coeditor de Cephalalgia, y ha formado parte del consejo editorial de Lancet Neurology, Current Neurology and Neuroscience Reports, European Neurology, y Cerebrovascular Disorders; ha sido presidente del Comité de Guías Terapéuticas de la Sociedad Alemana de Neurología y ha participado en la elaboración de las guías de la EHRA y la ESC para el tratamiento de la FA; y no tiene intereses en la propiedad ni posee acciones de ninguna empresa. El Dr. Hart ha recibido apoyo para investigación y estipendios para investigación respecto a rivaroxabán, y honorarios por la participación en consejos asesores de Bayer AG. El Dr. Koudstaal ha recibido pagos por derechos de autor por el tratado de Neurología, Bohn Stafleu, & Van Loghum; no ha recibido honorarios personales por la participación en ensayos clínicos; como presidente del European Atrial Fibrillation Trial; ha recibido subvenciones de Investigación de la Dutch Heart Foundation, Bayer y Boehringer Ingelheim; su centro de trabajo el Department of Neurology, recibe actualmente subvenciones de investigación de la Dutch Heart Foundation, la Dutch Brain Foundation, el Ministerio de Salud de los Países Bajos, Stryker Neurovascular, Penumbra, Johnson and Johnson y Covidien por el consorcio CONTRAST que coordina varios ensayos clínicos sobre el tratamiento endovascular del ictus agudo; ha sido investigador del estudio Rotterdam durante 25 años, con el apoyo de varias subvenciones no farmacéuticas; y no posee acciones de ninguna empresa farmacéutica. La Dra. Lane ha recibido subvenciones de formación de Bristol-Myers Squibb y Boehringer Ingelheim; ha dictado conferencias para Pfizer; y ha sido consultora de Bristol-Myers Squibb, Bayer, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo. El Dr. Lip ha sido consultor de Bayer/Janssen, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim, Novartis, Verseen y Daiichi-Sankyo; y ha dictado conferencias para Bayer, Bristol-Myers Squibb/Pfizer, Medtronic, Boehringer Ingelheim y Daiichi-Sankyo (no ha recibido ningún pago directo personalmente).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.

Original recibido el 5 de julio de 2018; original revisado recibido el 14 de octubre de 2018, aceptado el 30 de octubre de 2018.

La fibrilación auricular (FA) y la demencia son enfermedades que afectan predominantemente a personas ancianas. La incidencia de la FA y del deterioro cognitivo aumenta con el avance de la edad, y la presencia conjunta de estos 2 trastornos frecuentes podría explicarse por un factor común como la mayor edad. Sin embargo, diversos estudios indican que los factores de riesgo vascular y las enfermedades vasculares no solo contribuyen a producir la demencia vascular, sino también demencias degenerativas, como la enfermedad de Alzheimer (1, 2). Es importante señalar que la FA aumenta el riesgo de ictus en 5 veces, y que el ictus es un factor de riesgo importante y un predictor del deterioro cognitivo y la demencia (3). Así, numerosos estudios han indicado que la presencia de FA podría acelerar el riesgo de deterioro cognitivo y demencia, incluso en pacientes sin un ictus previo.

En esta revisión se presentará una perspectiva general respecto al conocimiento actualmente existente sobre la relación entre FA, deterioro cognitivo y pérdida de capacidad cognitiva y demencia, así como sobre la posible utilidad de la anticoagulación en la prevención de la demencia en pacientes con FA (**Ilustración central**).

¿SE ASOCIA LA FA AL DETERIORO COGNITIVO, LA PÉRDIDA DE CAPACIDAD COGNITIVA Y LA DEMENCIA?

Numerosos estudios prospectivos y retrospectivos han investigado la relación entre la FA, la pérdida de capacidad cognitiva y la demencia (**tabla 1**). La base de datos del estudio prospectivo *Intermountain Heart Collaborative Study* evaluó a 37.025 pacientes consecutivos que fueron objeto de un seguimiento durante una media de 5 años para identificar la aparición de FA y de demencia (4). En esta cohorte, 10.161 (27%) pacientes desarrollaron una FA y 1535 (4,1%) presentaron demencia; es importante señalar que la FA mostró una asociación independiente con todos los tipos de demencia, y que el riesgo máximo se observó en el grupo de menor edad (< 70 años). Un análisis *post hoc* de los estudios ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint*) y TRANSCEND (*Telmisartan Randomised Assessment Study in Angiotensin converting Enzyme inhibitor intolerant subjects with Cardiovascular Disease*) puso de manifiesto que la FA se asociaba a un aumento del riesgo de pérdida de la capacidad cognitiva (*hazard ratio* [HR]: 1,14, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,03 a 1,26), de demencia de nueva aparición (HR: 1,30; IC del 95%: 1,14 a 1,49), de pérdida de la independencia en las actividades de la vida diaria (HR: 1,35; IC del 95%: 1,19 a 1,54) y de ingreso en centros de asistencia crónica (HR: 1,53; IC del 95%: 1,31 a 1,79) (5).

El estudio prospectivo Rotterdam realizó un seguimiento de 6514 participantes sin demencia, entre 1989 y 2010

(6) y observó que la prevalencia de la FA aumentaba el riesgo de demencia (HR: 1,33; IC del 95%: 1,02 a 1,73). En 6196 participantes sin FA durante un total de 79.003 personas-años de seguimiento, 723 (11,7%) desarrollaron una FA y 932 (15,0%) desarrollaron una demencia. Al igual que se observó en otros estudios antes mencionados, la FA se asoció a un aumento del riesgo de demencia en los participantes de menor edad (<67 años). En el estudio Whitehall II se reclutó a 10.308 personas de 33 a 45 años de edad entre 1985 y 1988, y se realizó un seguimiento hasta el año 2013 (7). En esta cohorte, la aparición de demencia fue más frecuente en los pacientes con FA que en las personas sin FA (HR: 1,87; IC del 95%: 1,37 a 2,55).

