

Capítulo 2

ENFERMO CARDÍACO Y NEUROLÓGICO

Introducción

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca (IC) en la población europea oscila entre el 0.4 y 2% [1], incrementando la incidencia con la edad. Además, hay pacientes con disfunción sistólica asintomáticos que constituyen aproximadamente un porcentaje similar a la de los pacientes sintomáticos. El pronóstico de estos enfermos es malo, con una mortalidad del 50% a los 4 años tras el diagnóstico, mientras que en casos de IC severa la mortalidad asciende al 50% durante el primer año [2,3].

En cuanto a las enfermedades cerebrovasculares, éstas representan la segunda causa de mortalidad en todo el mundo siendo la primera causa de discapacidad en los países occidentales y la primera causa de mortalidad en mujeres [4]. La prevalencia oscila entre el 4.8% y el 7% [5,6,7]. Al igual que en el caso de la IC, la incidencia aumenta con la edad, afectando a 10-30/100.000 personas en menores de 45 años e incrementándose hasta 875/100.000 personas en sujetos entre 65 y 84 años [5,8].

Aunque no existen registros de ambas entidades, la elevada prevalencia e incidencia de ambas en edades avanzadas de la vida, va a hacer que muchos pacientes que desarrollen un ictus tengan antecedentes de IC y que puedan presentar descompensaciones de la misma durante el ingreso por enfermedad cerebrovascular. Así mismo, en pacientes con IC cuya etiología subyacente pueda ser una fuente cardioembólica, el riesgo de ictus isquémico va a estar incrementado. Además, muchos de los factores de riesgo son comunes para los diferentes tipos de enfermedades cerebrovasculares y deterioro cognitivo así como para distintas etiologías de IC. Por este motivo, en este capítulo se va a valorar el manejo y tratamiento de los pacientes en los cuales puedan coexistir estas entidades, teniendo en cuenta tanto el tratamiento en la fase aguda como la prevención primaria y secundaria.

Problemas frecuentes en el manejo habitual

Se pueden dividir en dos grupos, las dificultades que se presentan en el diagnóstico y las dudas a nivel del tratamiento.

A nivel diagnóstico, la principal dificultad va a ser el poder realizar un correcto diagnóstico de la insuficiencia cardíaca en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular con importantes secuelas motoras o del lenguaje, en los cuales la disnea (síntoma característico de la insuficiencia cardíaca) puede pasar desapercibida hasta que su intensidad sea elevada. Además la infección respiratoria, secundaria en muchas ocasiones a broncoaspiración y principal causa de muerte de estos pacientes, puede dificultar el diagnóstico del origen de la disnea. Paralelamente, en pacientes con un ictus, la elevación de la tensión arterial que se produce de forma fisiológica durante la fase aguda del mismo, puede

ser un factor desencadenante de descompensación en pacientes con o sin insuficiencia cardíaca conocida. Por tanto, deberemos analizar las siguientes cuestiones:

- ¿Qué dificultades diagnósticas implica la aparición de insuficiencia cardíaca en un paciente con enfermedad cerebrovascular?
- ¿Qué pruebas nos pueden ser de utilidad para superar estas dificultades diagnósticas?

En cuanto al abordaje terapéutico de estos pacientes tendremos que tener en cuenta que en muchas ocasiones tanto la etiología de la insuficiencia cardíaca como de la enfermedad cerebrovascular pueden tener factores de riesgo comunes. Ante este hecho debemos valorar las necesidades de ambos órganos para realizar un manejo terapéutico adecuado de los mismos. Planteándonos cuestiones como las siguientes:

- ¿Hasta cuando deberemos reducir la tensión arterial en pacientes con insuficiencia cardíaca durante la fase aguda del ictus?
- ¿Qué fármacos deberemos utilizar para el control de la tensión arterial en la prevención secundaria de pacientes con ictus e insuficiencia cardíaca?
- ¿Condiciona la elección del tratamiento antihipertensivo la etiología del ictus?
- ¿Qué efectos tienen los tratamientos que bloquean el sistema renina angiotensina utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca sobre el ictus?
- ¿Qué dosis y a partir de que niveles de colesterol debemos usar las estatinas en pacientes con insuficiencia cardíaca e ictus? ¿Tiene importancia también la etiología del ictus en esta elección?

¿Qué dificultades diagnósticas implica la aparición de insuficiencia cardíaca en un paciente con enfermedad cerebrovascular?

Inicialmente debemos tener en cuenta que existe una débil relación entre los síntomas y la severidad de la disfunción cardíaca [9,10]. Además, los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca son particularmente difíciles de interpretar en el anciano y en otros grupos de sujetos como las mujeres, pacientes obesos y pacientes con ictus, dificultando especialmente el correcto y temprano diagnóstico de insuficiencia cardíaca por las particularidades que pueden presentar estos enfermos.

La clínica de la IC se caracteriza por la presencia de disnea, fatiga y/o edemas. No obstante, dichos síntomas y los hallazgos exploratorios son poco sensibles y específicos para llegar al verdadero diagnóstico. [11]. Además, en el paciente con ictus tanto los síntomas como los signos de IC pueden ser menos sensibles y específicos debido a las mayores dificultades diagnósticas secundarias a la limitación de la actividad física y de la expresión verbal en algunos pacientes con enfermedad cerebrovascular.

En pacientes que han presentado un ictus y presenten dificultades para la emisión del lenguaje o con secuelas motoras importantes, puede ser más difícil realizar el diagnóstico en fases leves o reagudizaciones de la enfermedad cardíaca porque el paciente no va a quejarse de dichos síntomas, por lo que es importante realizar una exploración cuidadosa en estos enfermos.

Tras la fase aguda de una enfermedad cerebrovascular debe tenerse mucho cuidado dado que una de las complicaciones más frecuentes es la infección respiratoria, que en muchas ocasiones es secundaria a broncoaspiración, pero la aparición de crepitantes o hipoventilación siempre debe plantear el diagnóstico diferencial con crepitantes por IC o hipoventilación secundaria a derrame pleural. Igualmente, no hay que olvidar que la presencia de sibilancias puede ser consecuencia de asma cardíaco.

Otro de los síntomas cardinales de la IC es la fatigabilidad que puede ser más difícil de valorar en pacientes en la fase aguda de un ictus isquémico o con secuelas motoras importantes porque tendrán la movilidad reducida y que en ocasiones pueden llegar a presentar atrofia muscular secundaria a la paresia. Además, en pacientes con ictus isquémico con IC esta fatigabilidad puede condicionar la rehabilitación. Así mismo, en pacientes con antecedentes de enfermedad cerebrovascular, los síntomas de bajo gasto se pueden presentar como síntomas neurológicos tales como alteraciones cognitivas y conductuales.

