

Fibrilación auricular y su asociación con la declinación cognitiva, deterioro cognitivo y demencia en ausencia de accidente cerebrovascular clínico: revisión de la evidencia y posibles mecanismos

Kashan Abidi, David G. Benditt, Lin Y. Chen

Resumen

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la población adulta. Es sabido que la FA se asocia con un aumento del riesgo de presentar muchos eventos adversos, entre los que se incluyen accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca, muerte por todas las causas, así como muerte súbita cardíaca. Más recientemente también ha habido un creciente interés en la asociación de FA con deterioro cognitivo y demencia. En esta revisión narrativa describimos la actual evidencia a favor de la relación entre la FA y la declinación cognitiva, el deterioro cognitivo o la demencia en pacientes sin antecedentes de accidente cerebrovascular. Aun cuando no queda muy claro cuáles son los mecanismos exactos que explican la asociación entre la FA y la declinación cognitiva, los mecanismos propuestos incluyen isquemia silente, estado pro inflamatorio, microsangrados cerebrales e hipoperfusión cerebral. Se necesitan más estudios para dilucidar los mecanismos de base que faciliten el descubrimiento de alguna estrategia de prevención.

Palabras clave: DEMENCIA
DEMENCIA POR MÚLTIPLES INFARTOS
DETERIORO COGNITIVO LEVE
FIBRILACIÓN ATRIAL
FIBRILACIÓN ATRIAL / prevención y control
ISQUEMIA CEREBRAL SILENCIOSA

Atrial fibrillation and its association with cognitive decline, cognitive impairment, and dementia in the absence of clinical stroke: a review of the evidence and possible mechanisms

Summary

Atrial fibrillation (AF) is the most common arrhythmia in the adult population. AF is widely known to be associated with an increased risk of many adverse outcomes including stroke, heart failure, all-cause death, as well as sudden cardiac death. More recently, there has also been growing interest in the association of AF with cognitive impairment and dementia. In this narrative review, we describe the current evidence that supports the relationship of AF to cognitive decline, cognitive impairment, or dementia in patients without a history of stroke. The exact mechanisms underlying the association of AF with cognitive decline are unclear; however, proposed mechanisms include silent ischemia, pro-inflammatory state, cerebral microbleeds, and cerebral hypoperfusion. Further research is needed to elucidate the underlying mechanisms to facilitate discovery of prevention strategies.

Key words: ATRIAL FIBRILLATION
ATRIAL FIBRILLATION / prevention & control
DEMENTIA
DEMENTIA, MULTI-INFARCT
MILD COGNITIVE IMPAIRMENT
SILENT CEREBRAL ISCHEMIA

División Cardiovascular, Departamento de Medicina, Facultad de Medicina de la Universidad de Minnesota. Minneapolis, Estados Unidos. Correspondencia: Lin Y. Chen, MD, Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Minnesota Medical School, 420 Delaware Street SE, MMC 508, Minneapolis, MN 55455, USA. Correo electrónico: chenx484@umn.edu

Introducción

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en Estados Unidos. Casi 2,7 millones de individuos la padecen y es la principal causa de accidente cerebrovascular. Se estima que 25% de la población de 40 años o más presentará FA en algún momento de su vida^(1,2). Es bien sabido que la FA se asocia con un mayor riesgo de presentar muchos eventos adversos, incluyendo insuficiencia cardíaca, muerte por todas las causas y muerte súbita cardíaca⁽³⁻⁶⁾. A esta altura, varios estudios han establecido además una clara asociación entre la FA y el deterioro cognitivo o la demencia^(7,9).

El deterioro cognitivo leve (DCL) se define como la alteración de la memoria de largo plazo que no afecta adversamente las actividades de la vida cotidiana, mientras que la demencia se define como la alteración de la memoria junto con el deterioro de otros dominios cognitivos que sí interfieren con las actividades cotidianas⁽¹⁰⁾. El DCL es un precursor de la demencia y existe un creciente interés por identificar factores de riesgo que hagan que un DCL avance a demencia. La demencia aflige a 5%-7% de la población mundial. En Estados Unidos hay casi 5 millones de personas afectadas. Según algunas estimaciones, esta cifra puede aumentar dramáticamente en un futuro cercano^(11,12).

