

Puesta al día: Enfermedades sistémicas y corazón (III)

Neurología y cardiología: puntos de contacto

Larry B. Goldstein^{a,b,*} y Nada El Hussein^a

^a Division of Neurology, Department of Medicine, Duke Stroke Center, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos

^b Durham VA Medical Center, Durham, North Carolina, Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 15 de marzo de 2011

Palabras clave:

Ictus
Embolia
Miocardiopatía
Neuromuscular

Keywords:

Stroke
Embolism
Cardiomyopathy
Neuromuscular

RESUMEN

Los ictus debidos a enfermedades cardiacas y las anomalías cardiacas asociadas a trastornos neuromusculares son ejemplos de los muchos puntos de contacto entre la neurología y la cardiología. Aproximadamente un 20-30% de los ictus están relacionados con enfermedades cardiacas como fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca congestiva, endocarditis bacteriana, valvulopatías reumáticas y no reumáticas, infarto agudo de miocardio con trombo ventricular izquierdo y miocardiopatías asociadas a distrofias musculares, entre otras. Los ictus pueden producirse también en el contexto de intervenciones cardiacas, como un cateterismo o una operación de *bypass* arterial coronario. El tratamiento para la prevención de la recurrencia del ictus en cualquiera de estos contextos depende de la etiología subyacente. Mientras que se ha demostrado que la anticoagulación con antagonistas de la vitamina K es superior al empleo de ácido acetilsalicílico para la prevención del ictus en la fibrilación auricular, la superioridad de los anticoagulantes no se ha establecido de manera concluyente en los ictus asociados a insuficiencia cardiaca congestiva y su uso está contraindicado en los casos de endocarditis infecciosa. En ensayos actualmente en curso, se están evaluando estrategias de tratamiento en pacientes con cortocircuitos auriculares debidos a un foramen oval permeable. Las miocardiopatías y las anomalías de la conducción forman parte del espectro de muchos trastornos neuromusculares, incluidos los trastornos mitocondriales y las distrofias musculares. Cardiólogos y neurólogos comparten la responsabilidad de la asistencia de los pacientes con ictus cardiogénicos o con riesgo de sufrirlos, así como de la detección y el manejo de la cardiopatía asociada a los trastornos neuromusculares.

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Neurology and Cardiology: Points of Contact

ABSTRACT

Strokes resulting from cardiac diseases, and cardiac abnormalities associated with neuromuscular disorders are examples of the many points of contact between neurology and cardiology. Approximately 20-30% of strokes are related to cardiac diseases, including atrial fibrillation, congestive heart failure, bacterial endocarditis, rheumatic and nonrheumatic valvular diseases, acute myocardial infarction with left ventricular thrombus, and cardiomyopathies associated with muscular dystrophies, among others. Strokes can also occur in the setting of cardiac interventions such as cardiac catheterization and coronary artery bypass procedures. Treatment to prevent recurrent stroke in any of these settings depends on the underlying etiology. Whereas anticoagulation with vitamin K antagonists is proven to be superior to acetylsalicylic acid for stroke prevention in atrial fibrillation, the superiority of anticoagulants has not been conclusively established for stroke associated with congestive heart failure and is contraindicated in those with infective endocarditis. Ongoing trials are evaluating management strategies in patients with atrial level shunts due to patent foramen ovale. Cardiomyopathies and conduction abnormalities are part of the spectrum of many neuromuscular disorders including mitochondrial disorders and muscular dystrophies. Cardiologists and neurologists share responsibility for caring for patients with or at risk for cardiogenic strokes, and for screening and managing the heart disease associated with neuromuscular disorders.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

© 2010 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

Los neurólogos y los cardiólogos intervienen con frecuencia en la coordinación de la asistencia de los pacientes con diversos trastornos, el más frecuente de los cuales es el ictus. En este artículo se revisa el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos

* Autor para correspondencia: Director, Duke Stroke Center, Box 3651- Duke University Medical Center, Durham, NC 27710, Estados Unidos.

Correo electrónico: gold004@mc.duke.edu (L.B. Goldstein).

Abreviaturas

AIT: accidente isquémico transitorio
 ATIA: aneurisma del tabique interauricular
 DM: distrofia muscular
 ECG: electrocardiograma
 EI: endocarditis infecciosa
 FOP: foramen oval permeable
 ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
 IM: infarto de miocardio

que tienen manifestaciones tanto cardiacas como neurológicas. La revisión está estructurada según los trastornos cardiacos que predisponen a complicaciones neurológicas y los trastornos neurológicos que pueden afectar al corazón.

COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES CARDIACAS

Las cardiopatías pueden verse complicadas por un ictus, un deterioro cognitivo o infecciones del sistema nervioso central. Los trastornos cardiacos, principalmente la fibrilación auricular (FA), las miocardiopatías, las valvulopatías cardiacas y las anomalías del tabique interauricular explican un 20-30% del total de ictus isquémicos^{1,2}. El mecanismo de producción del ictus cardiogénico es con frecuencia embólico, pero también puede producirse una hipoperfusión, en especial en los pacientes con una enfermedad estenooclusiva cerebral. El deterioro cognitivo puede asociarse a la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) y a las intervenciones de *bypass* arterial coronario, mientras que la meningitis y los abscesos cerebrales son posibles complicaciones de la endocarditis infecciosa (EI).

Fibrilación auricular

La FA no valvular es la causa más frecuente de ictus cardiogénico, y explica un 50% del total de embolias cardiogénicas y un 10% de los ictus isquémicos^{1,2}. Afecta a alrededor del 1% de la población general y es la arritmia cardiaca más frecuente en los ancianos, con una prevalencia de casi un 10% en los individuos de más de 80 años de edad^{1,2}. La FA se asocia a un aumento de 4-5 veces en el riesgo de ictus en todos los grupos de edad, y los pacientes que han sufrido ya un ictus o un accidente isquémico transitorio (AIT) previos presentan un aumento adicional de 2,5 veces en el riesgo de ictus^{1,2}. En función de cuáles sean las comorbilidades existentes, la incidencia de ictus en los pacientes con FA no anticoagulados oscila entre el 4,5 y el 13% al año¹.

Tanto la FA persistente como la paroxística aumentan el riesgo de un primer ictus o de ictus recurrente^{2,3}. La FA explica hasta alrededor de una cuarta parte de los ictus criptogénicos en algunas series. La monitorización cardiaca para detectar la FA paroxística en los pacientes con ictus tiene una relación coste-efectividad favorable para una amplia gama de factores^{4,5}.

La insuficiencia cardiaca, la hipertensión, la edad avanzada, la diabetes mellitus, los antecedentes de tromboembolia (como ictus previo, disfunción ventricular izquierda, agrandamiento de la aurícula izquierda, calcificación del anillo mitral, contraste ecográfico espontáneo) y la presencia de un trombo auricular izquierdo son factores que aumentan el riesgo de ictus en los pacientes con FA². La capacidad predictiva de los esquemas de estratificación del riesgo de ictus en los pacientes con FA no valvular es muy diversa⁶. La puntuación CHADS2 es uno de los

esquemas más comúnmente utilizados; en ella se asigna 1 punto a la ICC, la hipertensión, la edad superior a 75 años y la diabetes mellitus y se asignan 2 puntos a los antecedentes de ictus o AIT⁷. Cada aumento de un punto en la puntuación CHADS2 eleva el riesgo de ictus en un factor de 1,5 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,3-1,7); la tasa de ictus por 100 años-paciente es de 1,9 (IC del 95%, 1,2-3) para una puntuación de 0 y de 18,2 (IC del 95%, 10,5-27,4) para una puntuación de 6⁷.

En múltiples ensayos clínicos se ha establecido el efecto beneficioso que produce la warfarina en los pacientes con FA no valvular. Se ha comparado la warfarina con placebo en cinco ensayos de prevención primaria⁸⁻¹². En dos de ellos, se comparó también el ácido acetilsalicílico con placebo¹². Los datos combinados de estos cinco ensayos reflejan una reducción del riesgo del 68% con warfarina (IC del 95%, 50-79%) y una reducción del 36% (IC del 95%, 4-57%) con ácido acetilsalicílico¹³. El tratamiento con warfarina comporta una reducción anual del riesgo de ictus del 3,1% ($p < 0,001$): se previenen 31 ictus isquémicos por cada 1.000 pacientes tratados^{2,13}. Se recomienda una razón normalizada internacional [INR] de 2-3 para la prevención del ictus, al tiempo que se reduce al mínimo el riesgo de hemorragia^{14,15}.

Sin embargo, la warfarina continúa siendo infrautilizada en los pacientes con FA debido a su índice terapéutico estrecho y a sus numerosas interacciones alimentarias y farmacológicas, que obligan a una monitorización frecuente de la INR². Las estrategias alternativas han incluido el uso de antiagregantes plaquetarios, inhibidores directos de la trombina o antagonistas del factor Xa. La warfarina fue superior al ácido acetilsalicílico (300 mg) en la prevención secundaria del ictus/AIT en el ensayo *European Atrial Fibrillation Trial* (EAFT) (para la variable de valoración combinada de muerte vascular, cualquier ictus, infarto de miocardio [IM] y embolia sistémica, razón de riesgos [HR] = 0,6; IC del 95%, 0,41-0,87)¹⁶. La warfarina también fue superior al ácido acetilsalicílico en los pacientes ancianos con FA no valvular incluidos en el estudio *Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged* (BAFTA). El riesgo relativo (RR) de ictus fue 0,48 (IC del 95%, 0,28-0,8), favorable a la warfarina, sin que hubiera diferencias significativas en la tasa de hemorragias¹⁷. La *American Heart Association* (AHA) y la *American Stroke Association* recomiendan el empleo de ácido acetilsalicílico en los pacientes con FA que no pueden tomar anticoagulantes orales². Los pacientes con alto riesgo que toman un anticoagulante y suspenden temporalmente su uso tienen un riesgo elevado de sufrir un ictus. En este contexto, se considera razonable el empleo de un tratamiento puente con heparina de bajo peso molecular administrada por vía subcutánea².