Finalmente la aparición de edemas en miembros inferiores es otra de las manifestaciones clínicas de la IC. En la fase aguda del ictus los edemas pueden ser por desnutrición así como por inmovilización de la extremidad parética, en tal caso, debe tenerse en cuenta siempre la bilateralidad de los edemas y valorar la aparición de otras manifestaciones de congestión sistémica como la ascitis, aumento de peso y/o sensación de pesadez epigástrica por distensión hepática. En este caso, el control de la congestión sistémica en estos enfermos puede suponer un reto diagnóstico dadas las dificultades para poder pesar a este tipo de pacientes (debe realizarse con grúa adaptada) así como las dificultades que pueden aparecer para valorar la diuresis que en múltiples ocasiones presentan de forma temporal alteración de la continencia urinaria, y por tanto, en ocasiones puede ser necesario el sondaje para poder calcular el balance hídrico.

Por lo tanto, hemos observado como las manifestaciones clínicas de la IC pueden ser difíciles de detectar en el contexto de la fase aguda del ictus. Por este motivo, en el siguiente apartado determinamos las guías de actuación diagnóstica ante la sospecha de un paciente con IC de novo o reagudizado en el contexto de un ictus.

¿Qué pruebas nos pueden ser de utilidad para superar estas dificultades diagnósticas?

En primer lugar es necesaria una historia clínica adecuada. Es fundamental la anamnesis, poniendo énfasis para identificar factores precipitantes o agravantes (Tabla 1), factores de riesgo cardiovascular o enfermedades cardíacas previas.

Algunos signos en la exploración física pueden ser útiles para valorar el estado de la perfusión periférica (palidez, frialdad y cianosis), coloración de mucosas (relacionada también con la perfusión como la cianosis, palidez... así como con la posibilidad de anemia que empeora el pronóstico tanto en pacientes con IC [12] como con ictus [13]), auscultación cardíaca (búsqueda de ritmicidad o no de los latidos (búsqueda de fibrilación auricular), de tercer o cuarto ruido, de soplo de insuficiencia o estenosis valvulares), auscultación pulmonar (búsqueda de crepitantes o semiología de derrame pleural), exploración abdominal (valoración de hepatomegalia y/o esplenomegalia) y edemas declives con fóvea.

Entre las exploraciones complementarias es fundamental la realización de una radiografía tórax donde se puede observar cardiomegalia, redistribución vascular, hipertensión pulmonar, edema intersticial, patrón alveolar bilateral, líneas B de Kerley, derrame pleural, etc... Además en el paciente con ictus con alto riesgo de broncoaspiración la radiografía realizada al ingreso servirá de control ante posibles descompensaciones respiratorias durante la hospitalización. Sin embargo, en la mayoría de pacientes solo vamos a tener la posibilidad de realizar una rx de tórax en decúbito, por lo que en ocasiones puede ser difícil valorar la presencia de hallazgos patológicos.

El ECG si es normal tiene muy poco valor predictivo para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. En pacientes con ictus valorar la presencia de fibrilación auricular como etiología embólica y valorar si esta condiciona inestabilidad hemodinámica (FVM). En ocasiones la fibrilación auricular será paroxística por lo que puede resultar interesante la realización de electrocardiogramas seriados (no sólo un registro al ingreso).

En el estudio analítico deberemos valorar un hemograma completo, ionograma, creatinina (se asocia a un peor pronóstico tanto en pacientes con IC [14] como con ictus [15] y determinan la necesidad de ajuste de dosis de tratamientos con eliminación renal), glucosa, enzimas hepáticas, gasometría.

Péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP) una concentración baja/normal en el paciente sin tratar indica que hay bajas posibilidades de que los síntomas sean debidos a insuficiencia cardíaca [16], sin embargo, se ha demostrado que el infarto cerebral puede causar incremento del BNP de forma independiente a la existencia de IC y que además esta elevación de las cifras de BNP se correlacionan bien con el volumen del infarto. Por tanto, el BNP pierde utilidad para el diagnóstico de IC en este grupo de pacientes, permitiendo, en caso de ser normal orientar el cuadro de una posible disnea hacia un origen respiratorio de la misma.

El ecocardiograma debe realizarse rutinariamente para el diagnóstico etiológico de la IC. En los pacientes con ictus está indicada su realización ante la sospecha de cardiopatía estructural potencialmente embolígena o ausencia de factores de riesgo o patología carotídea que puedan explicar la causa del ictus isquémico. La utilización del ecocardiograma transesofágico se reservará para

aquellos pacientes con mala ventana o cuando existan dudas razonables de endocarditis, foramen oval permeable con aneurisma, ateromatosis del cayado aórtico o cualquier otra cardiopatía que no se pueda valorar de forma adecuada mediante la ventana transtorácica.

Finalmente el Holter no tiene valor diagnóstico en la insuficiencia cardiaca crónica, salvo en la disfunción sistólica severa para descartar arritmias ventriculares, ante la sospecha de taquicardiomiopatía como origen de la disfunción ventricular o ante la sospecha de otras arritmias, mientras que en el caso del ictus estará indicado ante la sospecha de arritmias embolígenas.

¿Qué implicaciones tiene la coexistencia de las dos patologías en el abordaje terapéutico?

Tratamiento en la fase aguda del ictus

Tanto aquellos pacientes que han recibido tratamiento fibrinolítico como aquellos que no lo han recibido, el control de la TA, glucemia, temperatura y saturación de oxígeno se han mostrado fundamentales en el pronóstico de éstos pacientes. De las medidas terapéuticas:

- En pacientes con un infarto cerebral o AIT, si la TAS \geq 220 mmHg o TAD \geq 120 mmHg en dos medidas diferentes separadas de 15 minutos, se aplicará el tratamiento que se describe a continuación. Aquellos enfermos que reciban o hayan recibido tratamiento fibrinolítico, cuando están afectados de una hemorragia cerebral, y cuando existan situaciones especiales como disección de aorta, infarto agudo de miocardio, fallo cardíaco o renal y encefalopatía hipertensiva los límites de TA deben mantenerse por debajo de 185 mmHg de TAS y 105 mmHg TAD. Los fármacos indicados son:

- Labetalol ev: 10-20 mg en bolos lentos repetibles cada 5-10 minutos hasta un máximo de 300 mg/día. Si se necesita administrar más de 3 bolos de 10-20 mg la TA continúa sin ser controlada, puede iniciarse la siguiente pauta: labetalol 100 mg en 100 ml de suero fisiológico en 30 minutos cada 6-8 horas. Si no hay respuesta iniciar perfusión con nitroprusiato según se muestra a continuación. Sin embargo, en el caso de pacientes con IC descompensada su uso estará contraindicado por el potencial efecto inotrópico negativo con el consecuente empeoramiento de los síntomas. Así mismo habrá que valorar si el paciente se encuentra en tratamiento previo con betabloqueantes. También son contraindicaciones para su uso los trastornos de la conducción, bradicardia y el asma. En estos casos el tratamiento indicado es:
 - Enalapril ev: 1 mg en bolo, seguido de 1-5mg/6 horas según el valor de TA.
 - Urapidil ev: dosis inicial 10-50 mg en bolo, seguido de 9-30 mg/h ev (contraindicado en caso de estenosis aórtica).
 - Nitroprusiato sódico: iniciar 0.5 μ g/kg/min en infusión, aumentando 10 μ g/min cada 5 minutos en función del control tensional. Máximo de 10 μ g/kg/min.
 - Se desaconseja el uso de nifedipino (por riesgo de taquicardia refleja) o captopril sublingual (riesgo de inducir hipotensión brusca).
- Si existe una glucemia mayor de 150 mg/dl, con independencia que el paciente sea diabético o no, se iniciará tratamiento con insulina rápida a ritmo

de 6 horas según la pauta siguiente: <150 mg/dl 0 unidades, 151-200 mg/dl 2 unidades, 201-250 mg/dl 4 unidades, 251-300 mg/dl 6 unidades, 301-350mg/dl 8 unidades y >350 mg/dl 10 unidades de insulina rápida. Debemos tener en cuenta también que los pacientes en tratamiento con diuréticos por su IC pueden presentar mayor descompensación de las cifras de glucemia.

- Control de la temperatura que a parte de empeorar el pronóstico del ictus puede facilitar la descompensación de una IC. Si $T^{\circ} \geq 37.5^{\circ}\text{C}$ aplicar medidas físicas y/o paracetamol 1 gr en 100 ml de suero fisiológico en 15 minutos cada 6-8 horas. Estará contraindicado en niños menores de 15 años, enfermedad hepática previa (con o sin insuficiencia hepática), hepatitis viral aguda (con o sin alteración de los parámetros hepáticos), intolerancia hereditaria a la fructosa. Existen situaciones especiales en que la administración de paracetamol se deberá administrar con precaución:

- En casos de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 10 ml/min), el intervalo entre 2 tomas será como mínimo de 8 horas.
- En enolismo crónico la dosis máxima será de 2 g/día.
- En pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, existe reacción cruzada con paracetamol en un 5% de los pacientes.

Como alternativa al tratamiento con paracetamol se puede administrar metamizol 2 g en 100 ml suero fisiológico a pasar en 15 minutos cada 8 horas; excepto en casos de granulocitopenia (<2000 leucos/mm³), trombocitopenia (<100000 plaquetas/mm³) o hipersensibilidad a salicilatos y otros AINES.

En caso que la $T^{\circ} \geq 38^{\circ}\text{C}$ deberá realizarse Rx tórax, hemocultivos (2 extracciones), sedimento orina y urocultivo; descartando como causa de fiebre tromboflebitis profunda o flebitis en la vía actual. Iniciar tratamiento antibiótico empírico según sospecha clínica o amoxicilina-clavulánico 2 g/8 horas/ev si no hay foco evidente.

- Saturación de oxígeno. Debe mantenerse una saturación > 92%. En caso contrario administrar oxigenoterapia en función de los requerimientos necesarios para obtener niveles óptimos de saturación.

- Se administrará heparina de bajo peso molecular a dosis profiláctica, excepto si existe una orden médica diferente. En caso que el paciente haya recibido tratamiento fibrinolítico retrasar el tratamiento con heparina hasta descartar la existencia de sangrado postfibrinólisis a las 24 horas de la infusión mediante control con Tc cerebral.

- La administración de omeprazol está justificada en pacientes con infartos completos de ACM y cuando exista disminución del nivel de conciencia para evitar lesiones gástricas por estrés. Se administrará omeprazol 40 mg ev/día. La prescripción rutinaria de omeprazol en pacientes tratados con aspirina no está indicada.

- Se solicitará valoración por parte de nutrición y evaluación de la deglución.

- Se solicitará analítica con carácter ordinario, y la evaluación por el equipo de rehabilitación y servicios sociales si es necesario.

Especialmente importante será detectar una IC no diagnosticada en un paciente con ictus a la hora de planear el tratamiento rehabilitador aunque habrá que tener en cuenta el grado de limitación del paciente secundario a la presencia de IC, ya que la realización de ejercicio físico en determinadas fases

de la reagudización puede estar contraindicada. En lo que respecta a la rehabilitación y en sentido inverso también hay que tener en cuenta, en el paciente con IC que el ejercicio físico más adecuado es aquel de carácter isotónico que en muchas ocasiones no podrá ser llevado a cabo en el paciente con limitación física por los déficits motores.

Por el momento, no existen fármacos neuroprotectores con eficacia clínica definitivamente demostrada en estudios controlados, por lo que su administración se limita a ensayos terapéuticos en los que se aplicará el protocolo correspondiente.

Prevención secundaria del ictus isquémico

Una vez establecido el ictus isquémico y superada la fase hiperaguda deberemos iniciar la prevención secundaria para evitar nuevos eventos cerebrovasculares. Evidentemente, la prevención dependerá de la causa etiológica que ocasione el ictus y de los factores de riesgo cardiovascular que presente el paciente, que en muchas ocasiones también serán comunes con los factores de riesgo de IC por lo que deberemos intentar adaptar de forma racional el tratamiento en función de la patología adyacente que presente el paciente. Por este motivo, en el siguiente apartado enumeramos las distintas opciones terapéuticas en función de la etiología responsable y de las indicaciones en caso de existencia de IC asociada.

Tratamiento antiagregante y anticoagulante

En el paciente con IC en ritmo sinusal no hay indicación de antiagregación [17] ni anticoagulación por la IC en sí misma (aunque en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda importante la anticoagulación puede estar indicada dado el alto riesgo tromboembólico en función de los resultados del ensayo aleatorizado WATCH) [18]. No obstante ciertas situaciones deben ser tenidas en cuenta como veremos a continuación a pesar que no existen datos en la literatura que permitan establecer criterios claros de cómo modificar el tratamiento antiagregante para mejorar la prevención secundaria en este grupo de pacientes. Sin embargo, existen prácticas clínicas comunes que de forma empírica son utilizados por la mayor parte de unidades de ictus. En todo caso, las opciones terapéuticas siempre vendrán determinadas por la etiología del ictus.

- **Ictus aterotrombótico:** Pacientes con un ictus no cardioembólico o AIT, el tratamiento antiagregante esta recomendado para reducir el riesgo de recurrencias del ictus y otros eventos cardiovasculares. Entre las opciones que disponemos podemos utilizar aspirina (50-325 mg/día), la combinación de aspirina con dipiridamol, y clopidogrel, siendo todas ellas aceptables para iniciar el tratamiento. La combinación de aspirina con dipiridamol de liberación prolongada (de la cual no disponemos en España) es superior a aspirina sola mientras que la adición de aspirina a clopidogrel incrementa el riesgo de hemorragia y no está recomendado de forma rutinaria para pacientes con ictus isquémico o AIT. Clopidogrel quizás sea considerado superior a aspirina solo en base a estudios de comparación directa.