Muchos estudios han reportado una significativa asociación entre la FA y un aumento del riesgo de DCL o demencia. Muchos de estos estudios incluían a pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular clínico^(8,13,14). La mayoría de los estudios diagnosticaban la FA en base al examen físico, la historia médica, los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) o un único electrocardiograma, mientras que el deterioro cognitivo se diagnosticaba con el Examen Mini Mental (MMSE*), y la demencia se clasificaba utilizando los criterios del DSM-IV⁽¹⁵⁾. Sin embargo, algunos estudios no encontraron ninguna asociación entre la FA y el DCL⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Asimismo, hay estudios similares que resultan negativos para la FA y la demencia^(19,20).

A diferencia de las revisiones anteriores que estudiaban la asociación entre la FA y una menor función cognitiva en pacientes con accidente cerebrovascular clínico⁽²¹⁾, esta revisión narrativa resume la evidencia actual a favor de una asociación independiente de la FA con declinación cognitiva, DCL, y demencia en individuos sin accidente cerebrovascular clínico. También postularemos algunos posibles mecanismos que podrían estar detrás de esta asociación.

* Mini Mental State Examination.

Estudios observacionales que ajustaron por accidente cerebrovascular clínico

En un estudio de referencia, Ott y colaboradores comunicaron un índice de probabilidad de 2,3 (intervalo de confianza 95%: 1,4 a 3,7) y 1,7 (intervalo de confianza 95%: 1,2 a 2,5) para demencia y DCL, respectivamente, en pacientes con FA⁽²²⁾. Cuando los autores ajustaron para accidente cerebrovascular no se vio atenuación de la asociación entre FA y demencia. El estudio ajustó para otros factores de riesgo cardiovascular que pudieran disminuir la cognición, entre los que se incluyen cardiopatía isquémica, hipertensión y tirotoxicosis. Es interesante destacar que el riesgo fue superior para la enfermedad de Alzheimer que para la demencia vascular (demencia asociada con enfermedad vascular). El estudio también caracterizó una asociación ligeramente más fuerte entre la FA y la demencia en las mujeres. Una razón de esa diferencia fue que en las mujeres se indicaron menos anticoagulantes. En el estudio de Framingham se observó una diferencia similar, con una mayor incidencia de accidente cerebrovascular en las mujeres con FA⁽⁴⁾.

Estudios observacionales que excluyeron a los individuos con accidente cerebrovascular clínico

Miyasaka y colaboradores en 2007 investigaron la asociación entre FA y demencia en ausencia de accidente cerebrovascular clínico. En el estudio se incluyeron los adultos residentes en el condado de Olmsted, Minnesota, a quienes se les diagnosticó FA entre 1986 y 2000. Se estudiaron en total 2.837 pacientes y se excluyeron los pacientes con antecedentes de accidente cerebrovascular o demencia. La demencia fue el punto final primario. El estudio halló que las tasas acumuladas de demencia eran 2,7% al año y 10,5% a los cinco años. La demencia pos FA se acompañó de una mayor mortalidad⁽²³⁾.

En un estudio transversal, Knecht y colaboradores definieron la asociación de FA con DCL y las alteraciones estructurales encefálicas en pacientes sin antecedentes de accidente cerebrovascular clínico. Se evaluaron 122 pacientes en total. Se compararon las pruebas neuropsicológicas y la imagenología cerebral en pacientes con y sin FA. Se constató que los pacientes con FA tenían un peor desempeño en las funciones de aprendizaje, memoria, atención y funciones ejecutivas. La imagenología de estos pacientes también mostró una reducción del volumen del hipocampo⁽²⁴⁾. La fortaleza del estudio es la combinación de la evidencia tanto clínica como imagenológica para respaldar la asociación de FA con DCL y demencia.



Figura 1. Posibles mecanismos que explican la asociación de fibrilación auricular con deterioro cognitivo y demencia en pacientes con fibrilación auricular.

