


















Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation

Michael Kühne ^{1,2*†}, Philipp Krisai ^{1,2†}, Michael Coslovsky ^{2,3},
Nicolas Rodondi^{4,5}, Andreas Müller ⁶, Jürg H. Beer⁷, Peter Ammann⁸,
Angelo Auricchio ⁹, Giorgio Moschovitis ¹⁰, Daniel Hayoz¹¹,
Richard Kobza ¹², Dipen Shah ¹³, Frank Peter Stephan¹⁴, Jürg Schläpfer¹⁵,
Marcello Di Valentino ¹⁶, Stefanie Aeschbacher ^{1,2}, Georg Ehret ¹³,
Ceylan Eken^{1,2}, Andreas Monsch¹⁷, Laurent Roten ¹⁸,
Matthias Schwenkglenks ^{19,20}, Anne Springer ^{1,2}, Christian Sticherling ^{1,2},
Tobias Reichlin ¹⁸, Christine S. Zuern^{1,2}, Pascal B. Meyre ^{1,2}, Steffen Blum ^{1,2},
Tim Sinnecker^{21,22}, Jens Würfel ²², Leo H. Bonati ²¹, David Conen ^{23*‡},
Stefan Osswald ^{1,2‡}, and for the Swiss-AF Investigators[¶]



Introducción

- La fibrilación auricular (FA) es un importante factor de riesgo de muerte, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, disfunción cognitiva y demencia.
- En estudios previamente realizados, se evidenciaba que uno de cada cinco pacientes con FA presentaba infartos cerebrales clínicamente silenciosos en RMN cerebral realizada de manera seriada.
- La asociación entre infartos cerebrales silenciosos y disfunción cognitiva fue similar a la que existe en los ACV clínicos.
- Los pacientes con FA también tenían una alta carga de microhemorragias y lesiones de la sustancia blanca.

Introducción

- Si bien la anticoagulación oral es muy eficaz en la prevención del ACV clínico y se ha asociado con un menor riesgo de demencia en pacientes con FA, se dispone de escasos datos sobre el desarrollo de nuevas lesiones cerebrales y su asociación con el deterioro cognitivo en este grupo.
- El objetivo de este estudio fue investigar la incidencia de nuevas lesiones cerebrales, a partir de la RMN cerebral, en una cohorte de pacientes con FA, durante 2 años.
- Se buscó, además, determinar predictores potenciales de nuevas lesiones y evaluar las asociaciones de las nuevas lesiones con los cambios en la función cognitiva.

Materiales y métodos

- La cohorte suiza de fibrilación auricular (Swiss-AF) es un estudio de cohorte prospectivo en curso en 14 centros en Suiza, con un total de 1227 participantes.
- Criterios de inclusión:
 - ✓ FA previamente documentada.
 - ✓ Edad mayor o igual a 65 años.
- Criterios de exclusión:
 - ✓ Imposibilidad de otorgar consentimiento.
 - ✓ FA secundaria a causas reversibles.

Materiales y métodos

- La inscripción de pacientes con una enfermedad aguda se retrasó 4 semanas para permitir la resolución de la afección aguda.
- Posteriormente se excluyeron a :
 - ✓ Pacientes que no se realizaron la RMN basal debido a la presencia de un dispositivo cardíaco implantable o claustrofobia.
 - ✓ Pacientes que no pudieron completar las pruebas cognitivas al inicio del estudio.
 - ✓ Pacientes que no se presentaron al seguimiento a los 2 años.
 - ✓ Pacientes que rechazaron la RMN a los 2 años.

Materiales y métodos

- Puntos finales:

- ✓ Incidencia de nuevas lesiones cerebrales en pacientes con FA, realizando una RMN cerebral al inicio del estudio y a los 2 años.
- ✓ Determinar predictores de desarrollo de nuevas lesiones cerebrales.
- ✓ Valor de la anticoagulación oral previa.
- ✓ Asociación entre lesiones cerebrales y disfunción cognitiva.