Insuficientes datos están disponibles para hacer recomendaciones basadas en evidencia para elegir entre las distintas opciones antiagregantes diferentes a aspirina. La selección de un agente antiagregante debería ser individualizada basada en los perfiles de factores de riesgo, tolerancia y otras características clínicas.

Así, en aquellos pacientes alérgicos a aspirina, el clopidogrel está indicado.

Para aquellos pacientes que presentan un ictus isquémico mientras están en tratamiento con aspirina como puede ser el caso de pacientes con IC y antecedentes de arteriopatía coronaria, no hay evidencias que incrementar la dosis de aspirina de 100 a 300 mg proporcione un beneficio adicional a pesar que es una práctica clínica habitual. Aunque los agentes antiagregantes alternativos son a menudo considerados en pacientes con ictus no cardioembólico, no hay estudios que demuestren la eficacia de un agente único aporte ningún beneficio. A este respecto, posiblemente un subgrupo de pacientes con tratamiento previo con aspirina que no pueda ser substituida por la presencia de antecedentes de cardiopatía isquémica o arteriopatía periférica, la combinación de aspirina 100 mg con clopidogrel podría ser una opción adecuada a pesar que no disponemos de estudios que la refrenden. En todo caso, esta opción deberá individualizarse en cada paciente dado que ha demostrado un incremento del riesgo de sangrado.

En pacientes portadores de STENT coronario e IC que sufran un ictus isquémico el tipo de antiagregación estará en relación a las guías de práctica clínica para los pacientes con STENT coronario.

En todos los pacientes con un ictus aterotrombótico es fundamental realizar el estudio sonográfico para evaluar la existencia de estenosis intra y/o extracraneales. En función del grado y localización de estenosis encontramos las siguientes recomendaciones:

1. ENFERMEDAD CAROTIDEA EXTRACRANEAL

- Para pacientes con reciente AIT o ictus isquémico en los últimos 6 meses y estenosis carotídea severa (70-99%), endarterectomía carotídea es recomendada cuando la morbimortalidad del cirujano es inferior al 6%. Para pacientes con AIT o ictus isquémico y estenosis carotídea ipsilateral (50-69%), la endarterectomía carotídea está indicada en pacientes en función de la edad, sexo, comorbilidad y severidad inicial de los síntomas. Cuando la endarterectomía carotídea está indicada, se recomienda un retraso en la cirugía de 2 semanas.

- Cuando el grado de estenosis es inferior al 50% no hay indicación de endarterectomía carotídea.

- Entre los pacientes con una estenosis severa (>70%) en aquellos en que la estenosis es difícil para acceder quirúrgicamente, la comorbilidad incrementa el riesgo de la cirugía o cuando existen otras circunstancias específicas como estenosis secundaria a radiación o reestenosis después de una angioplastia carotídea, la angioplastia carotídea no es inferior a la endarterectomía y puede ser considerada. Por tanto, en aquellos pacientes con IC cardíaca compensada en que el riesgo quirúrgico sea aceptable la endarterectomía carotídea seguirá siendo de primera elección. Sólo en aquellos casos en que la situación funcional del paciente lo contraindique se realizará angioplastia.

- En pacientes con oclusión carotídea sintomática, la intervención quirúrgica no está indicada.
- En pacientes asintomáticos la endarterectomía debe ser considerada cuando haya una estenosis entre 60-99%, cuando sea realizada por un cirujano con una morbi-mortalidad inferior al 3%. Es necesario una cuidadosa selección de los pacientes en función de la comorbilidad, esperanza de vida, preferencias del paciente y otros factores individuales.

2. ENFERMEDAD INTRACRANEAL

La utilidad de la terapia endovascular (angioplastia y/o stent) es incierta para pacientes con estenosis intracraneal hemodinámicamente significativa que hayan tenido síntomas a pesar de tratamiento médico adecuado (antiagregantes, estatinas y control de otros factores de riesgo cardiovascular) y es considerado estar en investigación.

- **Ictus progresivo o en evolución:** No hay evidencia que apoye el beneficio del uso de anticoagulación, pero de forma empírica suele ser una práctica clínica habitualmente aceptada, tras descartar otras causas responsables del empeoramiento neurológico como la transformación hemorrágica, aparición de edema cerebral, hipertensión intracraneal u otras complicaciones médicas como hipoperfusión sistémica, hipoxia, infección, alteraciones metabólicas... y asumiendo que el deterioro se debe a progresión de la trombosis y/o propagación del coágulo.

Estará contraindicada la anticoagulación en casos de: historia previa de hemorragia cerebral, historia previa de hemorragia subaracnoidea o aneurisma intacto, úlcus activo, HTA no controlable, retinopatía hemorrágica, diátesis hemorrágicas, neuropatía severa, endocarditis bacteriana, pericarditis, punción lumbar reciente, cirugía reciente del SNC. En presencia de una IC compensada o no, no se modifican las guías de actuación establecidas.

- En aquellos pacientes con **ictus cardioembólico** e insuficiencia cardíaca se recomienda anticoagulación con heparina sódica según las guías de ictus cardioembólico independientemente que el paciente presente IC o no.

En casos particulares como pacientes con ictus isquémico causado por un IAM en los que se identifica un trombo mural en ventrículo izquierdo por ecocardiograma u otras técnicas de imagen cardíaca, la anticoagulación oral es razonable manteniendo un INR entre 2-3 al menos durante 3 meses y un máximo de 1 año. El tratamiento con aspirina debe ser administrado conjuntamente con la anticoagulación oral en caso que sea necesario en el contexto de un síndrome coronario agudo.

Aquellos pacientes con ictus isquémico o AIT quienes tienen una miocardiopatía dilatada, tanto la anticoagulación oral (INR 2-3) o el tratamiento antiagregante puede ser considerado para la prevención de eventos recurrentes.

Es controvertido el momento más oportuno de iniciar la anticoagulación, pues su inicio precoz incrementa el riesgo de transformación hemorrágica, sobre todo en caso de HTA mal controlada, déficit neurológico grave, infartos de gran

tamaño y edad avanzada. Como regla general es preferible iniciar la anticoagulación a las 24-48 horas, salvo en los casos mencionados anteriormente en que se puede retrasar el inicio del tratamiento anticoagulante entre el 3-5 día.

- **Ictus de causa no habitual:** El tratamiento dependerá de la causa específica que haya ocasionado el ictus independientemente que el paciente presente IC o no.