La relación entre la FA y la demencia se ha evidenciado también en Asia. Por ejemplo, un estudio de Taiwán identificó a 332.665 personas con FA y sin demencia en la base de datos *National Health Insurance Research Database*. Se observó que los pacientes con FA tenían un mayor riesgo de demencia (HR: 1,42; IC del 95%: 1,40 a 1,45) tras aplicar un ajuste respecto a edad, sexo, diferencias en la situación inicial y uso de medicación (8).

La relación entre la FA, el deterioro cognitivo y la demencia se puso de manifiesto también en un metanálisis. Kalantarian *et al.* (9) identificaron 21 estudios con un total de 89.907 participantes e investigaron la asociación de la FA con la pérdida de la capacidad cognitiva y la demencia. La FA mostró una asociación significativa con un mayor riesgo de deterioro cognitivo, con independencia de los antecedentes de ictus (riesgo relativo: 1,34; IC del 95%: 1,13 a 1,58) (**tabla 2**). El riesgo de demencia mostró también un aumento significativo (riesgo relativo: 1,38; IC del 95%: 1,22 a 1,56) (**tabla 2**).

En resumen, existen evidencias sólidas procedentes de múltiples estudios y registros prospectivos que indican que la FA se asocia al deterioro cognitivo, la pérdida de la capacidad cognitiva y la demencia. Esto se ha observado también en los pacientes que no han sufrido un ictus previo. Sin embargo, una asociación de este tipo no implica necesariamente una relación causal, puesto que es muy probable que exista una interacción multifactorial con diversos factores de riesgo cardiovascular involucrados (por ejemplo, control de la presión arterial y alteraciones de la función renal). Además, el perfil de riesgo del paciente con FA es dinámico, y muchos de los factores de riesgo se modifican a lo largo del tiempo (10,11); muchas de las asociaciones descritas se basan en el riesgo inicial y no se ha realizado un seguimiento de los cambios del riesgo a lo largo del tiempo.

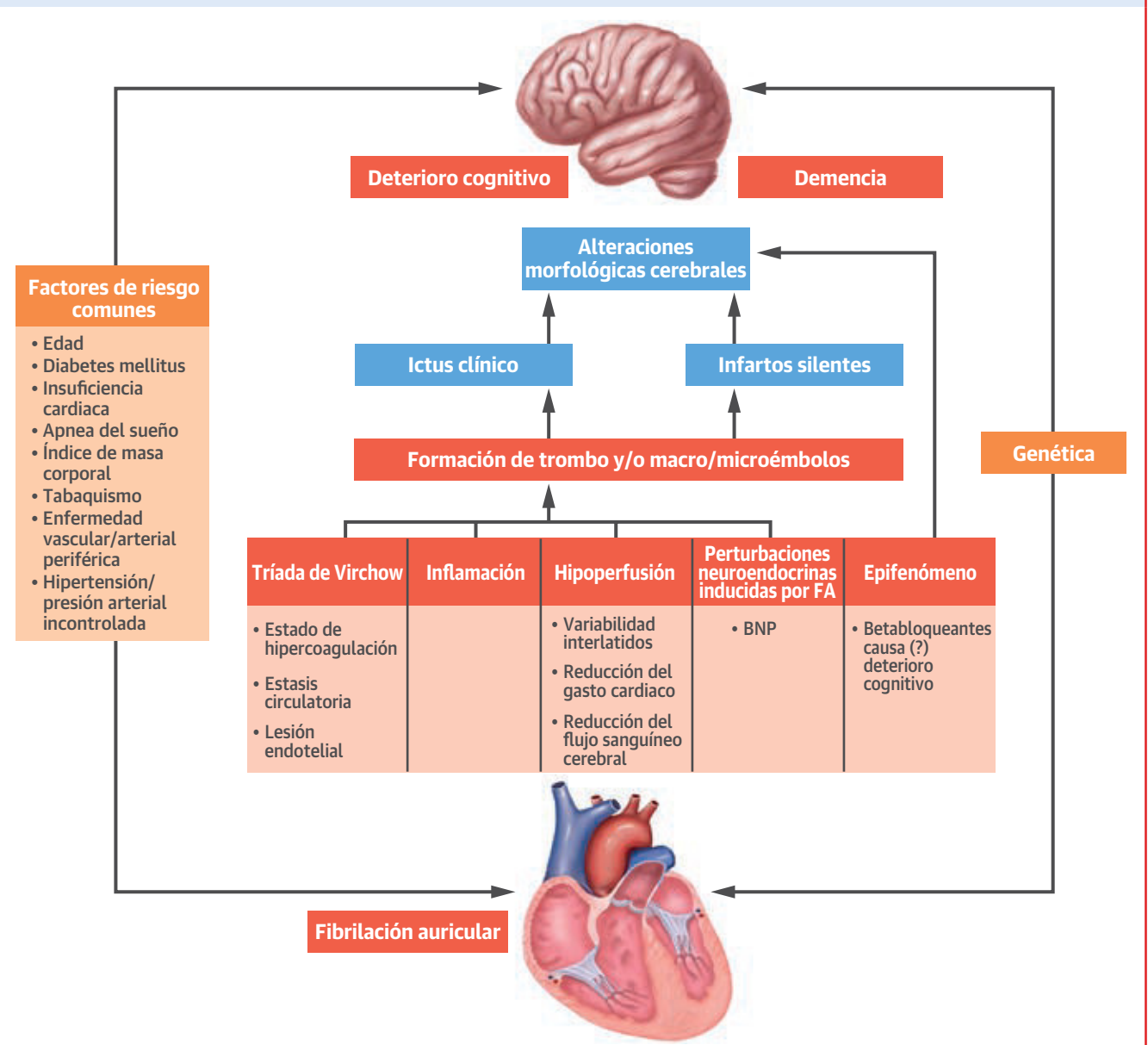
¿SE ASOCIA LA FA A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER O A LA DEMENCIA VASCULAR?

La enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular son, con mucho, los subtipos más frecuentes de demencia.

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FA = fibrilación auricular
ACOD = anticoagulación oral directa
HR = *hazard ratio*
TRT = tiempo de permanencia en rango terapéutico

ILUSTRACIÓN CENTRAL Relación entre la fibrilación auricular, el deterioro cognitivo y la demencia a través de diferentes mecanismos



Diener, H.-C. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(5):612-9.

La fibrilación auricular puede conducir a diversos mecanismos de formación de trombos en la orejuela auricular izquierda y causar un ictus clínico o silente. Ambos conducen a alteraciones morfológicas en el cerebro que fomentan el deterioro cognitivo o la demencia. Los factores genéticos pueden contribuir a producir tanto la demencia como la fibrilación auricular. Se ha observado una asociación de diversas enfermedades vasculares y factores de riesgo vascular con el deterioro cognitivo y la demencia. Adaptado con permiso de Kalantarian y Ruskin (58).

Según lo indicado por las observaciones realizadas en autopsias de pacientes relativamente jóvenes, la enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la presencia en el cerebro de alteraciones neurodegenerativas, como los depósitos de amiloide y los ovillos neurofibrilares. En las últimas décadas se han acumulado evidencias que han establecido que el ictus y la enfermedad cardiovascular

constituyen factores de riesgo importantes no solo para la demencia vascular, sino también para la enfermedad de Alzheimer (4, 12-20).

Los marcadores preclínicos de la enfermedad cerebrovascular, que pueden visualizarse con diversas técnicas de imagen, como el grosor de la íntima-media de la arteria carótida y las lesiones de la sustancia blanca y los infartos

lacunares en el cerebro, se han relacionado también con la enfermedad de Alzheimer (17, 20-22). Aparte de la enfermedad cardiovascular, los factores de riesgo vascular convencionales, como la hipertensión, la diabetes mellitus y el tabaquismo, se han asociado también con un aumento del riesgo de enfermedad de Alzheimer (23, 24). La semejanza existente entre la presunta fisiopatología subyacente en la demencia vascular y en la enfermedad de Alzheimer tiene importancia clínica, ya que el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y de los factores de riesgo vasculares podría prevenir una parte significativa de los casos de demencia, la cual es una enfermedad para la que actualmente no disponemos de ningún tratamiento (25).

El estudio de Rotterdam, de base poblacional, ha puesto de manifiesto anteriormente que la prevalencia de la FA era mayor en los participantes que sufrían demencia (26) y que tenía una asociación más intensa con la enfermedad de Alzheimer que con la demencia vascular; sin embargo, el diseño transversal de este estudio no permite extraer conclusiones respecto a una posible relación causal. Más recientemente, el estudio Rotterdam ha explorado la relación longitudinal entre la FA y el riesgo de demencia por separado para la FA ya existente y la FA de nueva aparición, y para la demencia por cualquier causa y la enfermedad de Alzheimer (6). En esta cohorte, la enfermedad de Alzheimer se dio en 787 de 994 (79%) participantes con FA ya existente y en 741 de 932 (80%) con FA de nueva aparición. Tanto para la FA existente como para la de nueva aparición, las asociaciones se atenuaron tan solo levemente cuando se investigó por separado la enfermedad de Alzheimer: en las personas con una FA ya existente, la HR para la demencia por cualquier causa fue de 1,33 (IC del 95%: 1,02 a 1,73) frente a un valor no significativo de 1,29 (IC del 95%: 0,95 a 1,75) para la enfermedad de Alzheimer, y en las personas con una FA de nueva aparición, los valores de HR no fueron significativos para la demencia por cualquier causa, 1,23 (IC del 95%: 0,98 a 1,56) frente a 1,18 (IC del 95%: 0,91 a 1,54) para la enfermedad de Alzheimer.

Dado que la demencia aparece de forma gradual a lo largo de muchos años, es probable que la FA tenga que aparecer a una edad más temprana para que pueda intervenir en la neuropatología de la demencia subyacente (es decir, las alteraciones características de la enfermedad de Alzheimer, las lesiones vasculares o ambas cosas). Las asociaciones de otros factores de riesgo vascular, como la hipertensión, la hipercolesterolemia y la obesidad, con la demencia, parecen diferir con la edad; estos elementos son factores de riesgo para la demencia tan solo cuando se diagnostican en un periodo más temprano de la vida (27-29).

