

Anticoagulantes orales en pacientes con fibrilación auricular y demencia vascular

Comentario crítico

Dra. María Martha Esnaola y Rojas

DEMENCIA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR TRATADOS CON ANTICOAGULANTES ORALES

En pacientes con fibrilación auricular, y en comparación con el uso de antagonistas de la vitamina K, los anticoagulantes orales no antagonistas de la vitamina K se asocian con un riesgo significativamente menor de demencia de nueva aparición, especialmente de demencia vascular y de demencia no especificada.

Introducción

La prevalencia de demencia, una enfermedad asociada con importante discapacidad, aumenta con la edad. La fibrilación auricular (FA) también es más común en sujetos de edad avanzada y se acompaña de morbilidad y mortalidad significativas. Asimismo, diversos estudios mostraron que la FA constituye un factor de riesgo independiente del deterioro cognitivo, mientras que el uso prolongado de anticoagulantes orales en pacientes con FA reduciría considerablemente el riesgo de demencia de reciente aparición, en comparación con los sujetos con FA sin anticoagulación. Los anticoagulantes orales directos (ACOD) no antagonistas de la vitamina K se utilizan ampliamente para la prevención del accidente cerebrovascular (ACV), en pacientes con FA. Sin embargo, el efecto de los ACOD, respecto de los antagonistas de la vitamina K (AVK), en términos del riesgo de demencia no se conoce con precisión, un aspecto de particular importancia si se tiene en cuenta que los ACOD disminuyen considerablemente el riesgo de ACV y de sangrado intracraneal, en comparación con los AVK. En este sentido, los resultados de estudios previos de observación no han sido concluyentes. Por lo tanto, el objetivo de esta investigación fue determinar el riesgo de demencia asociado con el uso de ACOD en general y de ACOD particulares, respecto de AVK en pacientes no seleccionados con FA.

Pacientes y métodos

Se utilizó la información proporcionada por dos bases de datos a nivel nacional –de la *InterMutualistic Agency* (IMA) y la *Minimal Hospital Dataset* (MHD). Para el estudio se siguieron las directrices *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE). Entre el 1 de enero de 2013 y el 1 de enero de 2019 se identificaron las personas ≥ 45 años y con ≥ 1 año de cobertura con seguro médico. Se incluyeron los usuarios de ACOD, concretamente dabigatrán (aprobado en Bélgica en agosto de 2012), rivaroxabán (aprobado en septiembre de 2012), apixabán (aprobado en septiembre de 2013) y edoxabán (aprobado en octubre de 2016), y los usuarios de AVK (warfarina, acenocumarol, fenprocumón). El criterio principal de valoración fue la demencia de nueva aparición, definida como un nuevo diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, demencia vascular u otras formas de demencia, y demencia no especificada (otras formas de demencia [OFD]), como la demencia con cuerpos de Lewy. Como criterio secundario de valoración se consideraron los subtipos de demencia por separado. Los participantes fueron seguidos desde el inicio de la anticoagulación hasta el primer evento investigado, la interrupción del suministro de medicamentos durante más de 60 días, el cambio de tratamiento, la muerte, la emigración o el final del período de estudio (1 de enero de 2019), lo que ocurriera primero. Como covariables se tuvieron en cuenta la edad, el sexo, las comorbilidades, el historial de medicaciones y los puntajes de riesgo clínico. Se calculó la puntuación CHA_2DS_2 -VASc, la puntuación HAS-BLED y el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad. Las tasas crudas de incidencia se calcularon como el número total de eventos por cada 100 años-personas en riesgo. Se compararon los resultados entre los ACOD y los AVK, y entre los ACOD individuales utilizando ponderación de probabilidad inversa estabilizada de tratamiento (*inverse probability of treatment weighting* [IPTW]).