Otro estudio reclutó a 5.888 participantes mayores de 65 años, sin FA o accidente cerebrovascular clínico a nivel basal, que fueron seguidos longitudinalmente. A los participantes se les excluía cuando presentaban accidente cerebrovascular. El desenlace primario de este estudio era la puntuación del MMSE modificada que fue realizada a lo largo de los siete años de seguimiento. El estudio encontró que la puntuación media del MMSE modificado caía más rápidamente en los pacientes con FA comparado con los que no presentaban FA. Una limitación de este estudio fue que no se excluyeron los pacientes que presentaron accidente cerebrovascular pero que nunca buscaron asistencia médica⁽²⁵⁾.

En 2013, Chen y colaboradores analizaron datos de 935 participantes que eran parte del Estudio sobre el Riesgo de Aterosclerosis en las Comunidades (Atherosclerosis Risk in Communities Study), un estudio de cohorte prospectivo basado en la comunidad. A estos participantes se les hicieron pruebas cognitivas e imágenes de resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral entre 1993-1995 y 2004-2006. Los participantes con diagnóstico de FA durante el seguimiento tuvieron una mayor tasa de declinación en las pruebas de Sustitución de Símbolos Digitales y de Fluidez de Palabras. Es de destacar que solo los participantes con FA que tuvieron infarto cerebral subclínico (ICS) en la RNM presentaron mayor declinación cognitiva; los participantes con FA, pero sin ICS en las imágenes de la RNM,

no tuvieron una mayor declinación cognitiva que los que no tenían FA. Por lo tanto, la asociación de FA con la declinación cognitiva en los individuos sin accidente cerebrovascular se puede explicar por la presencia o la aparición de ICS, lo que plantea la posibilidad de la anticoagulación como estrategia para prevenir la declinación cognitiva en la FA⁽²⁶⁾.

Marzona y colaboradores analizaron dos ensayos controlados aleatorizados (ONTARGET y TRANSCEND) con una población total de 32.000 pacientes y encontraron que la presencia de FA aumentaba 14% el riesgo de DCL y en 30% la aparición de una nueva demencia. El análisis de subgrupos arrojó resultados consistentes en pacientes con y sin antecedentes de accidente cerebrovascular. Los autores concluyeron que la FA es un importante factor de riesgo de DCL aun en ausencia de accidente cerebrovascular clínico. Una de las limitaciones del estudio es la ausencia de neuroimágenes que permitan tener en cuenta el accidente cerebrovascular silente⁽²⁷⁾.

Mecanismos posibles

La aparición de declinación cognitiva y/o demencia en pacientes con FA es un proceso complejo y multifactorial. A continuación se presenta un resumen de los posibles mecanismos (figura 1) subyacentes a la asociación de FA con declinación cognitiva, DCL y demencia en ausencia de accidente cerebrovascular clínico.

Fenómeno embólico y estados protrombóticos

Los accidentes cerebrovasculares son una consecuencia bien establecida de FA⁽⁴⁾. Son además un factor de riesgo independiente de declinación cognitiva, incluyendo DCL y demencia⁽²⁸⁾. Un posible mecanismo para la asociación de FA con declinación cognitiva en pacientes sin antecedentes de accidente cerebrovascular clínico es la isquemia cerebral silente. La ICS se ha asociado con declinación cognitiva aun en ausencia de FA⁽²⁶⁾. Los estudios imagenológicos han revelado que los ICS son más frecuentes en los pacientes con FA que en aquellos con ritmo sinusal normal^(26,29,30). Gaita y colaboradores publicaron una muy alta prevalencia de ICS en los pacientes con FA: 89% en la FA paroxística, 92% en la FA persistente y 46% en ritmo sinusal. Asimismo, el número de ICS fue más elevado en los pacientes con FA persistente comparado con la FA paroxística. La función cognitiva fue peor en los pacientes con cualquier tipo de FA en esta cohorte⁽³⁰⁾.

Microsangrados cerebrales

Clásicamente se ha asociado la FA con el fenómeno tromboembólico; sin embargo, también se ha establecido una fuerte asociación entre la FA y los microsangrados cerebrales (MSC)⁽³¹⁾. Los MSC aparecen como resultado de microangiopatía y se los puede identificar como pequeñas lesiones hipointensas en la RNM ponderada en T2⁽³²⁻³⁴⁾. La incidencia de MSC aumenta con la edad; están vinculados a infartos lacunares y hemorragias interventriculares^(32,35). Los MSC también están fuertemente asociados con la declinación cognitiva⁽³¹⁾. La FA ha sido asociada con una duplicación del riesgo de MSC en pacientes con accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio (AIT)^(32,35).