De igual modo, si la FA es un factor causal en la etiología de la demencia, cabría prever que cuanto más largo sea el periodo de tiempo en el que una persona sufre este

TABLA 1 Asociación de la fibrilación auricular con el deterioro cognitivo y la demencia

Primer autor (número de la referencia)	N	Seguimiento (años)	Deterioro cognitivo	Demencia
Bunch et al. (4)	37.025	5		1,06-1,73*
Marzona et al. (5)	31.506	5	1,14 (1,03-1,26)	1,30 (1,14-1,54)
De Bruijn et al. (6)	6514	21		1,33 (1,02-1,73)
Singh-Manoux et al. (7)	10.308	15	1,87 (1,37-2,55)	
Liao et al. (8)	332.664	15		1,42 (1,40-1,45)

Los valores corresponden a *odds ratio* (intervalo de confianza del 95%) salvo que se indique lo contrario. Resultados de 5 registros prospectivos.
* *Odds ratios* en 4 subgrupos de demencia; intervalo de confianza del 95% no presentado.

trastorno, mayor fuera el riesgo de demencia. De hecho, el estudio Rotterdam demostró que el riesgo de demencia por cualquier causa y el riesgo de enfermedad de Alzheimer eran máximos en las personas con el máximo tiempo de evolución de la FA, si bien esta relación dosis-respuesta solamente se daba en los participantes de menor edad. En cambio, en un estudio finlandés se llegó a la conclusión de que la presencia de FA a una edad media de la vida no era un factor de riesgo para la demencia posterior, mientras que la FA a una edad avanzada sí lo era (30); sin embargo, estos resultados podrían verse afectados por un sesgo de supervivencia, puesto que tan solo las personas que sobrevivieron hasta un nuevo examen posterior fueron incluidas en el estudio.

En resumen, es probable que la FA aumente el riesgo tanto de demencia vascular como de enfermedad de Alzheimer; sin embargo, la relación con la demencia es probablemente mayor cuando la FA se inicia en una persona de mediana edad y el tiempo de evolución de la FA es mayor.

¿CUÁLES SON LOS MECANISMOS QUE CONducEN AL DETERIORO COGNITIVO Y A LA DEMENCIA EN PACIENTES CON FA?

El deterioro cognitivo asociado a la FA se produce incluso en ausencia de ictus clínicos. Los ictus identificados clínicamente son tan solo la punta del iceberg de la isquemia cerebral inducida por la FA. Los infartos cerebrales encubiertos (es decir, silentes) detectados mediante explora-

TABLA 2 Asociación de la FA con el deterioro cognitivo y la demencia

	Estudios (n)	RR	IC del 95%
Asociación entre la FA y el deterioro cognitivo con o sin ictus	14	1,40	1,19-1,64
Asociación entre la FA y la demencia	8	1,38	1,22-1,56
Asociación entre la FA y el deterioro cognitivo	9	1,50	1,18-1,91
FA y deterioro cognitivo independiente del ictus	10	1,34	1,13-1,58
FA y deterioro cognitivo después del ictus	7	2,70	1,82-4,00

Resultados de un metanálisis de 14 estudios con 31.506 pacientes con fibrilación auricular (FA) y sujetos de control (9).
IC = intervalo de confianza; RR = riesgo relativo.

TABLA 3 Asociación de la FA con el infarto cerebral silente

	Estudios (n)	OR	IC del 95%
Asociación de la FA con el infarto cerebral silente, RM	5	2,30	1,44-3,68
Asociación de la FA con el infarto cerebral silente, TAC	4	3,45	2,03-5,87
Prevalencia del infarto cerebral silente en los pacientes con FA, RM	9	0,40	0,29-0,51
Prevalencia del infarto cerebral silente en los pacientes con FA, TAC	6	0,22	0,12-0,32

Resultados de un metanálisis de 11 estudios con 5317 pacientes con FA y sujetos de control (59).
TAC = tomografía axial computarizada; RM = resonancia magnética; OR = odds ratio; otras abreviaturas como en la **tabla 2**.

ciones de neuroimagen en pacientes con FA son más frecuentes que los ictus clínicos (31), y se asocian a una disfunción cognitiva (32) (**tabla 3**). Además de los infartos cerebrales encubiertos macroscópicos, los microinfartos cerebrales de menor tamaño (que no se detectan con la resolución de las técnicas de neuroimagen convencionales) se asocian a un deterioro cognitivo (33) y la FA constituye un factor de riesgo independiente para esos microinfartos cerebrales (34). De hecho, el *Atherosclerosis Risk in Communities Study* observó que la pérdida de capacidad cognitiva en los pacientes con FA tan solo se observaba en los que tenían infartos cerebrales subclínicos (35). Así pues, una embolia no identificada constituye un mecanismo plausible que puede explicar el deterioro cognitivo y la demencia asociados a la FA.