En el estudio *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events* (ACTIVE W), se observó que la warfarina era superior a la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico para la prevención de los episodios vasculares¹⁸. En los pacientes en que se consideró «inadecuado» el empleo de un antagonista de la vitamina K, el estudio ACTIVE W observó que la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico era superior al ácido acetilsalicílico solo para prevenir los episodios vasculares (RR = 0,89; IC del 95%, 0,81-0,98; $p = 0,01$), pero comportaba más riesgo de hemorragia mayor (RR = 1,57; IC del 95%, 1,29-1,92)^{19,20}.

El ximelagatrán y el dabigatrán son unos inhibidores directos de la trombina que se compararon con la warfarina en pacientes con FA. El ximelagatrán no fue inferior a la warfarina y tuvo un riesgo de hemorragia comparable en dos ensayos controlados y aleatorizados (SPORTIF III y SPORTIF V), pero causó una hepatotoxicidad clínicamente significativa^{21,22}. Dependiendo de la dosis, los pacientes aleatorizados a dabigatrán presentaron unas tasas de ictus y de embolias sistémicas similares a las de los tratados con warfarina, con unas tasas de hemorragia mayor inferiores²³. El dabigatrán ha sido autorizado recientemente por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos como alternativa a la warfarina

en pacientes con FA. Puede interactuar con otros fármacos, como los inductores de gluco proteína P.

El rivaroxabán (estudio ROCKET AF) y el apixabán (ensayo ARISTOTLE) son inhibidores del factor Xa de administración oral. Los informes iniciales indican que esta clase de fármacos puede ser una posible alternativa a la warfarina en los pacientes con FA^{20,24}. Los efectos anticoagulantes de los inhibidores directos de la trombina y de los inhibidores del factor Xa no son reversibles de manera inmediata. No se sabe si los pacientes que reciben estos fármacos pueden ser tratados con trombolíticos intravenosos en caso de que acaben sufriendo un ictus.

Foramen oval permeable/aneurisma del tabique auricular

La posible relación causal entre el foramen oval permeable (FOP) y el ictus criptogénico continúa siendo incierta. Aproximadamente el 25% de la población general tiene un FOP²⁵. Los pacientes con un FOP pueden tener también un aneurisma del tabique auricular (ATIA), que se define como un desplazamiento del tabique > 10 mm, con una base $\geq 1,5$ cm^{2,26}. Los posibles mecanismos de producción del ictus en los pacientes con FOP, con o sin un ATIA, son los siguientes: a) embolización paradójica; b) embolización de trombo procedente de reborde del ATIA; c) FA paroxística relacionada con lesiones del sistema de conducción cardiaco; d) paso de sustancias humorales vasoactivas no medidas que escapan a la degradación pulmonar, y/o e) causas no relacionadas con el defecto congénito^{27,28}. Se identifica un posible origen de la embolización paradójica en un 10-57% de los pacientes con FOP e ictus criptogénicos^{27,29}.

En un metaanálisis de estudios de casos y controles, se observó una prevalencia superior de FOP y ATIA en los pacientes con ictus, tanto por lo que respecta al total de episodios como en lo relativo a los ictus criptogénicos²⁶. La combinación fue más frecuente en los pacientes con ictus que en los controles sin este trastorno (*odds ratio* [OR] = 5,25; IC del 95%, 2,91-9,45), en los pacientes con ictus criptogénicos en comparación con los pacientes con ictus de causa conocida (OR = 20,74; IC del 95%, 4,14-103,9) y en los casos de ictus criptogénico en comparación con los controles sin ictus (OR = 23,9; IC del 95%, 3,09-185,42). La asociación de las anomalías de FOP/ATIA con el ictus fue mayor en los pacientes de edad < 55 años²⁶. Sin embargo, estos estudios se basan en gran parte en pacientes hospitalizados, lo cual posiblemente refleje un sesgo de remisión. Los estudios de base poblacional no han observado una relación de este tipo. Por ejemplo, se observó la presencia de un FOP en 140 de 585 (24,3%) pacientes y la de un ATIA en 11 (1,9%) individuos de más de 45 años seleccionados aleatoriamente en el Olmstead County (Minnesota, Estados Unidos)²². La combinación de FOP y ATIA se daba en 6 casos (4,3%) y no se asoció a un aumento del riesgo de ictus en 5 años²².