Manejo en la prevención secundaria de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes con IC e ictus.

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable más importante. El tratamiento antihipertensivo es recomendado tanto para la prevención de ictus recurrentes como para la prevención de otros eventos vasculares en personas que hayan tenido un ictus isquémico o un AIT una vez pasada la fase hiperaguda del ictus tanto en personas con y sin historia de hipertensión, esta recomendación debería ser considerada para todos los pacientes con ictus isquémico o AIT. No existe una cifra de TA establecida por lo que debería ser individualizada para cada paciente pero el beneficio se ha establecido con una reducción aproximada de 10 mmHg de TAS y 5 mmHg la TAD, y las cifras de TA normal han sido definidas como <120/80 mmHg. Especial precaución debe considerarse en pacientes con estenosis carotídea sintomática en que se deberán evitar reducciones súbitas de TA que puedan reducir el flujo cerebral, intentando mantener cifras alrededor de 140/90 mmHg.

Diversas modificaciones del estilo de vida se han asociado con reducciones de la TA y deberían ser incluidas como parte del tratamiento antihipertensivo. El tratamiento farmacológico óptimo permanece incierto; sin embargo, los datos disponibles apoyan a la combinación de diuréticos y un IECA (indapamida con perindopril) [19]. Sin embargo, no es eficaz la asociación de diuréticos con betabloqueantes o el uso de IECAS solos en estudios que únicamente incluyen pacientes con ictus previos. Posteriormente se ha demostrado que el eprosartán disminuye los eventos cardio y cerebrovasculares en pacientes con ictus previo con mayor proporción que nitrendipino [20].

En pacientes con IC y disfunción sistólica de ventrículo izquierdo el tratamiento incluye la toma de un IECA en todos los casos salvo contraindicación o intolerancia, un betabloqueante en el caso de pacientes sintomáticos o post-infarto agudo de miocardio y en estadios avanzados de un antialdosterónico asociando o no un diurético. Cuando nos encontramos un paciente con un ictus y que presenta conjuntamente IC consideramos que el IECA de elección es ramipril 10 mg/24 horas en base a los hallazgos del estudio HOPE [21]. Aunque la asociación de perindopril con indapamida es la única que ha demostrado eficacia en el grupo específico de pacientes con ictus, no disponemos de datos que permitan avalar la utilización de perindopril en el tratamiento de la IC [19]. No existen estudios en cuanto a prevención secundaria con otros IECAS como lisinopril, trandolapril, captopril o enalapril que permitan establecer evidencias de su uso en la prevención secundaria del ictus isquémico.

En cuanto a la utilización de ARA-II en la prevención secundaria de ictus, a pesar de la eficacia de eprosartán comparado con nitrendipino en el estudio MOSES [20], existen dudas sobre la utilidad de los ARA-II por lo que igual que en el caso de la insuficiencia cardíaca éstos solo se utilizarán cuando exista intolerancia a los IECAS o falta de eficacia a pesar del tratamiento con estos. En este último supuesto, en base a los estudios CHARM añadido [22] y el estudio RALES [23], existen dudas a cerca de si es mejor asociar un ARA-II o un antialdosterónico cuando exista de respuesta al tratamiento de la IC con IECAS y betabloqueantes.

Si debemos utilizar un ARA-II no existen estudios que nos permitan definir un ARA-II que obtenga beneficios en las dos entidades patológicas por lo que dejamos a consideración del clínico la utilización de uno (eprosartán) u otros (losartán, valsartán, candesartan) en función de la patología que el clínico considere que influye más en el pronóstico del paciente.

Los betabloqueantes no han demostrado aportar beneficio en la prevención secundaria del ictus isquémico [24], pero tampoco han demostrado empeorar el pronóstico, por lo que su administración se basará en función de las indicaciones en los pacientes con IC aislada.

En pacientes en clases funcionales avanzadas (III-IV de la NYHA) independientemente de la etiología *con disfunción sistólica* pese al tratamiento con IECA o BBK se considerará la adición de Espironolactona en dosis de 25-50 mg/24 horas [25]. En la actualidad no hay indicación en estadios de IC menos grave. En los pacientes con FEVI<40% post-IAM y síntomas de IC o presencia de DM se considerará la adición de Eplerenona al tratamiento con IECA o ARA-II y BBK [25]. El tratamiento se iniciará con 25 mg/24 horas y se aumentará al mes a 50 mg/24 horas.

En el caso de mejorar tras tratamiento con Espironolactona no hay acuerdo si se debe mantener de forma indefinida o como mínimo durante un periodo de dos años.

Si se requiere la utilización de diuréticos, hay que tener en cuenta que estos pueden ocasionar alteraciones visuales y desorientación que pueden plantear dudas sobre una posible progresión o recurrencia de un nuevo ictus por lo que se deberán administrar a dosis más bajas de lo habitual.

Para la prevención primaria del ictus en pacientes con insuficiencia cardíaca consideramos que el tratamiento de elección para el control de la tensión arterial es el ramipril tal como se ha mencionado en la prevención secundaria. Sin embargo, en cuanto a la prevención primaria también podrían utilizarse otros IECAS como el trandolapril en pacientes con antecedentes con cardiopatía isquémica estable [26], mientras que otros como el lisinopril estarían contraindicados según los hallazgos del estudio ALLHAT [27].

Diabetes Mellitus

La American Diabetes Association (ADA) recomienda que todos los pacientes con DM e hipertensión debieran ser tratados con una combinación que incluya un IECA o un ARA II. Algunos estudios han demostrado un exceso de eventos cardíacos en pacientes tratados con antagonistas del calcio comparado con los IECAS [28,29]. Sin embargo, se considera más importante conseguir cifras de tensión arterial por debajo de 130/80 bien controladas que el agente farmacológico que se utilice por lo que la ADA considera que se pueden utilizar

los antagonistas del calcio cuando se requiera politerapia para controlar la tensión arterial. Sin embargo, como mencionábamos en el caso del control de HTA, recomendamos la utilización de ramipril 10mg/24 horas de acuerdo al estudio HOPE en pacientes con IC e ictus [21]. Como mencionábamos anteriormente, en caso de la necesidad de utilizar un ARA-II escogeremos eprosartán o bien valsartán, candesartán o losartán en función que el médico responsable considere más indicado en relación a que el pronóstico del paciente esté más influenciado por la enfermedad cerebrovascular o por la IC. En cuanto al control de las glucemias, se ha demostrado que reduce las complicaciones microvasculares (neuropatía, retinopatía y neuropatía periférica) [30], mientras que la eficacia en el control de las complicaciones macrovasculares es más limitado.