Resultados

Características de los participantes

Variable

Age, years	71.4 (8.4)
Female sex	320 (26.1)
BMI, kg/m ²	27.7 (4.7)
Highest education	
Basic	131 (10.7)
Medium	584 (47.6)
High	512 (41.7)
Active smoker	85 (6.9)
Non-paroxysmal AF	652 (53.1)
Time since AF diagnosis, years	3.3 (0.9–8.0)
CHA ₂ DS ₂ -VASc score, points	3.0 (2.0–4.0)
Systolic BP, mmHg	134.9 (17.9)
Diastolic BP, mmHg	78.9 (11.9)
GDS score, points	1.4 (1.7)

Variable

Baseline cognitive assessment, points	
MoCA score	25.8 (2.9)
TMT-A score	0.6 (0.2)
TMT-B score	0.2 (0.1)
DSST score	46.7 (14.0)
SFT score	19.7 (5.4)
CoCo score	0.1 (0.5)
Arterial hypertension	824 (67.2)
Diabetes mellitus	175 (14.3)
Prior stroke or TIA	235 (19.2)
Heart failure	228 (18.6)
Coronary heart disease	316 (25.8)

Resultados

Características de los participantes.

Variable	
Peripheral artery disease	64 (5.2)
Prior major bleeding	67 (5.5)
GFR, mL/min/1.73 m ²	62.7 (51.6–75.1)
Baseline brain MRI findings	
SNCI or LNCCI	420 (34.2)
Microbleeds	242 (20.4)
WML volume, mL	7.0 (10.4)
Anticoagulation ^a	1103 (89.9)
VKA	413 (33.7)
DOAC	689 (56.2)
Antiplatelet therapy	208 (17.0)

Resultados

Incidencia de nuevas lesiones cerebrales en la RMN a 2 años.

	Occurrence (n = 1227)	% anticoagulated		Volume (mL)/no. for microbleeds median (IQR)
		Baseline	2-year follow-up	
Patients with overt infarcts (n = 10)				
SNCI or LNCCI	10 (0.8)	90.0	80.0	4.56 (0.26–7.92)
SNCI	4 (0.3)	100	75.0	0.22 (0.16–0.35)
LNCCI	7 (0.6)	85.7	85.7	5.41 (4.56–24.63)
WML	5 (0.4)	100	80	0.13 (0.09–0.30)
Microbleeds ^a	4 (0.3)	75.0	75.0	2 (1–4)
Patients with silent infarcts (n = 58)				
SNCI or LNCCI	58 (4.7)	87.9	87.9	0.26 (0.11–0.61)
SNCI	33 (2.7)	78.8	78.8	0.25 (0.07–0.49)
LNCCI	29 (2.4)	100	100	0.23 (0.11–0.78)
WML	25 (2.0)	88.0	88.0	0.10 (0.05–0.26)
Microbleeds ^a	19 (1.5)	84.2	89.5	1 (1–2)
Patients without infarcts (n = 1159)				
SNCI or LNCCI	–	–	–	–
SNCI	–	–	–	–
LNCCI	–	–	–	–
WML	199 (16.2)	93.0	88.4	96 (45–246)
Microbleeds ^a	113 (9.2)	89.4	89.4	1 (1–2)

Resultados

Incidencia de nuevas lesiones cerebrales en la RMN a 2 años.

	Occurrence (n = 1227)	% anticoagulated		Volume (mL)/no. for microbleeds median (IQR)
		Baseline	2-year follow-up	
Patients with overt infarcts (n = 10)				
SNCI or LNCCI	10 (0.8)	90.0	80.0	4.56 (0.26–7.92)
SNCI	4 (0.3)	100	75.0	0.22 (0.16–0.35)
LNCCI	7 (0.6)	85.7	85.7	5.41 (4.56–24.63)
WML	5 (0.4)	100	80	0.13 (0.09–0.30)
Microbleeds ^a	4 (0.3)	75.0	75.0	2 (1–4)
Patients with silent infarcts (n = 58)				
SNCI or LNCCI	58 (4.7)	87.9	87.9	0.26 (0.11–0.61)
SNCI	33 (2.7)	78.8	78.8	0.25 (0.07–0.49)
LNCCI	29 (2.4)	100	100	0.23 (0.11–0.78)
WML	25 (2.0)	88.0	88.0	0.10 (0.05–0.26)
Microbleeds ^a	19 (1.5)	84.2	89.5	1 (1–2)
Patients without infarcts (n = 1159)				
SNCI or LNCCI	–	–	–	–
SNCI	–	–	–	–
LNCCI	–	–	–	–
WML	199 (16.2)	93.0	88.4	96 (45–246)
Microbleeds ^a	113 (9.2)	89.4	89.4	1 (1–2)

Resultados

Predictores de aparición nuevas lesiones cerebrales.