Un gasto cardíaco reducido en ausencia de insuficiencia cardíaca clínica se asocia a una reducción del flujo sanguíneo cerebral en los ancianos en especial por lo que respecta al flujo sanguíneo destinado a los lóbulos temporales (36); esto se ha asociado a la aparición de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer (37). La FA se asocia a la reducción del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo cerebral (38, 39), y la hipoperfusión crónica del cerebro (que no responde a la anticoagulación) podría desempeñar un papel en la pérdida de capacidad cognitiva asociada a la FA. De ser así, las medidas destinadas a restablecer el ritmo sinusal podrían tener un efecto favo-

TABLA 4 Posibles mecanismos subyacentes en el deterioro cognitivo asociado a la FA

Asociación	Predisposición genética común a la demencia y la FA Factores de riesgo comunes (por ejemplo edad, hipertensión, diabetes)
Causalidad	Ictus clínico (Macro)infartos encubiertos/silentes detectados mediante exploraciones de neuroimagen Microinfartos cerebrales causados por: Microembolia Estado protrombótico asociado a la FA Alteraciones neuroendocrinas inducidas por la FA (por ejemplo, BNP) Hipoperfusión Inflamación Reducción del flujo sanguíneo cerebral
Epifenómeno	El tratamiento para la FA causa un deterioro cognitivo (por ejemplo, betabloqueantes)

FA = fibrilación auricular; BNP = péptido natriurético tipo B.

nable en la función cognitiva, al menos teóricamente. En el ensayo aleatorizado más amplio realizado hasta el momento, la asignación a un tratamiento de control del ritmo no aportó beneficio alguno en la función cognitiva, pero es posible que en este resultado hubiera un factor de confusión derivado del uso desigual de anticoagulación (39). Esto está siendo evaluado con mayor detalle en un amplio ensayo controlado y aleatorizado actualmente en marcha (EAST [*Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial*]) (40). Hay también otros posibles mecanismos que es preciso considerar (**tabla 4**).

Globalmente, es probable que la isquemia cerebral embólica subclínica (infartos cerebrales encubiertos, microinfartos cerebrales) explique la mayor parte del deterioro cognitivo asociado a la FA, pero mientras que ello no se haya establecido de manera más sólida mediante la respuesta a los anticoagulantes evaluada en ensayos aleatorizados (por ejemplo, BRAIN-AF [*Blinded Randomized Trial of Anticoagulation to Prevent Ischemic Stroke and Neurocognitive Impairment in AF*]; NCT02387229), esto es algo que continúa sin haberse demostrado.

¿DE QUÉ FORMA PODRÍA REDUCIRSE EL RIESGO DE PÉRDIDA DE CAPACIDAD COGNITIVA Y LA DEMENCIA MEDIANTE EL TRATAMIENTO DE LA FA?

Si partimos del supuesto de que hay una asociación entre la demencia y la FA, tal vez podamos suponer que la anticoagulación podría reducir el riesgo de pérdida de capacidad cognitiva y la aparición de la demencia en los pacientes con FA.

Hay algunas evidencias de interés, derivadas de estudios observacionales, que indican que la anticoagulación en los pacientes con FA (y un periodo de tiempo óptimo de permanencia en el rango terapéutico [TRT] con la anticoagulación de warfarina) se asocia a una menor pérdida de capacidad cognitiva (41), lo cual respalda la intervención de la embolia en la etiología del deterioro cognitivo. Sin embargo, la posible existencia de factores de confusión en estos estudios observacionales limita la confianza que cabe tener respecto a una relación de causa a efecto.

En un ensayo aleatorizado no se observó ninguna diferencia de función cognitiva entre los pacientes con FA tratados con warfarina y los tratados con ácido acetilsalicílico durante 2,7 años de seguimiento, pero la evaluación de la función cognitiva utilizada no era sensible al deterioro de esta (42). En otro estudio de cohorte prospectivo longitudinal, de pequeño tamaño, realizado en el Reino Unido no se observó un efecto del tratamiento antitrombótico en la función cognitiva en los pacientes con FA (43).

En una revisión sistemática de 19 estudios se evaluó la asociación entre el deterioro cognitivo y la trombo profilaxis en la FA (44). Un ensayo controlado y aleatorizado,

en el que se comparó la anticoagulación con los antiagregantes plaquetarios en lo relativo al cambio de la puntuación de la *Mini Mental State Examination* en la última evaluación de seguimiento respecto a la situación inicial (duración máxima: 5,9 años) sugirió una diferencia no significativa, favorable tal vez a la anticoagulación (diferencia media: 0,90; IC del 95%: 0,29 a 1,51). En otro ensayo controlado y aleatorizado se observó una diferencia media de la puntuación de la *Mini Mental State Examination* de 0,80 (IC del 95%: -0,07 a 1,67) favorable a la anticoagulación. El valor conjunto de la *odds ratio* (OR) sugirió que no había una asociación con la aparición de demencia, al comparar la anticoagulación con el tratamiento antiagregante plaquetario (2 estudios, OR: 1,23; IC del 95%: 0,80 a 1,91) o con la ausencia de tratamiento (3 estudios, OR: 0,89; IC del 95%: 0,47 a 1,69). Así pues, no hay una evidencia definitiva que indique una mejora o un empeoramiento de la función cognitiva con la anticoagulación.

Cuando se emplean antagonistas de la vitamina K como tromboprolifaxis, la eficacia y la seguridad están estrechamente relacionadas con la calidad del control de la coagulación, que se refleja en el valor promedio del TRT (45). Esto tiene importancia por lo que respecta a la repercusión en la demencia. Por ejemplo, las categorías sucesivamente menores del porcentaje de TRT se asociaron a un aumento del riesgo de demencia (en comparación con la categoría de TRT >75%) de la siguiente forma: <25%: HR: 5,34; $p < 0,0001$; 26% a 50%: HR: 4,10; $p < 0,0001$; y 51% a 75%: HR: 2,57; $p = 0,001$ (46).