Hipercolesterolemia

La hipercolesterolemia e hiperlipidemia no son factores de riesgo para las enfermedades cerebrovasculares a diferencia de lo que ocurre en las enfermedades cardíacas. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento con estatinas reduce el riesgo de enfermedad cerebrovascular de un modo superior al que sería de esperar por el mero hecho de la reducción de las cifras de colesterol lo que ha llevado a aprobar la utilización de simvastatina y pravastatina para la prevención primaria del ictus [31]. En pacientes con IC el uso de estatinas parece mostrar un beneficio tanto cuando la etiología es isquémica como en las IC no isquémicas [32]. Por tanto, en estos pacientes deberemos conseguir cifras de LDL por debajo de 100 mg/dl y por debajo de 70 mg/dl para aquellos sujetos de muy alto riesgo con múltiples factores de riesgo y sobretodo en diabéticos. En los pacientes que ya han sufrido un ictus isquémico o AIT de origen arterioesclerótico pero sin indicación previa para el tratamiento con estatinas (cifras de colesterol normal, no comorbilidad coronaria o sin evidencia de arterioesclerosis) son candidatos al tratamiento con atorvastatina 80 mg/24 horas para reducir el riesgo de eventos vasculares cuando las cifras de colesterol LDL > 100 mg/dl [33].

Otras medidas

En pacientes con ictus o AIT e IC debe recomendarse abandonar el tabaquismo y el hábito enólico en caso que este sea severo pudiéndose considerar un consumo moderado de alcohol consistente en 2 vasos de vino al día en hombres y 1 en mujeres no embarazadas. En caso que exista obesidad debe recomendarse mantener unos niveles de IMC entre 18.5 y 24.9 Kg/m². Finalmente, aquellos pacientes que sean capaces de realizar actividad física, al menos 30 minutos de ejercicio físico de intensidad moderada cada día debe ser considerado para reducir los factores de riesgo y las comorbilidades que incrementan el riesgo de recurrencia del ictus. Sin embargo, debemos recordar que cualquier programa de rehabilitación debe adaptarse también al grado y tipo de cardiopatía.

Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En aquellos pacientes con deterioro cognitivo que presenten antecedentes de insuficiencia cardíaca encontraremos problemas en cuanto al correcto manejo de estos pacientes para que los fármacos no interfieran en la función cognitiva y contrariamente que las medicaciones para mejorar el deterioro cognitivo no empeoren la insuficiencia cardíaca. Entre las cuestiones que nos podemos plantear encontramos:

- ¿Hasta donde es conveniente disminuir la presión arterial en los pacientes cardiopatas con deterioro cognitivo?
- ¿Qué repercusiones puede tener la hipotensión o la variabilidad de la presión en la evolución de la demencia?
- ¿Cómo afecta a la evolución del deterioro cognitivo los tratamientos que habitualmente utilizamos para la insuficiencia cardiaca?
- ¿Puede la galantamina por su efecto bradicardizante interferir con medicaciones que utilizamos en la insuficiencia cardiaca como la digoxina o betabloqueantes? ¿Qué precauciones tendríamos que seguir en estos casos? ¿Esta contraindicada la galantamina en insuficiencia cardiaca de clase funcional III-IV de la NYHA?
- El donezepilo puede provocar hipotensión o empeorar trastornos de conducción cardiaca previos ¿hasta que punto esto puede condicionar su indicación en pacientes con insuficiencia cardiaca?
- Los betabloqueantes pueden empeorar el deterioro cognitivo pero..¿Los cardioselectivos tambien? ¿Y los bloqueantes alfa-beta (neivolol y carvedilol)?

La hipertensión arterial es un factor de riesgo tanto para la demencia vascular como para la Enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, existe una ambivalencia entre el riesgo que suponen las cifras elevadas de tensión arterial y el efecto nocivo sobre la función cognitiva que puede suponer una tendencia a la hipotensión.

En estudios transversales se observa una relación inversa entre las cifras de tensión arterial y la prevalencia de demencia, mientras que en estudios longitudinales los datos son más confusos [34]. Parece que la arterioesclerosis resultante de una hipertensión prolongada y la hipoperfusión cerebral secundaria a la severa arterioesclerosis y la reducción de la tensión arterial quizás sean las principales líneas biológicas que expliquen el empeoramiento del deterioro cognitivo en las fases avanzadas de la vida. Sin embargo, y a pesar de estos aspectos teóricos, no existen cifras tensionales de consenso que determinen hasta cuanto hay que reducir las cifras de hipertensión arterial en éstos grupos de pacientes.

Existen diversos estudios que intentan valorar la eficacia de distintos tratamientos antihipertensivos. El estudio Syst-Eur encontró que el tratamiento activo con nitrendipino, enalapril y/o hidroclorotiazida redujo el riesgo de

demencia hasta un 50% comparado con placebo. El estudio PROGRESS mostró que el tratamiento activo con perindopril e indapamida se asoció con un riesgo reducido de deterioro cognitivo comparado con placebo. En cambio, el estudio SCOPE (candesartan o hidroclortiazida vs placebo) y el estudio SHEP (clortalidona, atenolol o reserpina vs placebo) no mostraron diferencias significativas entre los sujetos con tratamiento activo y placebo en la incidencia de demencia. Algunos investigadores han propuesto que ciertas clases de antihipertensivos como los IECA, ARA-II, diuréticos y antagonistas del calcio, quizá ofrecen beneficio en reducir el riesgo de demencia a parte de su efecto antihipertensivo. Sin embargo, estudios prospectivos comparando diferentes antihipertensivos son necesarios para determinar si unos ofrecen mayores beneficios que otros [35].

No obstante, si que queda claro que muchos de los fármacos utilizados en la insuficiencia cardíaca como IECAS, diuréticos tiazídicos, ARA-II, o bisoprolol, tienen mínimos efectos sobre la cognición [36,37] por lo que deberían seguir utilizándose en función de sus indicaciones para la insuficiencia cardíaca.

Así, los betabloqueantes cardioselectivos tienen mínimos efectos sobre la función cognitiva que no deberían limitar su uso en este grupo de pacientes. En cuanto a los efectos de carvedilol y navedilol no interfieren en la función cognitiva e incluso carvedilol a nivel experimental ha demostrado mejorar el deterioro cognitivo inducido por colchicina en ratones [38]. Sin embargo, ambos fármacos pueden causar trastornos del sueño o síncope, efectos secundarios también descritos con donepezilo por lo que se deberá valorar la utilización de otros inhibidores de la acetilcolinesterasa como galantamina que tiende a mejorar el sueño de los pacientes o utilizar memantina si el estadio del deterioro cognitivo del paciente lo hace indicado.