	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
SNCI or LNCCI				
Age, per 10 years	1.94 (1.40–2.72)	<0.001	1.89 (1.30–2.78)	0.001
Female sex	0.66 (0.34–1.18)	0.181	0.54 (0.28–1.00)	0.061
Active smoker	1.59 (0.64–3.37)	0.265	2.31 (0.90–5.24)	0.059
Arterial hypertension	1.38 (0.81–2.46)	0.251	0.99 (0.56–1.81)	0.976
Non-paroxysmal AF	1.12 (0.69–1.85)	0.641	1.03 (0.62–1.72)	0.917
Diabetes mellitus	1.94 (1.05–3.40)	0.027	1.51 (0.79–2.75)	0.193
Prior stroke or TIA	2.12 (1.23–3.57)	0.005	1.95 (1.11–3.32)	0.017
Anticoagulation at baseline	0.83 (0.41–1.93)	0.641	0.63 (0.30–1.51)	0.261
GFR, per 1 mL/min/1.73 m ²	0.98 (0.97–0.99)	0.004	0.99 (0.97–1.01)	0.218

Resultados

Predictores de aparición nuevas lesiones cerebrales.

	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
White matter lesions				
Age, per 10 years	1.37 (1.14–1.64)	<0.001	1.34 (1.10–1.65)	0.005
Female sex	1.12 (0.81–1.54)	0.476	1.10 (0.79–1.52)	0.572
Active smoker	0.93 (0.50–1.61)	0.803	1.07 (0.57–1.90)	0.832
Arterial hypertension	1.40 (1.02–1.94)	0.040	1.19 (0.86–1.67)	0.301
Non-paroxysmal AF	1.25 (0.94–1.67)	0.130	1.21 (0.89–1.63)	0.221
Diabetes mellitus	1.52 (1.03–2.20)	0.031	1.35 (0.90–1.99)	0.136
Prior stroke or TIA	1.67 (1.19–2.33)	0.003	1.53 (1.08–2.15)	0.016
Anticoagulation at baseline	1.50 (0.90–2.64)	0.138	1.21 (0.71–2.15)	0.501
GFR, per 1 mL/min/1.73 m ²	1.00 (0.99–1.01)	0.715	1.01 (1.00–1.01)	0.208