A pesar de estas incertidumbres, se han realizado o se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar los tratamientos de pacientes con ictus en el contexto de presencia de un FOP con o sin un ATIA. El *Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study* (PICSS) es un subestudio del *Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study* (WARSS), en el que se aleatorizó a pacientes con un ictus por lo demás criptogénico al tratamiento con ácido acetilsalicílico en comparación con el de warfarina³⁰. Se observó ausencia de diferencias en cuanto a la tasa de ictus o de mortalidad entre los pacientes con ictus criptogénico en función de la presencia de un FOP y no hubo diferencias globales en cuanto al efecto del ácido acetilsalicílico en comparación con warfarina por lo que respecta al riesgo de ictus recurrente³⁰. Los resultados del estudio español prospectivo y multicéntrico (CODICIA) fueron similares³¹. En cambio, el estudio *Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm* observó que la combinación de FOP y ATIA se asociaba a un aumento del riesgo de

ictus recurrente (HR = 4,17; IC del 95%, 1,47-11,84) en los pacientes de 18 a 55 años de edad con ictus criptogénicos que estaban siendo tratados con ácido acetilsalicílico³². Las diferencias de los resultados pueden deberse a diferencias de las poblaciones de pacientes (pacientes con ictus criptogénicos más jóvenes y solamente los tratados con ácido acetilsalicílico en el estudio *Patent Foramen Ovale and Atrial Septal Aneurysm*). En la actualidad, los datos existentes son insuficientes para recomendar la anticoagulación sobre el uso de ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria de ictus en pacientes con FOP o FOP/ATIA, y cualquiera de estas dos decisiones puede ser razonable.

Tampoco está claro el papel de la oclusión endovascular del FOP para la prevención secundaria del ictus. En un estudio no aleatorizado y de diseño abierto en cuanto al tratamiento, en el que se comparó la oclusión percutánea del FOP con el tratamiento médico (antagonista de vitamina K o tratamiento antiagregante plaquetario) en pacientes con ictus criptogénico, no se observó un efecto beneficioso global de la oclusión del FOP después de 4 años³³. Un informe inicial del ensayo CLOSURE 1, en el que se comparó la oclusión endovascular del FOP con el tratamiento médico en pacientes con ictus o AIT, no observó ningún efecto beneficioso de la oclusión del FOP, la cual se asoció a varias complicaciones periintervención (presentado en *AHA Scientific Sessions*, Noviembre de 2010). Actualmente se están realizando otros ensayos aleatorizados de oclusión del FOP para la prevención secundaria del ictus.

Infarto agudo de miocardio y trombo ventricular izquierdo

Se produce un aumento del riesgo de ictus a corto y a largo plazo tras un IM. Aunque la causa exacta del ictus asociado al IM a menudo no está clara, la embolización procedente de un trombo ventricular izquierdo es un mecanismo posible³⁴. La presencia de un trombo ventricular izquierdo como complicación de un infarto agudo de miocardio (IAM) es consecuencia del flujo sanguíneo turbulento y la estasis asociada a segmentos de pared ventricular izquierda acinético o a un aneurisma³⁵. La incidencia del trombo ventricular izquierdo fue del 6,2% en un estudio sobre 642 pacientes con IAM de pared anterior seguidos durante 6 años, y no hubo diferencias entre los pacientes tratados de forma conservadora, con trombolisis, y los tratados con una intervención percutánea primaria³⁵. Los factores predictivos de la presencia de un trombo ventricular izquierdo fueron la fracción de eyección baja y la insuficiencia mitral grave³⁵.

La incidencia de ictus en la fase aguda tras el IM es de aproximadamente un 1%³⁴. Los factores de riesgo incluyen el IM grande, la afeción de la pared anterior, el ictus previo y la edad creciente³⁴. La incidencia de ictus fue del 0,7% a los 30 días en los pacientes con un IAM sin elevación persistente del segmento ST en el ensayo *Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrelin Therapy* (PURSUIT), en el que participaron 10.948 pacientes; un 84% de los ictus fueron isquémicos³⁶. Los ictus que se produjeron tras el IM causaron una elevada morbimortalidad y podían predecirse por la presencia de una frecuencia cardiaca basal más alta³⁶. El riesgo de ictus a largo plazo tras el IM es de aproximadamente un 6%. Los ictus son principalmente isquémicos. Los factores de riesgo incluyen la mayor edad, la diabetes mellitus, los antecedentes previos de ictus, los antecedentes de hipertensión y el tabaquismo³⁷.