Disminución de la perfusión cerebral

La FA produce una caída del volumen de eyección cardíaca debido a la pérdida de sincronía auriculoventricular y la alteración del llenado ventricular⁽³⁶⁾. Esto puede llevar a una importante reducción de la perfusión cerebral en pacientes añosos que presentan compromiso de la autorregulación vascular, tal como demostró de la Torre en 2012⁽³⁷⁾. Muchos estudios también han destacado las diferencias regionales del flujo sanguíneo cerebral en pacientes con FA⁽³⁸⁻⁴¹⁾. La velocidad de flujo promedio disminuye significativamente en la arteria cerebral media en los pacientes con FA, según se demuestra con el Doppler transcraneano^(39,40). Esta disminución es más significativa en pacientes jóvenes con FA, tal como demostraron Lavy y colaboradores⁽³⁸⁾. Además, en los pacientes con FA el flujo sanguíneo se reduce aún más en los accidentes cerebrovasculares agudos comparado con los indivi-

duos que presentan ritmo sinusal. Esto puede empeorar el efecto de la isquemia cerebral en estos pacientes. Un estudio demostró un riesgo significativamente mayor de demencia en pacientes con FA y frecuencia ventricular rápida, apoyando el mecanismo de hipoperfusión cerebral⁽⁴²⁾. Investigaciones muestran una mejora de la velocidad sanguínea cerebral con la cardioversión^(36,43).

Otros mecanismos

Una serie de marcadores inflamatorios están elevados en la FA, incluyendo PCR, IL-6 y factor de necrosis tumoral⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Estos marcadores inflamatorios también están vinculados a declinación cognitiva⁽⁴⁷⁾. Se ha demostrado que la PCR está elevada en la FA aun cuando se ajuste para otros factores de riesgo cardiovascular^(44,45). De similar manera, CD40 L, el factor de von Willebrand, el dímero D y el fragmento 1 + 2 de protrombina también han demostrado estar elevados en la FA⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. No queda claro cuál es el mecanismo exacto del aumento de los marcadores inflamatorios en la FA ni cuál es su impacto sobre la declinación cognitiva. Algunos estudios indican que la elevación de los marcadores pro inflamatorios aumenta el riesgo de tromboembolismo, lo que puede explicar la declinación cognitiva^(49,51). Tanto el TNF alfa como el factor de von Willebrand son predictores bien establecidos de accidentes cerebrovasculares isquémicos, lo que apoya esta hipótesis^(51,52). Otro posible mecanismo incluye el daño de la vasculatura cerebral, que además de dar lugar a un estado protrombótico puede también llevar al depósito de amiloide, aumentando la probabilidad de desarrollar demencia vascular y enfermedad de Alzheimer^(53,54).

La FA ha sido asociada con volúmenes bajos de los hipocampos, y tanto la FA como la hipertensión se acompañan de amígdalas pequeñas^(24,55). Otros estudios han demostrado volúmenes encefálicos más pequeños en los pacientes con FA⁽⁵⁶⁾. Estos bajos volúmenes corticales pueden derivar directamente en DCL y aumentan la probabilidad de desarrollar DCL tras un accidente cerebrovascular⁽⁵⁷⁾. Esta asociación también se podría explicar por volúmenes corticales bajos similares relacionados con la edad y la predisposición a la demencia en la población con FA.

Posibles estrategias de prevención para la declinación cognitiva y demencia

Hay evidencia contradictoria de que la warfarina retarde el avance de la declinación cognitiva en los pacientes⁽²⁷⁾. Un estudio brinda evidencia a favor de la warfarina⁽⁵⁸⁾. El problema potencial con la warfarina son los valores fluctuantes de INR que predis-

pone a los pacientes a eventos tanto trombóticos como de sangrado. Como los MSC también constituyen un mecanismo posible de declinación cognitiva en estos pacientes, un valor elevado de INR predispone a los pacientes a más microsangrados y por lo tanto a una mayor probabilidad de daño del tejido neural. La información acerca del uso de los nuevos anticoagulantes es limitada y se necesitarán futuras investigaciones para valorar su efecto sobre la prevención de la declinación cognitiva.