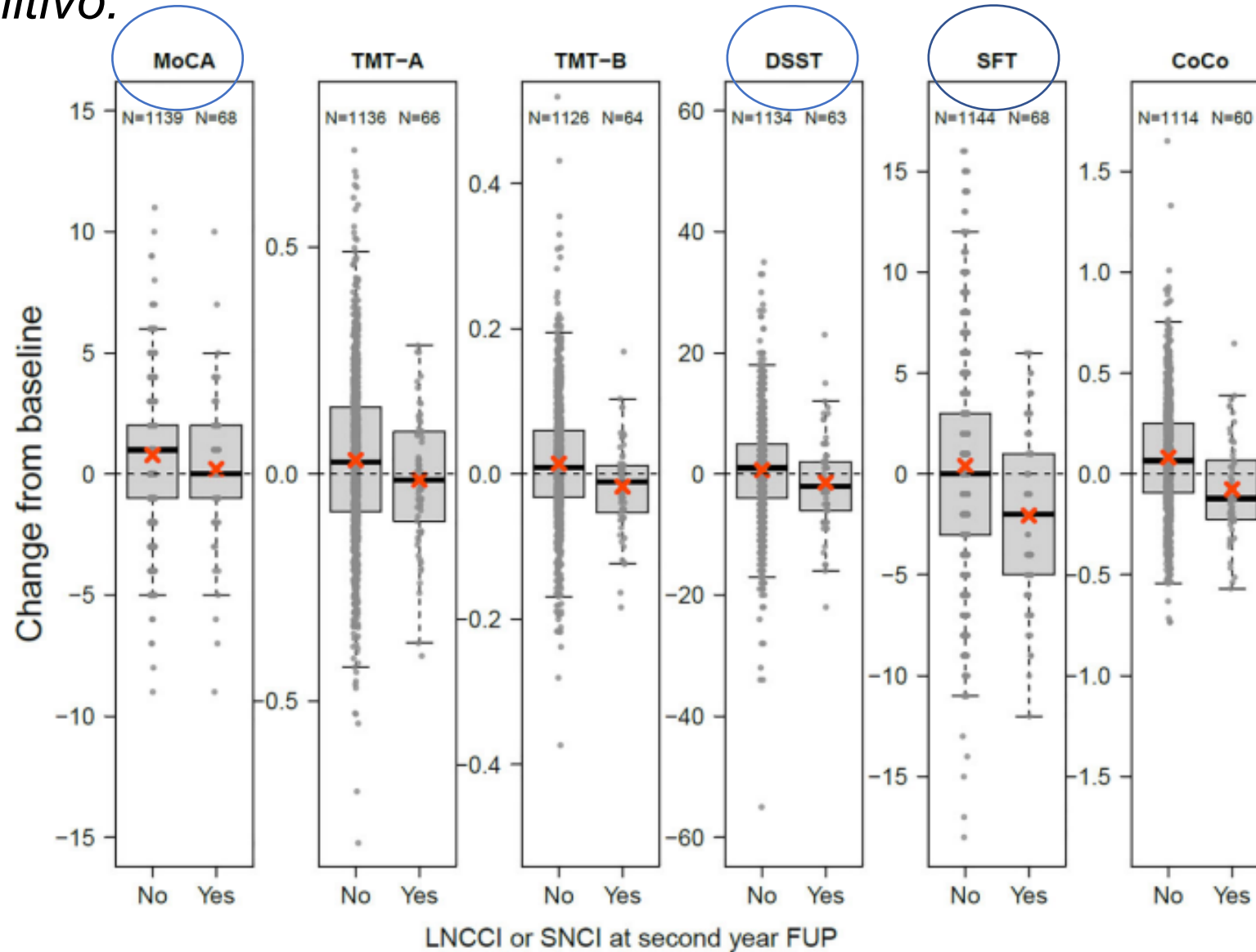
Resultados

Predictores de aparición nuevas lesiones cerebrales.

	Univariable		Multivariable	
	OR (95% CI)	P-value	OR (95% CI)	P-value
Microbleeds ^a				
Age, per 10 years	1.57 (1.25–1.99)	<0.001	1.56 (1.20–2.04)	<0.001
Female sex	0.89 (0.58–1.33)	0.575	0.80 (0.51–1.21)	0.299
Active smoker	1.04 (0.49–1.97)	0.915	1.47 (0.68–2.89)	0.291
Arterial hypertension	1.22 (0.83–1.81)	0.327	1.13 (0.76–1.71)	0.564
Non-paroxysmal AF	1.51 (1.05–2.20)	0.026	1.45 (0.99–2.12)	0.056
Diabetes mellitus	0.61 (0.32–1.08)	0.109	0.51 (0.27–0.91)	0.032
Prior stroke or TIA	1.14 (0.72–1.75)	0.569	1.13 (0.71–1.76)	0.588
Anticoagulation at baseline	0.80 (0.47–1.45)	0.440	0.66 (0.38–1.22)	0.165
GFR, per 1 mL/min/1.73 m ²	0.99 (0.98–1.00)	0.017	0.99 (0.98–1.01)	0.389