El riesgo de ictus tras un IM puede ser máximo durante los primeros 3 meses³⁸. Algunos datos indican que el tratamiento con warfarina (objetivo de INR, 3-4) o con la combinación de ácido acetilsalicílico y warfarina (INR, 2-2,5) puede ser más eficaz que el uso de ácido acetilsalicílico solo en la prevención de los eventos cardiovasculares recurrentes tras un IM, incluido el ictus³⁹. Sin embargo, la warfarina no se recomienda de manera general tras el

IM para la prevención del ictus, a no ser que se produzca un ictus o un AIT concomitantemente a un trombo en la pared ventricular izquierda. En este contexto, se propone una anticoagulación oral con un objetivo de INR de 2,5 durante al menos 3 meses². Las guías del *American College of Chest Physicians* recomiendan considerar una anticoagulación oral de intensidad moderada (INR, 2-3) además de ácido acetilsalicílico a dosis bajas (≤ 100 mg/día) para los pacientes post-IM de alto riesgo, incluidos los que han sufrido un IM grande de cara anterior y los que presentan una insuficiencia cardiaca significativa, un trombo intracardíaco, FA o antecedentes de un episodio tromboembólico⁴⁰.

Insuficiencia cardiaca congestiva

La ICC puede conducir a embolia cerebral e isquemia por hipoperfusión, que son causa de ictus y deterioro cognitivo^{41,42}. Los riesgos y mecanismos del deterioro cognitivo en la ICC no se conocen tan bien como el riesgo de ictus en esta situación⁴³⁻⁴⁵. La ICC grave puede asociarse a un deterioro del grado de alerta, alteraciones conductuales y un deterioro cognitivo similar al de la encefalopatía metabólica^{43,46}. No se produce una mejora persistente de la función neuropsicológica en los pacientes con deterioro cognitivo asociado a la ICC tras el trasplante cardíaco⁴⁷⁻⁴⁹.

La ICC, que explica un 9% de los ictus, sólo es superada por la FA como causa de ictus cardiogénico, y la ICC y la FA coexisten en alrededor de un 2% de los pacientes con ictus^{42,50}. En estudios poblacionales, la ICC se asocia a un aumento de más de 2 veces en el riesgo de ictus, pero este aumento es mucho menor en los ensayos clínicos. Algunos estudios indican que el riesgo puede aumentar con la reducción de la fracción de eyección^{42,50-53}.

No está claro cuál es la estrategia óptima para reducir el riesgo de ictus en el contexto de la ICC². En dos grandes estudios prospectivos, controlados y aleatorizados, se ha evaluado si la warfarina es superior al ácido acetilsalicílico en pacientes con una fracción de eyección baja (es decir, $\leq 35\%$). El ensayo *Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure* (WATCH) comparó el empleo de warfarina con el de ácido acetilsalicílico y el de clopidogrel con el de ácido acetilsalicílico^{54,55}. Aunque fue interrumpido prematuramente a causa del bajo reclutamiento de pacientes, el ensayo WATCH no observó diferencias en cuanto a la variable de valoración combinada de muerte, IM e ictus no mortal, pero sí identificó que el ictus no mortal, que era una variable de valoración secundaria, era menor en los pacientes tratados con warfarina que en los que recibían ácido acetilsalicílico o clopidogrel⁵⁶. El ensayo *Warfarin versus Aspirin in Patients With Reduced Cardiac Ejection Fraction* (WARCEF) está actualmente en curso y compara warfarina (INR, 2,5-3) con ácido acetilsalicílico (325 mg)⁵⁷. Los investigadores de los estudios WATCH y WARCEF han programado un análisis combinado de sus resultados. Dada la baja tasa global de ictus en la ICC, puede ser importante desarrollar un esquema de estratificación del riesgo similar a la puntuación CHADS2 para identificar a los pacientes con mayor riesgo de ictus al objeto de orientar los tratamientos futuros y afinar la selección de pacientes para los ensayos clínicos⁵⁰.

Valvulopatías cardíacas de válvulas nativas y presencia de válvulas protésicas

Las valvulopatías cardíacas aórtica y mitral se asocian a un aumento del riesgo de ictus. En un estudio de base poblacional, se observó que los pacientes con estenosis mitral, insuficiencia mitral, estenosis aórtica o insuficiencia aórtica tenían un número de episodios cerebrovasculares superior al esperado. Entre los factores predictivos se encontraban la mayor edad, la FA y la estenosis aórtica grave⁵⁸.

El prolapso de la válvula mitral y la calcificación del anillo mitral se han asociado también a un aumento del riesgo de ictus en algunos estudios⁵⁹⁻⁶¹. La calcificación del anillo mitral, que es una causa no reumática infrecuente de estenosis mitral que se da predominantemente en las mujeres, puede asociarse a un ictus debido a la presencia de ateromas aórticos concomitantes y al riesgo de embolización de material fibrocalcificado. El riesgo de ictus en pacientes con calcificación del anillo mitral aumenta con la edad^{2,62}.