Para las comparaciones con apixabán y edoxabán, la población de estudio se limitó a sujetos que habían iniciado el tratamiento en septiembre de 2013 y en octubre de 2016, respectivamente, para mejorar la comparabilidad y evitar violaciones del supuesto de positividad. Los puntajes de propensión (PP) se calcularon con modelos de regresión logística que incluyeron las 41 covariables de confusión, estratificados por año calendario (para tener en cuenta los cambios en las prácticas de prescripción a lo largo del tiempo). El equilibrio de las covariables antes y después de la ponderación se verificó mediante diferencias de medias estandarizadas (DME), con un umbral ≥ 0.1 como indicador de desequilibrio. Se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales ponderados de Cox para calcular los índices de riesgo (*hazard ratio* [HR]) ajustados (HRa) por causa específica, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%); la muerte se abordó como un riesgo competitivo. El supuesto de riesgo proporcional se analizó con residuos de Schoenfeld escalados y fue válido para todos los resultados.

Un valor de p bilateral < 0.05 se consideró estadísticamente significativo. Se realizaron diferentes análisis de sensibilidad para comprobar la solidez de los resultados.

Resultados

Durante el seguimiento promedio de 1.3 años (310 850 años-persona) se evaluaron 237 012 sujetos con FA con tratamiento de reciente inicio (179 237 tratados con ACOD y 57 775, con AVK). Antes de la ponderación, los usuarios de ACOD eran mayores que los usuarios de AVK (edad promedio de 75.7 y de 70.2 años, respectivamente), habían tenido más episodios de ACV (11.6% respecto de 10.3%) y tenían puntuaciones más altas de CHA₂DS₂-VASc (puntuación promedio de 3.4, respecto de 3.1 puntos, en el mismo orden). Después de la ponderación se logró el equilibrio de las covariables.

Tabla 1. Hazard ratio ajustado (HRa) con intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para el riesgo de demencia entre los anticoagulantes orales directos (ACOD) y los antagonistas de la vitamina K (AVK) o entre diferentes tipos de ACOD después de aplicar ponderación de probabilidad inversa estabilizada de tratamiento (IPTW, *inverse probability of treatment weighting*).

	Demencia HRa (IC 95%)	Enfermedad de Alzheimer HRa (IC 95%)	Demencia vascular HRa (IC 95%)	Otras/demencia no especificada HRa (IC 95%)
ACOD vs. AVK				
ACOD vs. AVK	0.91 (0.85-0.98)	0.99 (0.88-1.11)	0.89 (0.76-1.04)	0.91 (0.84-0.99)
Dabigatrán vs. AVK	1.02 (0.93-1.12)	1.17 (1.01-1.35)	0.92 (0.74-1.13)	0.99 (0.88-1.10)
Rivaroxabán vs. AVK	0.97 (0.90-1.05)	1.04 (0.92-1.17)	0.96 (0.81-1.14)	0.98 (0.90-1.07)
Apixabán vs. AVK	0.91 (0.83-0.99)	0.91 (0.79-1.05)	0.89 (0.73-1.09)	0.92 (0.83-1.02)
Edoxabán vs. AVK	0.79 (0.63-0.99)	0.82 (0.56-1.21)	0.93 (0.56-1.55)	0.74 (0.57-0.96)
ACOD vs. ACOD				
Rivaroxabán vs. dabigatrán	1.02 (0.95-1.09)	0.96 (0.86-1.06)	1.08 (0.92-1.26)	1.07 (0.98-1.16)
Apixabán vs. dabigatrán	0.94 (0.87-1.03)	0.89 (0.79-1.01)	0.97 (0.81-1.16)	0.97 (0.88-1.07)
Edoxabán vs. dabigatrán	0.87 (0.72-1.04)	0.83 (0.63-1.10)	0.95 (0.63-1.14)	0.93 (0.75-1.16)
Apixabán vs. rivaroxabán	0.93 (0.87-0.98)	0.95 (0.86-1.04)	0.89 (0.78-1.01)	0.90 (0.84-0.97)
Edoxabán vs. rivaroxabán	0.90 (0.78-1.03)	0.92 (0.74-1.14)	0.86 (0.63-1.17)	0.94 (0.80-1.11)
Apixabán vs. edoxabán	0.98 (0.87-1.11)	0.90 (0.74-1.09)	1.08 (0.82-1.41)	0.94 (0.82-1.09)