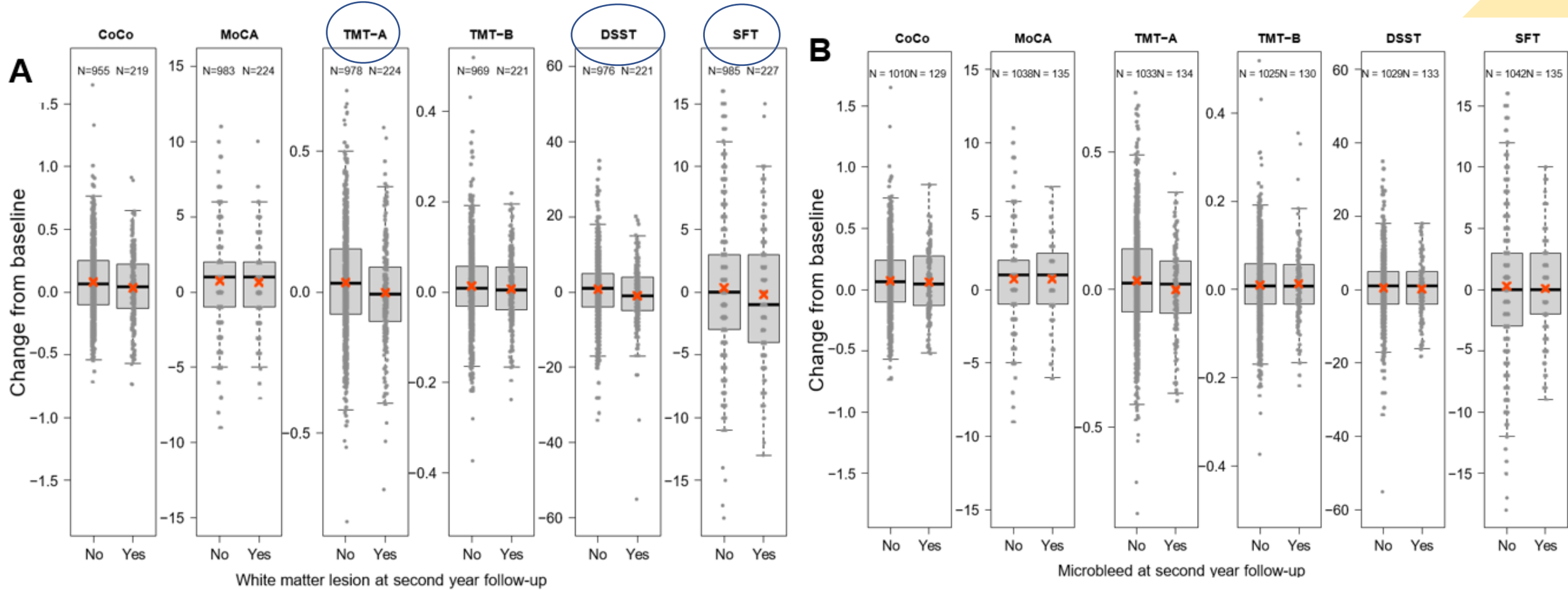
Resultados

Deterioro cognitivo.