Las medicaciones antitrombóticas reducen el riesgo de ictus y de embolia sistémica en los pacientes con valvulopatías cardíacas de válvulas nativas y en los portadores de válvulas mecánicas y bioprotésicas, pero su uso se asocia a un aumento del riesgo de hemorragia². La AHA y la *American Stroke Association* recomiendan el empleo a largo plazo de warfarina (objetivo de INR, 2,5) en los pacientes con valvulopatías mitrales reumáticas, dado el riesgo elevado de recurrencia de ictus, puesto que la valvuloplastia mitral no elimina el riesgo embólico y porque los estudios observacionales indican que el tratamiento se asocia a menor riesgo de recurrencia de la embolia^{2,63-65}. A falta de ensayos aleatorizados sobre la cuestión, puede considerarse el uso de un tratamiento antiagregante plaquetario a largo plazo en los pacientes con valvulopatía aórtica de la válvula nativa o valvulopatía mitral no reumática que han sufrido un ictus isquémico o un AIT². Para la prevención secundaria del ictus en pacientes portadores de válvulas protésicas mecánicas, se recomienda el empleo de warfarina (objetivo de INR, 3 [2,5-3,5]) con preferencia a los antiagregantes plaquetarios^{2,66}. Puede añadirse ácido acetilsalicílico (75-100 mg/día) al tratamiento de warfarina en los pacientes que presentan un ictus a pesar de una anticoagulación adecuada y que no presentan un riesgo elevado de hemorragia^{2,67}.

Endocarditis infecciosa

El ictus, los aneurismas micóticos, la meningitis y los abscesos intracerebrales pueden complicar la EI⁶⁸. Aproximadamente dos tercios de los episodios embólicos que se producen en pacientes con endocarditis afectan al sistema nervioso central; un 20-40% de los casos de EI izquierda presentan como complicación un ictus, que afecta con más frecuencia al territorio irrigado por la arteria cerebral media^{16,69,70}. El ictus puede ser también la manifestación inicial de la EI¹⁵. Se produce una hemorragia intracerebral (HIC) en alrededor del 5% de los casos de EI a causa de un infarto hemorrágico o la rotura de un aneurisma micótico, y su aparición se asocia a una mortalidad $> 50\%$ ⁷⁰. Se producen embolias clínicamente silentes en el 30% de los pacientes con endocarditis de la válvula mitral o aórtica⁷¹.

En un estudio multicéntrico y prospectivo de la incidencia en una cohorte de 1.437 pacientes con EI del corazón izquierdo, se observó una tasa de incidencia de ictus de 4,82/1.000 pacientes-días en la primera semana de tratamiento, que se redujo luego a 1,71/1.000 pacientes-días en la segunda semana, con un nuevo descenso al continuar el tratamiento antimicrobiano. Los factores de riesgo de ictus fueron infección por *Staphylococcus aureus*, vegetaciones de la válvula mitral y absceso miocárdico. Otros factores de riesgo son las vegetaciones móviles o las vegetaciones de un diámetro > 10 mm situadas en la valva anterior de la válvula mitral^{70,72,73}.

El empleo de cirugía para prevenir nuevas complicaciones embólicas continúa siendo controvertido, puesto que el riesgo de ictus disminuye de forma drástica con un tratamiento antimicrobiano efectivo⁷⁰. Además, la seguridad del *bypass* cardiopulmonar tras un ictus no está clara, dada la preocupación existente por la posibilidad de una hemorragia intracraneal asociada a la anticoagulación durante la intervención y por el

posible agravamiento hemodinámico del infarto isquémico. A pesar de estas preocupaciones, se puede continuar considerando el uso de cirugía si se utiliza precozmente (es decir, en un plazo de 72 h) cuando las tasas embólicas son más altas y cuando hay otros factores predictivos de una mala evolución (p. ej., embolización recurrente, ICC, EI de válvula protésica)^{74,75}. Además, los resultados obtenidos en los pacientes con ictus tras un *bypass* cardiopulmonar pueden ser mejores de lo que anteriormente se había pensado, con la excepción de los pacientes con HIC^{70,71,76}. No disponemos de estudios que hayan cuantificado el riesgo de la cirugía cardiaca tras una HIC relacionada con una EI, pero a menudo se recomienda esperar 4 semanas antes de practicar una intervención de cirugía cardiaca⁷⁷. La AHA recomienda suspender la anticoagulación durante al menos las primeras 2 semanas de tratamiento antibiótico en caso de un ictus embólico reciente en el contexto de una EI de válvula protésica por *Staphylococcus aureus*⁷⁴.