El estudio poblacional del Olmsted County investigó también la asociación del TRT durante el tratamiento con warfarina con el riesgo de demencia en 2800 pacientes con FA sin demencia (41). El diagnóstico de demencia de nueva aparición se dio en 357 pacientes (12,8%) a lo largo de una media de seguimiento de 5 años. Tras aplicar un ajuste respecto a los factores de confusión, el tratamiento con warfarina se asoció a una reducción de la incidencia de demencia (HR: 0,80; IC del 95%: 0,64 a 0,99); sin embargo, tan solo los 2 cuartiles superiores del TRT mostraron una asociación con un menor riesgo de demencia. En términos generales, una mejor calidad del manejo de la anticoagulación, que se manifiesta en el porcentaje de TRT en los pacientes con FA sin demencia, parece asociarse a una menor incidencia de esta.

En los últimos años, los anticoagulantes orales directos (ACOD) han modificado el panorama de la prevención del ictus en la FA, con su uso creciente en muchos países, en comparación con el de warfarina (47). Se plantea, pues, la cuestión de si el uso de ACOD puede asociarse a un menor riesgo de demencia de nueva aparición, en comparación con lo observado con warfarina. En un análisis con emparejamiento por puntuación de propensión, los pacientes tratados con ACOD mostraron una probabi-

lidad de sufrir ictus/accidente isquémico transitorio/demencia un 43% inferior al de los tratados con warfarina, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0,57; IC del 95%: 0,17 a 1,97; $p = 0,38$) (48).

Además, en un estudio de registro retrospectivo de todos los pacientes con un diagnóstico hospitalario de FA y sin un diagnóstico previo de demencia realizado en Suecia entre 2006 y 2014, se investigó el posible efecto de la anticoagulación en la incidencia de demencia en los pacientes con FA (49). Se utilizó un emparejamiento por puntuación de propensión, así como variables de resultado falseadas y análisis por intención de tratar y análisis según tratamiento, y el estudio incluyó un total de 444.106 pacientes y >1,5 millones de años-persona en riesgo. Los pacientes sin antecedentes previos de ictus tratados con anticoagulantes en la situación inicial mostraron un riesgo de demencia un 29% inferior al de los pacientes no tratados con anticoagulantes (HR: 0,71; IC del 95%: 0,68 a 0,74) y el riesgo fue un 48% inferior cuando el análisis se realizó según el tratamiento (HR: 0,52; IC del 95%: 0,50 a 0,55). Las comparaciones directas entre los ACOD y la warfarina no mostraron ninguna diferencia significativa.

Un posible mecanismo subyacente en el beneficio observado con la anticoagulación podría ser la prevención de las microembolias cerebrales y los infartos cerebrales silentes. El beneficio aportado por el tratamiento de anticoagulación oral fue más pronunciado en los pacientes en los que el tratamiento se había iniciado de manera temprana tras el primer episodio de FA diagnosticado, lo cual sugiere que podría haber una relación dosis-respuesta entre el tiempo pasado con FA sin protección y la aparición de demencia. Hubo también una tendencia a un efecto beneficioso superior del tratamiento en los pacientes con puntuaciones de CHA₂DS₂-VASc más altas, lo cual respalda el concepto de que la microembolización podría ser una causa de demencia en los pacientes con FA.

En resumen, tan solo disponemos de evidencias indirectas que indiquen que una anticoagulación eficaz en la FA reduce el riesgo de deterioro cognitivo y demencia. No obstante, estos resultados observacionales respaldan la propuesta de iniciar ensayos clínicos prospectivos sobre el posible beneficio de la anticoagulación en la FA para la prevención del deterioro cognitivo y la demencia.

REPERCUSIONES DEL CONTROL DEL RITMO La cardioversión o la ablación de la FA pueden contribuir a mantener un ritmo sinusal y mejorar el gasto cardiaco y la perfusión cerebral. Por ejemplo, en el estudio de la FA de Intermountain, Bunch *et al.* (50) compararon a 4212 pacientes consecutivos a los que se practicó una ablación de la FA con 16.848 controles emparejados por edad y sexo que presentaban FA (no tratada con ablación) y 16.848 controles emparejados por edad y sexo sin FA, y realiza-

ron un seguimiento de ≤ 3 años. En el total de 37.908 pacientes, se produjo una demencia de Alzheimer en un 0,2% de los tratados con ablación de la FA en comparación con el 0,9% de los pacientes sin ablación de la FA y el 0,5% de los pacientes sin FA ($p < 0,0001$). Otras formas de demencia mostraron también una reducción significativa en los pacientes con FA tratados con ablación.

Serían necesarios ensayos prospectivos y aleatorizados para investigar el posible beneficio del control del ritmo o la cardioversión en la FA durante como mínimo 10 años para poder poner de manifiesto un efecto sobre el deterioro cognitivo y la demencia, y debería incluirse en ellos a miles de pacientes. Por consiguiente, es improbable que estos ensayos lleguen a realizarse nunca.

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Los pacientes ancianos con FA y un deterioro cognitivo pueden ser difíciles de tratar con anticoagulación oral. La anticoagulación debe iniciarse y mantenerse tan solo si hay un familiar/cuidador o enfermera que supervise la toma de la medicación. En el caso de los antagonistas de la vitamina K, son necesarios un control adecuado del índice normalizado internacional (INR) y una adherencia continuada al tratamiento para evitar resultados adversos (51, 52). Con los ACOD, la adherencia a la medicación es crucial, dada la semivida relativamente corta de estos fármacos (53).