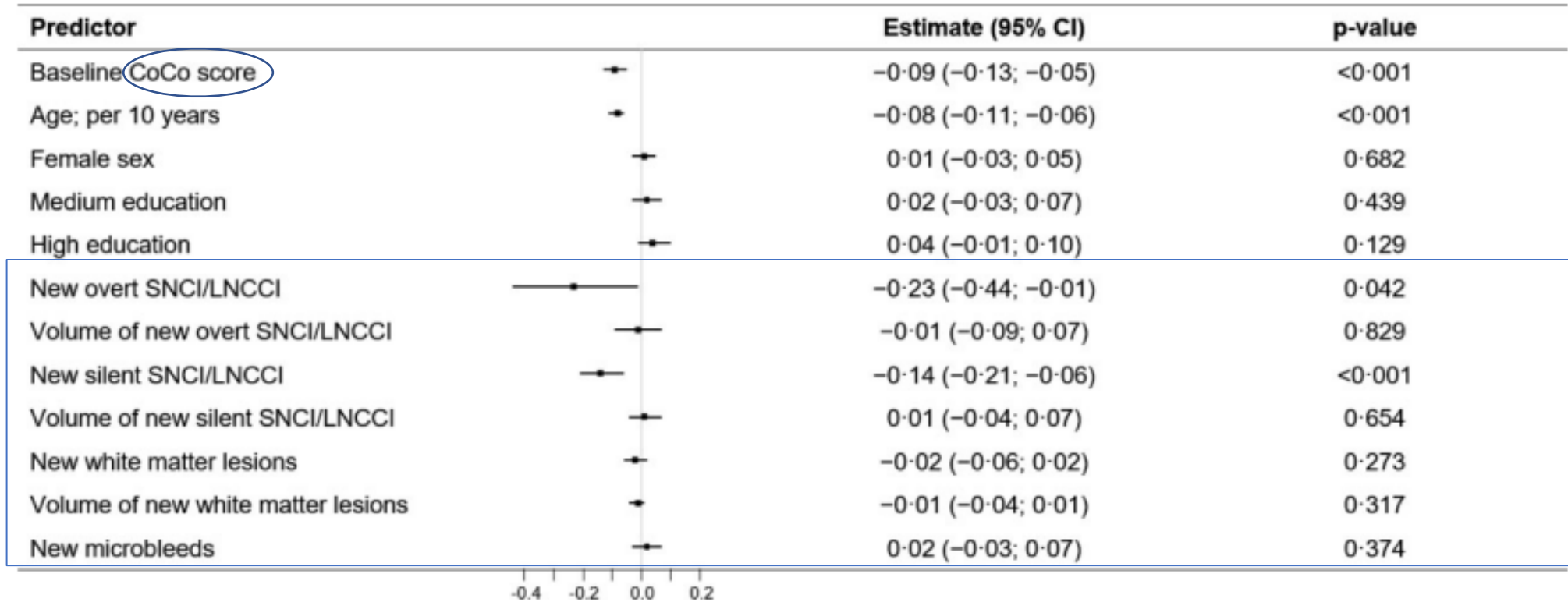
Resultados

Deterioro cognitivo.



Resultados

Deterioro cognitivo.



Discusión

- En este estudio prospectivo se evidenció que existe asociación entre el deterioro cognitivo y la aparición de nuevas lesiones cerebrales, en pacientes con FA, información obtenida a través de la RMN realizada en forma basal y a los 2 años.
- En las lesiones corticales pequeñas y en las no corticales o corticales extensas, el deterioro cognitivo observado fue similar tanto en aquellos eventos clasificados como sintomáticos como en los silenciosos.

Discusión

- Sin embargo, la presencia de lesiones en la sustancia blanca y las microhemorragias no se asociaron de manera consistente al deterioro cognitivo.
- El volumen de los eventos no tenía implicancias respecto al deterioro cognitivo, aunque el mismo era mayor en los definidos como clínicos.
- Si bien las diferencias informadas en las puntuaciones cognitivas pueden ser pequeñas, solo se realizó una observación a 2 años, pero estas diferencias podrían ser mayores en el tiempo y desarrollar un importante impacto social.

Discusión

- La FA es una de las principales causas de demencia vascular debido a eventos isquémicos.
- La anticoagulación es muy eficaz para reducir los ACV de origen cardioembólicos en la población con FA y se asocia con un menor riesgo de demencia.
- Sin embargo, 9 de cada 10 eventos registrados se presentaron en pacientes previamente anticoagulados de manera oral, siendo en su mayoría eventos silenciosos (85%), con impacto directo sobre la función cognitiva.
- Lo que demuestra que la anticoagulación podría ser insuficiente para prevenir por completo el deterioro cognitivo.
- Por el momento, no existe evidencia respecto a si existen beneficios con dosis más altas de anticoagulación o la adición de fármacos antiplaquetarios.

Discusión

- Puntos fuertes:

- ✓ Gran población de pacientes con FA.
- ✓ Uso de RMN tanto al inicio como a los 2 años.
- ✓ Evaluaciones cognitivas.

- Limitaciones:

- ✓ No permite probar la causalidad, debido a la naturaleza observacional del estudio.

PICOTS

Population: total de 1227 participantes con FA, de 65 años o más , 74 % hombres, 53% presentaban FA permanente o persistente, CHAD2VASC2 promedio de 3, 67% presentaban HTA, 14% DBT, 19% antecedentes de ACV/AIT y 18% antecedentes de insuficiencia cardiaca.