Complicaciones neurológicas de las intervenciones cardiacas

El ictus puede aparecer como complicación de muchos procedimientos cardiacos, como la intervención coronaria percutánea (ICP), las operaciones de *bypass* arterial coronario, la valvuloplastia y la ablación por catéter realizada para tratar una FA. El ictus es una complicación infrecuente de la ICP (alrededor de un 0,3%), y su riesgo aumenta con la edad y la presencia de insuficiencia renal avanzada, diabetes mellitus, hipertensión o ictus previo y con el uso de la bomba de balón intraaórtico con carácter urgente^{78,79}. La aparición de un ictus como complicación de una ICP anuncia una alta mortalidad intrahospitalaria y a 1 año^{78,79}.

No existen guías establecidas para la prevención del ictus en el contexto de las intervenciones cardiacas. Además, el tratamiento del ictus en estas situaciones no es sencillo. Por ejemplo, en el caso de un ictus aparecido como complicación de un cateterismo cardiaco, el empleo de activador de plasminógeno tisular intravenoso (tPA i.v.) se ha considerado contraindicado en los pacientes con un IM en los 3 meses previos al ictus, con lo que anteriormente se excluía del tratamiento a muchos de estos pacientes; sin embargo, el IM reciente ha dejado de considerarse una contraindicación absoluta para el uso de tPA i.v.⁸⁰. Otras causas de preocupación son la hemorragia relacionada con el uso de tPA debida a la intervención invasiva, el empleo simultáneo de antitrombóticos y las conjeturas respecto a la composición de los coágulos que puedan ser susceptibles de lisis⁸¹. No obstante, algunas evidencias indican que la trombolisis, intraarterial o intravenosa, podría mejorar los resultados iniciales después de un ictus tras cateterismo⁸¹.

La cirugía arterial coronaria, sobre todo el *bypass* arterial coronario convencional, con bomba, comporta una tasa de ictus y de disfunción cerebral superior a la de la ICP^{6,82}. Dado el riesgo de hemorragia, el empleo de tPA i.v. está contraindicado en el ictus peroperatorio. Las series de casos indican seguridad y eficacia razonables del tratamiento trombolítico intraarterial; sin embargo, no disponemos de estudios controlados adecuados y con un seguimiento apropiado^{83,84}.

Aunque el *bypass* arterial coronario se ha asociado a un aumento del riesgo de deterioro cognitivo, los estudios que han comparado el estado cognitivo de los pacientes tras un *bypass* arterial coronario utilizando un grupo control apropiado de pacientes con cardiopatías por lo demás similares, pero no tratados con *bypass* arterial coronario, no han observado un mayor deterioro tras la operación⁸⁵⁻⁸⁷. Además, no parece que haya una diferencia sostenible de la función cognitiva en los pacientes a los que se practica un *bypass* arterial coronario con bomba o sin ella⁸⁸.

COMPLICACIONES CARDIACAS DE LA ENFERMEDAD NEUROLÓGICA

Enfermedad cerebrovascular

De la misma forma que el ictus puede ser una complicación de diversos trastornos cardiacos, la enfermedad cerebrovascular puede afectar al corazón. Se dan alteraciones electrocardiográficas (ECG) que indican un IM en los pacientes con hemorragia intracerebral o hemorragia subaracnoidea y en un 15-40% de los que presentan un ictus isquémico⁸⁹. El ictus puede causar ondas T invertidas grandes en las derivaciones anteriores del ECG, así como diversas arritmias cardiacas. Los ictus graves pueden causar una citolisis miocárdica. La monitorización de las arritmias cardiacas y las pruebas de detección de la lesión miocárdica forman parte de la evaluación estándar de los pacientes con ictus⁸³.

Trastornos neuromusculares

Los trastornos cardiacos acompañan a una amplia gama de enfermedades neuromusculares (tabla 1)⁹⁰⁻⁹². Por ejemplo, la hipertrabeculación/falta de compactación ventricular izquierda (HTVI), un trastorno cardiaco caracterizado por la presencia de trabeculaciones prominentes y recesos intertrabeculares en el interior del ventrículo izquierdo, se asocia a trastornos neuromusculares en hasta un 80% de los casos⁹³. La afección cardiaca es frecuente en los trastornos mitocondriales y puede ser el principal factor determinante del pronóstico. La miocardiopatía puede ser también la manifestación inicial y principal de la distrofia muscular de Becker (DMB) y la distrofia muscular de Emery-Dreifuss (DMED)⁹⁴. Según cuál sea el trastorno neuromuscular subyacente, el manejo de la afección cardiaca deberá orientarse a determinar el grado y el tipo de anomalías, prevenir las complicaciones y aliviar los síntomas⁹⁰.

Trastornos mitocondriales

Los trastornos mitocondriales se producen como resultado de mutaciones que afectan al ADN mitocondrial que codifica subunidades proteicas de los complejos de la cadena respiratoria o a causa de defectos mitocondriales originados en el ADN nuclear^{95,96}. La afección cardiaca suele manifestarse en la infancia o al inicio de la edad adulta, puede preceder al diagnóstico de la enfermedad mitocondrial y se asocia a un aumento de la mortalidad⁹⁵. La afección cardiaca varía en los diferentes trastornos mitocondriales y puede manifestarse en forma de miopatía hipertrófica, miocardiopatía dilatada y anomalías de la conducción. Los síntomas incluyen ICC, síncope y muerte súbita⁹⁶.