Los **inhibidores de la acetilcolinesterasa** son los fármacos de primera elección para el tratamiento de las formas leves y moderadas de demencia. Estos fármacos, por su efecto colinérgico presentan efectos sobre el sistema cardiovascular. En el caso de galantamina la tasa de mortalidad en el grupo placebo fue del 0.3% mientras que alcanzó el 1.4% en los pacientes tratados. Más de la mitad de las causas de muerte fueron de origen vascular (infarto de miocardio, ictus y muerte súbita). Es por este motivo por el que se debe tener precaución con galantamina cuando se administre a pacientes con enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, los que hayan sufrido recientemente un infarto de miocardio o en pacientes en los que se diagnostique fibrilación auricular, bloqueo cardíaco de segundo grado o mayor, angina de pecho inestable, o insuficiencia cardíaca congestiva, especialmente grupo NYHA III-IV.

En el caso concreto de galantamina se han descrito de forma poco frecuente arritmias auriculares, IAM y palpitaciones, mientras que bradicardia grave y bloqueo auriculoventricular son muy raros. Asimismo que en el caso de donepezilo se han notificado casos de síncope, bradicardia, así como casos poco frecuentes de bloqueo sinoauricular, auriculoventricular y convulsiones.

Como efecto de grupo, todos los inhibidores de la acetilcolinesterasa por su acción colinomimética deberían evitarse en pacientes con síndrome del seno enfermo u otras alteraciones de la conducción cardíaca supraventricular o controlar de forma estrecha cuando se utilizan concomitantemente fármacos que reducen significativamente la frecuencia cardíaca, como digoxina y

betabloqueantes con los cuales no hay interacciones farmacocinéticas pero si farmacodinámicas.

En cuanto a la otra familia de fármacos que se disponen en la actualidad para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer como es la **memantina**, existen pocos datos que muestren que tenga efectos sobre el sistema de conducción aunque se han descrito algunos casos de bradicardia leve. Desconocemos si puede interferir en la evolución de la insuficiencia cardíaca porque en los ensayos clínicos se excluyó a los pacientes con historia de infarto de miocardio reciente, enfermedad cardíaca congestiva III-IV e hipertensión no controlada, por lo que no disponemos de datos suficientes y se recomienda la estrecha supervisión de los pacientes con estas características.

Puntos Clave

- Importancia de una exploración física cuidadosa dado que los síntomas y signos pueden ser difíciles de constatar en fases iniciales.
- La interpretación de las exploraciones complementarias puede ser difícil por la coexistencia de ambas entidades.
- El BNP, dada su posible elevación en caso de ictus, solo aportará información diagnóstica en caso de ser negativo.

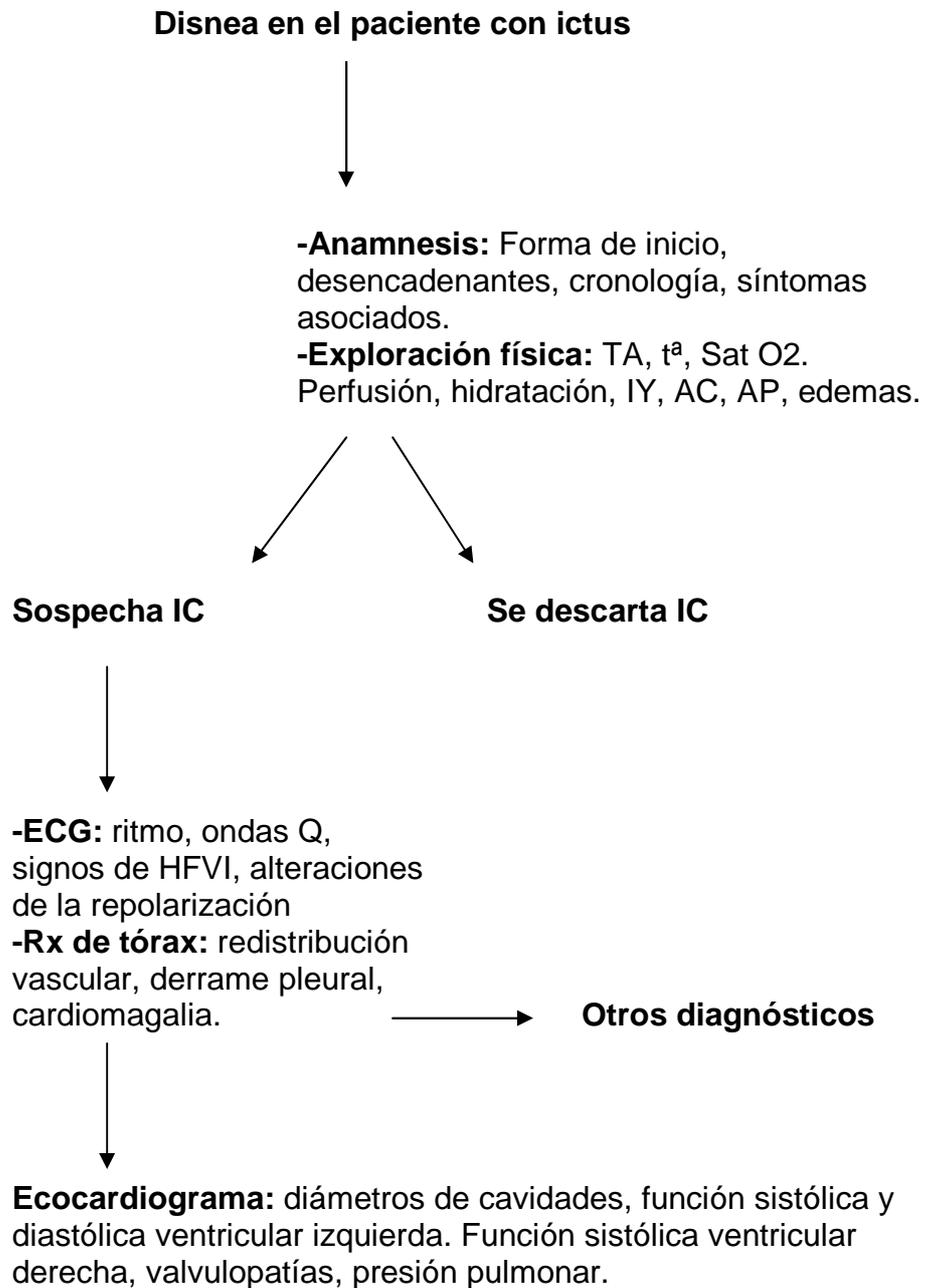
Reglas de oro del tratamiento

- La doble antiagregación está contraindicada excepto en subgrupos específicos de pacientes donde podría plantearse tras valorar riesgo-beneficio.
- Utilizar inhibidores del sistema renina-angiotensina para el control antihipertensivo de los pacientes con ictus e insuficiencia cardíaca, concretamente ramipril.
- Solo utilizar ARA-II en aquellos pacientes en que los IECA estén contraindicados.
- Podemos utilizar betabloqueantes cardioselectivos en pacientes con deterioro cognitivo.
- Evitar la utilización de galantamina en pacientes con insuficiencia cardíaca en estadios III-IV de la NYHA.
- La utilización de carvedilol y neivolol son seguros en pacientes con deterioro cognitivo e insuficiencia cardíaca.