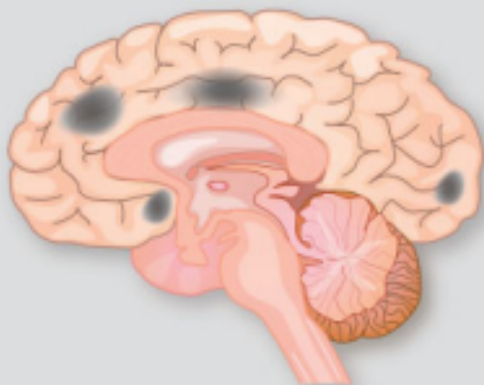
Intervention/Comparators: estudio de cohorte prospectivo que evalúa el desarrollo de deterioro cognitivo en pacientes con FA, a partir de la RMN cerebral, observando la presencia de lesiones cerebrales nuevas.

Outcome: el deterioro cognitivo se observa en lesiones corticales pequeñas y extensas y en no corticales extensas con similar impacto entre silenciosos y no silenciosos, sin evidenciarse en lesiones en sustancia blanca ni en microhemorragias. La anticoagulación en pacientes con FA no es suficiente para prevenir la demencia de origen vascular.

Timing: en curso, inicio en 2020.

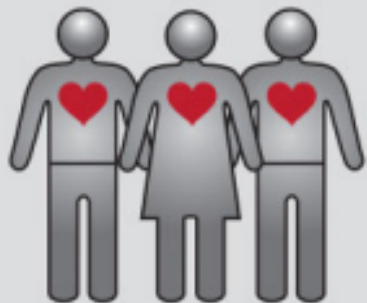
Setting: Swiss-AF.

BASELINE



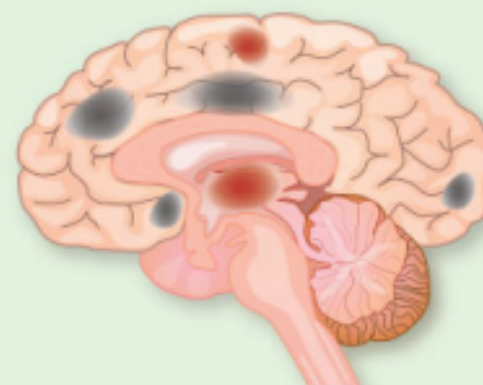
Patients with atrial fibrillation:

- n=1227
- Mean age : 71 years
- OAC: 90%
- History of stroke /TIA: 19%



Standardized brain MRI
&
Cognitive testing

2 YEAR FOLLOW-UP


















New brain lesions:

- 2.3% new clinical stroke /TIA
- 5.5% new brain infarcts on MRI (88 % on OAC, 85 % silent)



Cognitive decline in patients with
new overt or silent brain infarcts

Silent brain infarcts impact on cognitive function in atrial fibrillation

Michael Kühne ^{1,2*†}, Philipp Krisai ^{1,2†}, Michael Coslovsky ^{2,3},
Nicolas Rodondi^{4,5}, Andreas Müller ⁶, Jürg H. Beer⁷, Peter Ammann⁸,
Angelo Auricchio ⁹, Giorgio Moschovitis ¹⁰, Daniel Hayoz¹¹,
Richard Kobza ¹², Dipen Shah ¹³, Frank Peter Stephan¹⁴, Jürg Schläpfer¹⁵,
Marcello Di Valentino ¹⁶, Stefanie Aeschbacher ^{1,2}, Georg Ehret ¹³,
Ceylan Eken^{1,2}, Andreas Monsch¹⁷, Laurent Roten ¹⁸,
Matthias Schwenkglenks ^{19,20}, Anne Springer ^{1,2}, Christian Sticherling ^{1,2},
Tobias Reichlin ¹⁸, Christine S. Zuern^{1,2}, Pascal B. Meyre ^{1,2}, Steffen Blum ^{1,2},
Tim Sinnecker^{21,22}, Jens Würfel ²², Leo H. Bonati ²¹, David Conen ^{23*‡},
Stefan Osswald ^{1,2‡}, and for the Swiss-AF Investigators[¶]