Otra cuestión práctica pendiente de resolver es la de si la anticoagulación debe introducirse o no en los pacientes con FA que tienen una puntuación CHA₂DS₂-VASc de 0 a 1 en los varones o de 1 a 2 en las mujeres en los que se detectan infartos cerebrales encubiertos (es decir, silentes) mediante exploraciones de neuroimagen realizadas por diversas indicaciones clínicas o en los pacientes con un deterioro cognitivo leve (sin ictus ni accidentes isquémicos transitorios previos). Si los infartos silentes muestran un patrón "embólico" (por ejemplo, infartos múltiples en diferentes territorios vasculares), ello podría justificar el uso de anticoagulación (35). Teniendo en cuenta que la evidencia que respalda que la anticoagulación en la FA previene la progresión del deterioro cognitivo a la demencia es débil, nosotros no recomendaríamos su empleo en estos pacientes simplemente para la prevención de la demencia en este momento.

Los pacientes con deterioro cognitivo y demencia tienen también un mayor riesgo de caídas. Aunque un riesgo muy elevado de caídas podría constituir una contraindicación para la anticoagulación, se ha estimado que un paciente tendría que caer 295 veces/año para que los beneficios de reducción del ictus isquémico con la anticoa-

gulación fueran contrarrestados por los riesgos de hemorragia grave (54). La actual disponibilidad de un fármaco específico para revertir los efectos del dabigatrán (idarucizumab) (55) así como la delandexanet alfa para los inhibidores anti-Xa (56), allí donde se dispone de ellos, hace que el control de las lesiones o hemorragias mayores inducidas por los ACOD resulte mucho más fácil (57).

CONCLUSIONES

Numerosos estudios epidemiológicos recientes han descrito una asociación de la FA con el deterioro cognitivo, la pérdida de capacidad cognitiva y la demencia. El riesgo de demencia aumentó tanto por lo que respecta al total de demencias como en lo relativo a la enfermedad de Alzheimer, con valores de HR de entre 1,03 y 2,9, y la asociación entre la FA y la demencia fue máxima en los pacientes de edad < 65 años. El aumento del riesgo de demencia se observó para la demencia vascular y también para la enfermedad de Alzheimer, pero tal vez esto no sea de extrañar ya que la demencia y la FA tienen numerosos factores de riesgo vascular comunes, como la hipertensión, la insuficiencia cardiaca, la diabetes y los trastornos lipídicos. Otros factores de riesgo que comparten son la edad, la obesidad y la inactividad física. Además, los ictus silentes y las microhemorragias son más frecuentes en los pacientes con FA que en los que están en ritmo sinusal.

En nuestra opinión, los datos existentes son suficientes para considerar que la FA es un factor de riesgo cardiovascular independiente para el deterioro cognitivo acelerado y la demencia. El ictus clínico es tan solo una parte de la cuestión de la isquemia cerebral asociada a la FA; el mecanismo más probable que relaciona la FA con el deterioro cognitivo es la embolia cerebral encubierta que causa (macro)infartos cerebrales silentes y microinfartos cerebrales. También parece plausible la existencia de una hipoperfusión cerebral crónica. Aunque resulta tentador justificar la instauración de la anticoagulación, hasta el momento no está demostrado que la anticoagulación (que es tan eficaz para reducir el ictus clínico) reduzca también el deterioro cognitivo y la demencia en los pacientes con FA. La cuestión está siendo investigada actualmente en numerosos ensayos clínicos en marcha.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Hans-Christoph Diener, Department of Neurology, University Hospital Essen y University Duisburg-Essen, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen, Alemania. Correo electrónico: hans.diener@uk-essen.de. Twitter: @unidue.