Tabla 1.

Factores precipitantes o agravantes
- Incumplimiento terapéutico: <ul style="list-style-type: none"> o dieta: sobrecarga hídrica o de sodio. o fármacos: abandono de tratamiento, interacciones medicamentosas o efecto deletéreo de los mismos (retención hídrica por corticoides, AINES...).
- Fármacos cardiodepresores (betabloqueantes, antiarrítmicos, calcioantagonistas).
- Tóxicos (alcohol, cocaína), fármacos antineoplásicos (antineoplásicos, antraciclinas)
- Aumento de las demandas metabólicas (anemia, fiebre, infecciones, ejercicio físico, hipertiroidismo, embarazo, estrés, obesidad).
- Embolismo pulmonar.
- Síndrome coronario agudo.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Endocarditis infecciosa, miocarditis.
- Enfermedades intercurrentes (insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal).
- Arritmias intercurrentes (caída en fibrilación auricular...)

Propuesta de algoritmo de abordaje de la disnea en el paciente con ictus



Bibliografía

1. Mosterd A., Hoes AW., de Bruyne MC., Deckers JW., Linker DT., Hofman A., Grobbee DE. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population. *Eur Heart J.* 1999;20:447-55.
2. McMurray J., McDonagh T., Morrison CE., Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J.* 1993;14:1158-62.
3. Cleland JG., Gemmell I., Khand A., Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving? *Eur J Heart Failure.* 1999;1:229-41.
4. WHO. The World Health Report 2002. Disponible en [URL:<http://www.who.int/whr/2002/en/>](http://www.who.int/whr/2002/en/).
5. Feigin VL., Lawes CMM., Bennett DA., Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurology.* 2003;2:43-53.
6. Bermejo F., Vega S., Morales JM., Díaz J., López L., Parra D., Colmenarejo C., Gabriel R. Prevalence of stroke in two samples (rural and urban) of old people in Spain. A pilot door-to-door study carried out by professionals. *Neurologia.* 1997;12:157-61.
7. Boix R., del Barrio JL., Reñé R., Manubens JM., Lobo A., Gascón J., Arce A., Díaz-Guzmán J., Bergareche A., Bermejo-Pareja F., Pedro-Cuesta J. Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys. *BMC Neurology.* 2006;6:1-15.
8. Di Carlo A., Launer LJ., Breteler MMB., Fratiglioni L., Lobo A., Martínez-Lage J. Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurology.* 2000;54(Suppl 5):S28-S33.
9. Cleland JG., Khand A., Clark A. The heart failure survey programme. A survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J.* 2003;24:442-63.
10. Marantz PR TJW-SSS., Budner N., Lense L., Wachspress J. The relationship between left ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation.* 1988;77:607-12.
11. Cowie MR., Mosterd A., Wood D., Deckers JW., Poole-Wilson PA., Sutton GC., Grobbee DE. The epidemiology of heart failure. *Eur Heart J.* 1997;18:208-25.

12. Feker GM., Gattis WA., Leimberger JD., Adams KF., Cuffe MS., Gheorghiade M., O'Connor M. Usefulness of anemia as a predictor of death and rehospitalization in patients with decompensated heart failure. *Am J Cardiol.* 2003;92(5): 625-8.
13. Nybo M., Kristensen SR., Mickley H., Jensen JK. The influence of anaemia on stroke prognosis and its relation to N-terminal pro-brain natriuretic peptide. *Eur J Neurol* 2007;14(5):477-82.
14. O'Meara E., Murphy C., McMurray JJ. Anemia and heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2004 Dec;1(4):176-82.
15. MacWalter R., Wong S., Wong K., Stewart G., Fraser C., Fraser H., Ersoy Y., Ogston S., Chen R. Does renal dysfunction predict mortality after acute stroke? *Stroke* 2002;33:1630-5.
16. Godkar D., Bachu K., Dave B., Niranjana S., Khanna A. B-type natriuretic peptide (BNP) and proBNP: role of emerging markers to guide therapy and determine prognosis in cardiovascular disorders. *Am J Ther* 2008;15(2):150-6.
17. Lip GYH., Cheng I. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm (review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. 2008;1:1-14.
18. Lip GYH., Gibas CR. Anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. *Q J Med.* 2002;95:451-9.
19. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet.* 2001;358:1033–1041.
20. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W, Dominiak P, Diener HC; MOSES Study Group. Morbidity and mortality after stroke, Eprosartan compared with Nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke.* 2005;36:1218 –1224.
21. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *New Engl J Med* 2000;342(23):145-53.
22. Weir RA, McMurray JJ, Poo M, Solomon SD, Olofsson B, Granger CB, Yusuf S, Michelson EL, Swedberg K, Pfeffer MA; CHARM Investigators. Efficacy and tolerability of adding an angiotensin receptor blocker in patients with heart failure already receiving an angiotensin-converting inhibitor plus aldosterone antagonist, with or without a beta blocker. Findings from the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction

- in Mortality and morbidity (CHARM)-Added trial. *Eur J Heart Fail.* 2008 Feb;10(2):157-63.
23. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol.* 1996 Oct 15;78(8):902-7.
 24. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:2741–48.
 25. Pitt B., Zannad F., Remme WJ., Cody R., Castaigne A., Perez A., Palensky J., Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
 26. Coca A., Messerli F., Benetos A., Zhou Q., Champion A., Cooper-DeHoff RM., Pepine CJ. Predicting stroke risk in hypertensive patients with coronary artery disease. *Stroke* 2008;39:343-8.
 27. Salvetti A., Ghiadoni L. Guidelines for antihypertensive treatment: an update after ALLHAT study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:S51-54.
 28. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21:597-603.
 29. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338:645-52.
 30. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels: the Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med.* 1998;339:1349-57.
 31. Pandey DK, Gorelick PB. Expanding indications for statins in cerebral ischemia: a quantitative study. *Arch Neurol.* 2005;62:67–72.
 32. Horwich TB., McLellan WR., Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(4):642-8.
 33. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med* 2006;355(6):549-59.

- 34.** Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol* 2005;4(8):487-99.
- 35.** Poon IO. Effects of antihypertensive drug treatment on the risk of dementia and cognitive impairment. *Pharmacotherapy* 2008;28(3):366-75
- 36.** Gray SL., Lai KV., Larson EB. Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999;21(2):101-22.
- 37.** McGuinness B., Todd S., Passmore P., Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD004034.
- 38.** Kuma A., Droga S. Neuroprotective effect of carvedilol, an adrenergic antagonist against colchicines induced cognitive impairment and oxidative damage in rat. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. Epub Ahead.