Asimismo, en el análisis de subgrupo del estudio AFFIRM no se observaron diferencias entre los pacientes en los que se aplicó la estrategia de control de frecuencia comparado con la de control del ritmo con agentes antiarrítmicos. El ensayo AFFIRM distribuyó aleatoriamente a 4.060 pacientes y halló que el tratamiento de la FA con la estrategia de control del ritmo no arrojó ventajas en la supervivencia. El riesgo de accidente cerebrovascular estuvo fundamentalmente relacionado con la interrupción de la anticoagulación⁽⁵⁹⁾. Posteriormente, los investigadores de AFFIRM compararon los resultados de MMSE en 245 pacientes y no encontraron ninguna diferencia en el brazo de control del ritmo comparado con el brazo de control de frecuencia⁽⁶⁰⁾.

Conclusiones

Hemos encontrado fuertes evidencias de la FA como factor de riesgo de deterioro cognitivo y demencia aun en ausencia de accidente cerebrovascular clínico. Los mecanismos de base no son claros y pueden incluir infartos cerebrales subclínicos y MSC. Se necesitan más estudios que permitan elucidar los mecanismos de base con el objetivo de facilitar el desarrollo de estrategias de prevención para la declinación cognitiva relacionada con la FA.

Bibliografía

1. **Naccarelli GV, Varker H, Lin J, Schulman KL.** Increasing prevalence of atrial fibrillation and flutter in the United States. *Am J Cardiol* 2009;104(11):1534-9.
2. **Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al.** Heart disease and stroke statistics—2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127(1):e6-e245.
3. **Chen LY, Sotoodehnia N, Bùžková P, Lopez FL, Yee LM, Heckbert SR, et al.** Atrial fibrillation and the risk of sudden cardiac death: the atherosclerosis risk in communities study and cardiovascular health study. *JAMA Intern Med*, 2013; 173(1):29-35.
4. **Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB.** Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22(8):983-988.
5. **Knight BP.** Atrial fibrillation in patients with congestive heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26(7 Pt 2):1620-3.
6. **Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D.** Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98(10):946-52.
7. **Elias MF, Sullivan LM, Elias PK, Vasan RS, D'Agostino RB, Seshadri S, et al.** Atrial fibrillation is associated with lower cognitive performance in the Framingham offspring men. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15(5):214-22.
8. **Bunch TJ, Weiss JP, Crandall BG, May HT, Bair TL, Osborn JS, et al.** Atrial fibrillation is independently associated with senile, vascular, and Alzheimer's dementia. *Heart Rhythm* 2010; 7(4):433-7.
9. **Dublin S, Anderson ML, Haneuse SJ, Heckbert SR, Crane PK, Breitner JC, et al.** Atrial fibrillation and risk of dementia: a prospective cohort study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(8):1369-75.
10. **Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al.** Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006; 367(9518):1262-70.
11. **Imfeld P, Brauchli Pernus YB, Jick SS, Meier CR.** Epidemiology, co-morbidities, and medication use of patients with Alzheimer's disease or vascular dementia in the UK. *J Alzheimers Dis* 2013; 35(3):565-73.
12. **Hendrie HC.** Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6(2 Suppl 1):S3-18.
13. **Jozwiak A, Guzik P, Mathew A, Wykretowicz A, Wysocki H.** Association of atrial fibrillation and focal neurologic deficits with impaired cognitive function in hospitalized patients ≥ 65 years of age. *Am J Cardiol* 2006; 98(9):1238-1241.
14. **Tilvis RS, Kähönen-Väre MH, Jolkkonen J, Valvanne J, Pitkala KH, Strandberg TE.** Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(3):268-274.
15. **Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN.** Cognitive impairment associated with atrial fibrillation meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013; 158(5Part1): 338-346.
16. **Cacciatore F, Abete P, Ferrara N, Calabrese C, Napoli C, Maggi S, et al.** Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. Osservatorio Geriatrico Campano Study Group. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46(11):1343-8.