Riesgo de demencia

En los modelos de variables múltiples con IPTW estabilizada, los ACOD se asociaron con un riesgo significativamente menor de demencia de nueva aparición (HRa de 0.91, IC 95%: 0.85 a 0.98), en comparación con los AVK (Tabla 1). El tratamiento con apixabán (HRa de 0.91, IC 95%: 0.83 a 0.99) y con edoxabán (HRa de 0.79, IC 95%: 0.63 a 0.99) se asoció con riesgos significativamente menores de demencia de nueva aparición, en comparación con el uso de AVK; en cambio, el riesgo no se redujo de manera significativa con el uso de dabigatrán (HRa de 1.02, IC 95%: 0.93 a 1.12) y de rivaroxabán (HRa de 0.97, IC 95%: 0.90 a 1.05). Respecto del empleo de AVK, el tratamiento con ACOD tendió a reducir el riesgo de demencia vascular (HRa de 0.89, IC 95%: 0.76 a 1.04) y disminuyó de manera significativa el riesgo de OFD (HRa de 0.91, IC 95%: 0.84 a 0.99). Sin embargo, el riesgo de enfermedad de Alzheimer fue similar con ambos tratamientos (HR de 0.99, IC 95%: 0.88 a 1.11). No se observaron diferencias significativas en el riesgo de subtipos de demencia entre los tipos indivi-

duales de ACOD y los AVK, excepto por un riesgo significativamente menor de OFD con edoxabán (HRa de 0.74, IC 95%: 0.57 a 0.96) y mayor riesgo de enfermedad de Alzheimer con el uso de dabigatrán (HRa de 1.17, IC 95%: 1.01 a 1.35), en comparación con los AVK.

No se observaron diferencias significativas en los riesgos de demencia de nueva aparición o subtipos de demencia entre los ACOD individuales, con excepción de un riesgo significativamente menor de demencia (HRa de 0.93, IC 95%: 0.87 a 0.98) y OFD (HRa de 0.90, IC 95%: 0.84 a 0.97) con apixabán que con rivaroxabán.

Las estimaciones del riesgo de demencia de nueva aparición con apixabán en comparación con dabigatrán (HRa de 0.94, IC 95%: 0.87 a 1.03), y con edoxabán en comparación con dabigatrán (HRa de 0.87, IC 95%: 0.72 a 1.04) y rivaroxabán (HRa de 0.9, IC 95%: 0.78 a 1.03) fueron numéricamente más bajas, pero las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Análisis de sensibilidad

Entre los sujetos con diagnóstico de FA en el momento del alta (n = 112 198) las tendencias fueron concordantes, e incluso más pronunciadas, ya que los ACOD se asociaron con riesgos significativamente menores de demencia (HRa de 0.81, IC 95%: 0.73 a 0.90), demencia vascular (HRa de 0.78, IC 95%: 0.63 a 0.97) y OFD (HRa de 0.83, IC 95%: 0.74 a 0.93), en comparación con los AVK, mientras que el riesgo de enfermedad de Alzheimer fue inferior, pero no de manera significativa (HRa de 0.84, IC 95%: 0.71 a 1.00, p de 0.051). Los ACOD se relacionaron con riesgos significativamente menores de demencia (HRa de 0.74, IC 95%: 0.60 a 0.91) y de OFD (HRa de 0.68, IC 95%: 0.53 a 0.86); el riesgo tendió a ser más bajo para la enfermedad de Alzheimer (HRa de 0.73, IC 95%: 0.51 a 1.05) y la demencia vascular (HRa de 0.85, IC 95%: 0.54 a 1.33), en comparación con los AVK; las diferencias en el riesgo de demencia entre los ACOD individuales fueron similares al considerar únicamente los sujetos tratados desde octubre de 2016 (n = 87 295).