BIBLIOGRAFÍA

- Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: a review and synthesis. *Alzheimers Dement* 2017;7:69-87.
- Dietzel J, Haeusler KG, Endres M. Does atrial fibrillation cause cognitive decline and dementia? *Europace* 2018;20:408-19.
- Lip G, Freedman B, De Caterina R, Potpara TS. Stroke prevention in atrial fibrillation: Past, present and future. Comparing the guidelines and practical decision-making. *Thrombosis Haemostasis* 2017;117:1230-9.
- Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, et al. Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010;7:433-7.
- 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.
- de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 2015;72: 1288-94.
- Singh-Manoux A, Fayosse A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J* 2017;38:2612-8.
- Liao JN, Chao TF, Liu CJ, 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.
- Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;158 5 Pt 1:338-46.
- Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:122-32.
- Yoon M, Yang PS, Jang E, et al. Dynamic changes of CHA2DS2-VASc score and the risk of ischaemic stroke in Asian patients with atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost* 2018;118:1296-304.
- de la Torre JC. Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 2004;3:184-90.
- Hachinski V, Munoz DG. Cerebrovascular pathology in Alzheimer's disease: cause, effect or epiphenomenon? *Ann N Y Acad Sci* 1997;826:1-6.
- Kelleher RJ, Soiza RL. Evidence of endothelial dysfunction in the development of Alzheimer's disease: Is Alzheimer's a vascular disorder? *Am J Cardiovasc Dis* 2013;3:197-226.
- Vermeer S, Prins N, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal P, Breteler M. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
- Troncoso JC, Zonderman AB, Resnick SM, Crain B, Pletnikova O, O'Brien RJ. Effect of infarcts on dementia in the Baltimore longitudinal study of aging. *Ann Neurol* 2008;64:168-76.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277:813-7.
- Ikram MA, van Oijen M, de Jong FJ, et al. Unrecognized myocardial infarction in relation to risk of dementia and cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008;39:1421-6.
- Qiu C, Winblad B, Marengoni A, Klarin I, Fastbom J, Fratiglioni L. Heart failure and risk of dementia and Alzheimer disease: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2006;166: 1003-8.
- Newman AB, Fitzpatrick AL, Lopez O, et al. Dementia and Alzheimer's disease incidence in relationship to cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study cohort. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1101-7.
- Wendell CR, Waldstein SR, Ferrucci L, O'Brien RJ, Strait JB, Zonderman AB. Carotid atherosclerosis and prospective risk of dementia. *Stroke* 2012;43:3319-24.
- Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;61:1531-4.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64-74.
- Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Keane R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol* 2007;166: 367-78.
- de Bruijn RF, Bos MJ, Portegies ML, et al. The potential for prevention of dementia across two decades: the prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Med* 2015;13:132.
- Ott A, Breteler MM, de Bruyne MC, van Harskamp F, Grobbee DE, Hofman A. Atrial fibrillation and dementia in a population-based study. The Rotterdam Study. *Stroke* 1997;28:316-21.
- Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005; 4:487-99.
- Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16: 343-54.
- Tolppanen AM, Ngandu T, Kareholt I, et al. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis* 2014;38: 201-9.
- Rusanen M, Kivipelto M, Levalahti E, et al. Heart diseases and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based CAIDE study. *J Alzheimers Dis* 2014;42:183-91.
- Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C, Luderitz B, Omran H. Patients at high risk with atrial fibrillation: a prospective and serial follow-up during 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2005;18: 919-24.
- Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, et al. Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013;62: 1990-7.
- van Veluw SJ, Shih AY, Smith EE, et al. Detection, risk factors, and functional consequences of cerebral microinfarcts. *Lancet Neurol* 2017;16:730-40.
- Wang Z, van Veluw SJ, Wong A, et al. Risk factors and cognitive relevance of cortical cerebral microinfarcts in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2016;47:2450-5.
- Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, et al. Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the Atherosclerosis Risk In Communities Study. *Stroke* 2014;45:2568-74.
- Jefferson AL, Liu D, Gupta DK, et al. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults. *Neurology* 2017;89: 2327-34.
- Jefferson AL, Beiser AS, Himali JJ, et al. Low cardiac index is associated with incident dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2015;131:1333-9.
- Wyse DG. Therapeutic considerations in applying rate control therapy for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008;52:11-7.
- Lavy S, Stern S, Melamed E, Cooper G, Keren A, Levy P. Effect of chronic atrial fibrillation on regional cerebral blood flow. *Stroke* 1980;11:35-8.
- Kirchhof P, Breithardt G, Camm AJ, et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial. *Am Heart J* 2013;166:442-8.
- Madhavan M, Hu TY, Gersh BJ, Roger VL, Killian 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.
- Mavaddat N, Roalfe A, Fletcher K, et al. Warfarin versus aspirin for prevention of cognitive decline in atrial fibrillation: randomized controlled trial (Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study). *Stroke* 2014;45:1381-6.
- Park H, Hildreth A, Thomson R, O'Connell J. Non-valvular atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Age Ageing* 2007;36:157-63.
- Moffitt P, Lane DA, Park H, O'Connell J, Quinn TJ. Thromboprophylaxis in atrial fibrillation and association with cognitive decline: systematic review. *Age Ageing* 2016;45:767-75.
- Wan Y, Heneghan C, Perera R, et al. Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2008;1:84-91.
- Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm* 2014;11:2206-13.
- Mazurek M, Huisman MV, Rothman KJ, et al. Regional Differences in Antithrombotic Treatment for Atrial Fibrillation: Insights from the GLORIA-AF Phase II Registry. *Thromb Haemost* 2017;117: 2376-88.
- Jacobs V, May HT, Bair TL, 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.
49. Friberg L, Rosenqvist M. Less dementia with oral anticoagulation in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2018;39:453-60.
50. Bunch TJ, Crandall BG, Weiss JP, et al. Patients treated with catheter ablation for atrial fibrillation have long-term rates of death, stroke, and dementia similar to patients without atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22: 839-45.
51. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve- Pastor MA, et al. Cessation of oral anticoagulation is an important risk factor for stroke and mortality in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2017;117: 1448-54.
52. Rivera-Caravaca JM, Roldan V, Esteve-Pastor MA, et al. Reduced time in therapeutic range and higher mortality in atrial fibrillation patients taking acenocoumarol. *Clin Ther* 2018; 40:114-22.
53. Raparelli V, Proietti M, Cangemi R, Lip GY, Lane DA, Basili S. Adherence to oral anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. Focus on non-vitamin K antagonist oral anticoagulants. *Thromb Haemost* 2017;117:209-18.
54. Man-Son-Hing M, Nichol G, Lau A, Laupacis A. Choosing antithrombotic therapy for elderly patients with atrial fibrillation who are at risk for falls. *Archiv Intern Med* 1999;159: 677-85.
55. Pollack CV Jr., Reilly PA, van Ryn J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal—full cohort analysis. *N Engl J Med* 2017;377:431-41.
56. Connolly SJ, Milling TJ Jr., Eikelboom JW, et al. Andexanet alfa for acute major bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2016;375:1131-41.
57. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 2018 Mar 19 [E-pub ahead of print].
58. Kalantarian S, Ruskin JN. Atrial fibrillation and cognitive decline: phenomenon or epiphenomenon? *Cardiol Clin* 2016;34:279-85.
59. Kalantarian S, Ay H, Gollub RL, et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;161:650-8.
-
- PALABRAS CLAVE** anticoagulación, fibrilación auricular, deterioro cognitivo, demencia