17. **Peters R, Poulter R, Beckett N, Forette F, Fagard R, Potter J, et al.** Cardiovascular and biochemical risk factors for incident dementia in the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2009; 27(10):2055-62.
18. **Bilato C, Corti MC, Baggio G, Rampazzo D, Cutillo A, Illiceto S, et al.** Prevalence, Functional Impact, and Mortality of Atrial Fibrillation in an Older Italian Population (from the Pro.V.A. Study). *Am J Cardiol* 2009; 104(8):1092-1097.
19. **Marengoni A, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L.** Atrial fibrillation, stroke and dementia in the very old: a population-based study. *Neurobiol Aging* 2011; 32(7): 1336-7.
20. **Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al.** Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology* 2011; 76(17):1485-1491.
21. **Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, Lee R.** Atrial fibrillation: a major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J* 2015; 169(4):448-56.
22. **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(2):316-21.
23. **Miyasaka Y, Barnes ME, Petersen RC, Cha SS, Bailey KR, Gersh BJ, et al.** Risk of dementia in stroke-free patients diagnosed with atrial fibrillation: data from a community-based cohort. *Eur Heart J* 2007; 28(16):1962-7.
24. **Knecht S, Oelschläger C, Duning T, Lohmann H, Albers J, Stehling C, et al.** Atrial fibrillation in stroke-free patients is associated with memory impairment and hippocampal atrophy. *Eur Heart J* 2008; 29(17):2125-2132.
25. **Thacker EL, McKnight B, Psaty BM, Longstreth WT Jr, Sitlani CM, Dublin S, et al.** Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study. *Neurology* 2013; 81(2):119-25.
26. **Chen LY, Lopez FL, Gottesman RF, Huxley RR, Agarwal SK, Loehr L.** Atrial fibrillation and cognitive decline—the role of subclinical cerebral infarcts: the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke* 2014; 45(9):2568-2574.
27. **Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, et al.** Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies. *CMAJ* 2012; 184(6):E329-E336.
28. **Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al.** Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42(9):2672-2713.
29. **Ezekowitz MD, James KE, Nazarian SM, Davenport J, Broderick JP, Gupta SR, et al.** Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *Circulation* 1995; 92(8):2178-82.
30. **Gaita F, Corsinovi L, Anselmino M, Raimondo C, Pianelli M, Toso E, et al.** Prevalence of silent cerebral ischemia in paroxysmal and persistent atrial fibrillation and correlation with cognitive function. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62(21):1990-7.
31. **Ovbiagele B, Saver JL, Sanossian N, Salamon N, Villablanca P, Alger JR, et al.** Predictors of cerebral microbleeds in acute ischemic stroke and TIA patients. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22(5-6):378-83.
32. **Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J.** Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 2004; 35(6):1415-20.
33. **Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al.** Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20(4):637-42.
34. **Roob G, Schmidt R, Kapeller P, Lechner A, Hartung HP, Fazekas F.** MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population. *Neurology* 1999; 52(5): 991-4.
35. **Poels MMF, Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, van der Lugt A, et al.** Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010; 41(10 Suppl 1):S103-S106.
36. **Upshaw CB Jr.** Hemodynamic changes after cardioversion of chronic atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1997; 157(10):1070-6.
37. **de la Torre JC.** Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012:367516. doi: 10.1155/2012/367516. Epub 2012 Dec 3.
38. **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(1):35-8.
39. **Porebska A, Nowacki P, Safranow K, Drechsler H.** Nonembolic, hemodynamic blood flow disturbances in the middle cerebral arteries in patients with paroxysmal atrial fibrillation without significant carotid stenosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109(9):753-7.
40. **Porebska A, Nowacki P, Safranow K, Nowik M.** Hemodynamic blood flow disturbances in the middle cerebral arteries in patients with atrial fibrillation during acute ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(5):434-40.