Sin embargo, las diferencias en el riesgo de demencia con los ACOD, en comparación con AVK, dejaron de ser estadísticamente significativas cuando se consideró la población con intención de tratar (HRa de 0.97, IC 95%: 0.93 a 1.01) y cuando se excluyeron los sujetos con nuevo diagnóstico de demencia \leq 90 días después de la fecha índice o en pacientes con antecedentes de ACV, accidente isquémico transitorio o hemorragia intracraneal (n = 204 503; HRa de 0.93, IC 95%: 0.85 a 1.02). Aun así, las diferencias comparativas entre los ACOD individuales fueron, en su mayoría, coincidentes.

Conclusión

La FA se asocia con deterioro cognitivo, y los sujetos anticoagulados tienen potencialmente un riesgo reducido de presentarlo, en comparación con los sujetos no anticoagulados. En el presente estudio, los ACOD se vincularon con riesgo 9% más bajo de demencia que los AVK; las diferencias en los beneficios fueron particularmente atribuibles al uso de apixabán y edoxabán.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2024
www.siicsalud.com

Título original: Comparing the Risk of Dementia in Subjects with Atrial Fibrillation Using Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Versus Vitamin K Antagonists: A Belgian Nationwide Cohort Study
Autores: Grymonprez M, Petrovic M, Lahousse L y colaboradores
Fuente: Age and Ageing 52(3):1-9, Mar 2023

El artículo original fue seleccionado de la base de datos SIIC *Data Bases* por la compañía patrocinante. Los datos y la información publicados pueden ser preliminares y estar sujetos a cambios; se muestran solo como aporte para la actualización sobre temas de interés para los médicos. La información tiene fines exclusivamente educativos. Los textos que en esta publicación se editan expresan la opinión de sus firmantes o de los autores que han redactado los artículos originales, por lo que se deslinda a Gador S.A. de toda responsabilidad al respecto. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización de SIIC, Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), abril 2024. Impreso en la República Argentina. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

REDUCCIÓN DEL RIESGO DE DEMENCIA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR



Dra. María Martha Esnaola y Rojas

Médica neuróloga; Jefa de Neurología, Hospital Dr. César Milstein y Sanatorio Mater Dei, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

La fibrilación auricular (FA) es una enfermedad cardiovascular frecuente en la población de edad avanzada, y puede relacionarse con incremento en el riesgo de demencia, sobre todo de tipo vascular o mixta, probablemente por la mayor prevalencia de la enfermedad vascular. Entre las demencias, la enfermedad de Alzheimer (EA) es la más prevalente, seguida por la demencia vascular (DV). Sin embargo, la enfermedad vascular contribuye o es la causa subyacente en el 25% al 50% de todas las demencias. Según estudios clinicopatológicos, la DV pura ocurre solo en el 10% de las demencias mientras que las demencias de múltiples etiologías (“demencias mixtas”), especialmente el componente vascular en combinación con EA, son las más frecuentes: 30% a 40% del total de las demencias.

El deterioro cognitivo vascular es un síndrome que incluye todo el espectro de deterioro cognitivo, en el cual la enfermedad cerebrovascular es el factor causal. Puede estar provocado por lesiones isquémicas –por aterosclerosis de grandes vasos, cardioembolias, enfermedad de pequeños vasos– o hemorrágicas, incluyendo microsangrados. Las neuroimágenes han ayudado a detectar lesiones vasculares (clínicas y silentes) que pueden influir en la cognición, pero la sola presencia de lesiones vasculares no implican el diagnóstico de DV: se deben tener en cuenta las características clínicas, la localización y la gravedad de las lesiones.