41. **Totaro R, Corridoni C, Marini C, Marsili R, Prencipe M.** Transcranial Doppler evaluation of cerebral blood flow in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *Ital J Neurol Sci* 1993; 14(6):451-4.
42. **Cacciatore F, Testa G, Langellotto A, Galizia G, Della-Morte D, Gargiulo G, et al.** Role of ventricular rate response on dementia in cognitively impaired elderly subjects with atrial fibrillation: a 10-year study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34(3-4):143-8.
43. **Petersen P, Kastrup J, Videbaek R, Boysen G.** Cerebral blood flow before and after cardioversion of atrial fibrillation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1989; 9(3):422-5.
44. **Anderson JL, Allen Maycock CA, Lappé DL, Crandall BG, Horne BD, Bair TL, et al.** Frequency of elevation of C-reactive protein in atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94(10):1255-9.
45. **Crandall MA, Horne BD, Day JD, Anderson JL, Muhlestein JB, Crandall BG, et al.** Atrial fibrillation and CHADS2 risk factors are associated with highly sensitive C-reactive protein incrementally and independently. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009; 32(5):648-52.
46. **Moshage HJ, Roelofs HM, van Pelt JF, Hazenberg BP, van Leeuwen MA, Limburg PC, et al.** The effect of interleukin-1, interleukin-6 and its interrelationship on the synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in primary cultures of adult human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 1988; 155(1):112-7.
47. **Kuo HK, Yen CJ, Chang CH, Kuo CK, Chen JH, Sorond F.** Relation of C-reactive protein to stroke, cognitive disorders, and depression in the general population: systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2005; 4(6):371-80.
48. **Carnevale R, Pastori D, Peruzzi M, De Falco E, Chimenti I, Biondi-Zoccai G, et al.** Total adiponectin is inversely associated with platelet activation and CHA₂DS₂-VASc score in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Mediators Inflamm* 2014; 2014:908901. doi: 10.1155/2014/908901. Epub 2014 Feb 26.
49. **Choudhury A, Freestone B, Patel J, Lip GY.** Relationship of soluble CD40 ligand to vascular endothelial growth factor, angiopoietins, and tissue factor in atrial fibrillation: a link among platelet activation, angiogenesis, and thrombosis. *Chest* 2007; 132(6):1913-9.
50. **Hatzinikolaou-Kotsakou E, Kartasis Z, Tziakas D, Hotidis A, Stakos D, Tsatalas K, et al.** Atrial fibrillation and hypercoagulability: dependent on clinical factors or/and on genetic alterations? *J Thromb Thrombolysis* 2003; 16(3):155-61.
51. **Guo YH, Lip GY, Apostolakis S.** Inflammation in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(22):2263-2270.
52. **Conway DS, Pearce LA, Chin BS, Hart RG, Lip GY.** Prognostic Value of Plasma von Willebrand Factor and Soluble P-Selectin as Indices of Endothelial Damage and Platelet Activation in 994 Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation* 2003; 107(25):3141-3145.
53. **Kaur C, Ling EA.** Blood brain Barrier in hypoxic-ischemic conditions. *Curr Neurovasc Res* 2008; 5(1):71-81.
54. **Morley JE, Farr SA.** The role of amyloid-beta in the regulation of memory. *Biochem Pharmacol* 2014; 88(4):479-85.
55. **Sachdev PS, Chen X, Joscelyne A, Wen W, Brodaty H.** Amygdala in stroke/transient ischemic attack patients and its relationship to cognitive impairment and psychopathology: the Sydney strokes study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15(6):487-96.
56. **Stefansdottir H, Arnar DO, Aspelund T, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, Hjaltason H, et al.** Atrial Fibrillation is Associated With Reduced Brain Volume and Cognitive Function Independent of Cerebral Infarcts. *Stroke* 2013; 44(4):1020-5.
57. **Zito M, Muscari A, Marini E, Di Iorio A, Puddu GM, Abate G.** Silent lacunar infarcts in elderly patients with chronic non valvular atrial fibrillation. *Aging Clin Exp Res* 1996; 8(5):341-6.
58. **Barber M, Tait RC, Scott J, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ.** Dementia in subjects with atrial fibrillation: hemostatic function and the role of anticoagulation. *J Thromb Haemost* 2004; 2(11):1873-8.
59. **Wyse DG, Waldo AL, DiMarco JP, Domanski MJ, Rosenberg Y, Schron EB, et al.** A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1825-33.
60. **Chung MK, Shemanski L, Sherman DG, Greene HL, Hogan DB, Kellen JC, et al.** Functional status in rate- versus rhythm-control strategies for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46(10):1891-9.