Se han propuesto diferentes mecanismos para explicar la asociación entre FA y deterioro cognitivo. Factores de riesgo tradicionales como hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaquismo, insuficiencia cardíaca e hipercolesterolemia se asocian individualmente con la posibilidad de presentar deterioro cognitivo; además, estos factores tienden a acumularse con los años. Otro posible mecanismo podría ser un estado de hipercoagulabilidad en los pacientes con FA, así como la estasis sanguínea en la aurícula izquierda que puede llevar a la formación de trombos en la orejuela izquierda y, luego, a isquemias clínicas o silentes. Un tercer mecanismo, aunque no probado, podría ser la hipoperfusión cerebral debida a la variabilidad interlatido en los ciclos cardíacos y disminución del *output* cardíaco, y un estado proinflamatorio (dado por la proteína C-reactiva, la interleuquina [IL]-2, la IL-6, la IL-8 y el factor de necrosis tumoral alfa, entre otros), que potencia la hipercoagulabilidad y la formación de trombos. Factores genéticos para FA, tal como el PITX2, se han asociado de manera significativa con casos de demencia, especialmente en pacientes más jóvenes.

Revisiones sistemáticas y metanálisis han demostrado una reducción significativa del riesgo de demencia en los pacientes con FA bajo tratamiento anticoagulante, en comparación con el tratamiento antiagregante o con los pacientes no tratados. Asumiendo una relación causal entre el uso de anticoagulantes y la disminución del riesgo de demencia, se estima que aproximadamente el 54% de los casos de demencia podrían ser prevenidos si todos los pacientes con FA fueran anticoagulados. Existe una interdependencia entre la función cognitiva y la anticoagulación adecuada. Un puntaje bajo en el *Mini-Mental State Exam* (MMSE) es un predictor independiente de un valor de rango internacional normalizado (RIN) fuera de rango, con mayor riesgo de sangrado y eventos embólicos durante el tratamiento.

Debido a los cambios fisiológicos y las comorbilidades asociadas con la edad, el manejo de los antagonistas de la vitamina K en pacientes mayores es un desafío. Los anticoagulantes orales directos (ACOD), debido a su mejor farmacocinética, menores interacciones farmacológicas, la no necesidad de ajustar la dosis y, sobre todo, el menor riesgo de hemorragia intracerebral son, sin dudas, la mejor elección. Por otro lado, los ACOD han demostrado una reducción del 49% en el riesgo de demencia en relación con la warfarina.

En conclusión, la FA y la demencia son dos cuadros cuya prevalencia aumenta con la edad y que comparten factores de riesgo. La decisión de anticoagular es un desafío a la vez; una vez decidido, se debería aumentar la adhesión al tratamiento. Dado el impacto que tienen las demencias en los pacientes, sus familiares y todo el sistema de salud, la identificación y el tratamiento tempranos de sus posibles causas, especialmente la FA, reducirían el impacto negativo de esta enfermedad mediante un abordaje adecuado, especialmente en la población de adultos de edad avanzada, en quienes no se indica anticoagulación, asumiendo mayor riesgo o suponiendo un bajo cumplimiento de la terapia. Por lo tanto, la demencia no debería ser, por sí misma, una contraindicación para el tratamiento.

Bibliografía sugerida

- Bauersachs R, Herold J. Oral anticoagulation in the elderly and frail. *Hämostaseologie* 40: 74-83, 2020.
- de Bruijn R, Heeringa J, Wolters F, et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 72(11):1288-1294, 2015.
- Ding M, Fratiglioni L, Johnell K, Santoni G, Fastbom J, Ljungman P, et al. Atrial fibrillation, antithrombotic treatment, and cognitive aging. A population-based study. *Neurology* 91:e1732-e1740, 2018.
- Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 37(9):2220-2041, 2006.
- Kalantarian S, Stern T, Mansour M, Ruskin J. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 158:338-346, 2013.
- Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS)*. *Lancet* 357:169-175, 2001.
- Santangeli P, Di Biase L, Bai R, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm* 9:1761-1768, 2012.
- Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 69(24):2197-2204, 2007.
- Smith EE. Clinical presentations and epidemiology of vascular dementia. *ClinSci (Lond)* 131(11):1059-1068, 2017.
- Sposato L, Chen L. Reduced risk of dementia among patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulants. *Neurology* 91(19):857-858, 2018.
- Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 6:611-619, 2007.
- Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 12:822-838, 2013.