Por ejemplo, el síndrome de Kearns-Sayre se caracteriza por anomalías de la conducción auriculoventricular que pueden progresar rápidamente hasta un bloqueo auriculoventricular completo, lo cual a menudo justifica la implantación profiláctica de un marcapasos^{90,97}. En cambio, la epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas (MERRF, *myoclonic epilepsy and ragged red fibers*) y la encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de tipo ictus (MELAS, *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes*) se caracterizan por hipertrofia ventricular izquierda y miocardiopatía dilatada, con hipertrofia asimétrica del tabique como dato específico en la MERRF⁹⁰. La hipertrofia ventricular izquierda es también la principal manifestación cardiaca en el caso de la ataxia de Friederich⁹⁰.

El diagnóstico a menudo puede establecerse mediante análisis enzimático mitocondrial en biopsias de músculo esquelético o cardiaco⁹⁶. Con independencia de cuáles sean los síntomas cardiacos, se recomienda una evaluación cardiaca de los pacientes

Tabla 1
Trastornos neuromusculares con afección cardíaca

Trastornos neuromusculares	Modo de transmisión hereditaria	Manifestaciones clínicas	Manifestaciones cardíacas
<i>Trastornos mitocondriales</i>			
Kearns-Sayre	Mitocondrial	Oftalmoplejia externa progresiva, degeneración pigmentaria de la retina, baja estatura, ataxia cerebelosa, demencia	Anomalías de la conducción AV, bloqueo de la conducción AV
MELAS	Mitocondrial	Episodios de tipo ictus, acidosis láctica, crisis epilépticas, demencia	Hipertrofia VI, miocardiopatía dilatada
MERFF	Mitocondrial	Crisis mioclónicas, ataxia cerebelosa, debilidad muscular progresiva	Hipertrofia VI, miocardiopatía dilatada
Ataxia de Friedreich	AR	Ataxia cerebelosa, disartria, pérdida de la propiocepción; debilidad muscular de extremidades inferiores, respuesta plantar extensora, arreflexia, diabetes mellitus	Hipertrofia VI, fibrilación auricular, ondas Q laterales en el ECG, muerte súbita cardíaca
<i>Distrofias musculares</i>			
Distrofia muscular de Duchenne y de Becker	Ligado al cromosoma X	Debilidad proximal gradualmente progresiva con ulterior afección de la mayoría de los músculos, incluidos los respiratorios; progresión más lenta en la distrofia muscular de Becker	Dilatación VI subclínica, reducción de la fracción de eyección del VI, disfunción severa del VI, miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardíaca clínica, bloqueos de la conducción, disfunción del nódulo sinusal, ondas Q en el ECG principalmente en derivaciones laterales, fibrilación auricular, taquicardia/fibrilación ventricular
Distrofia muscular de Emery Dreifuss	Ligado al cromosoma X, AD, AR	Contracturas tempranas de codos, tobillos y cervical columna vertebral, debilidad lentamente progresiva que es proximal en las extremidades superiores y distal en las extremidades inferiores, con ulterior afección de los músculos de la cintura escapular	Anomalías graves de la conducción AV, incluido el bloqueo de la conducción, bradiarritmia, fibrilación/flutter auricular, taquicardia ventricular no sostenida, dilatación del VI, miocardiopatía dilatada, muerte súbita cardíaca
Distrofia muscular de cinturas	AD, AR	Debilidad proximal de cintura escapular y pelviana	Miocardiopatía dilatada, ondas Q en el ECG, principalmente en derivaciones laterales, bloqueos de la conducción, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, muerte súbita cardíaca
Distrofia muscular fascioescapulohumeral	AD	Debilidad de cara, hombros y parte superior del brazo, debilidad de dorsiflexión del pie, debilidad de cadera y pelvis	Bloqueos de la conducción, anomalías de la perfusión posiblemente inducidas por estrés
Distrofia miotónica 1	AD	Ptosis, debilidad de cara, mandíbula y músculos anteriores del cuello, debilidad muscular progresiva, miotonía	Bradicardia sinusal, bloqueos de la conducción, fibrilación/flutter auricular, disfunción del VI, dilatación auricular izquierda, muerte súbita cardíaca
<i>Enfermedades metabólicas</i>			
Enfermedad de Fabry	Ligado al cromosoma X	Enfermedad multisistémica que afecta a los riñones, el sistema nervioso, el corazón y el sistema gastrointestinal, ictus y dolor neuropático, angioqueratomas, distrofia corneal	Hipertrofia del VI, insuficiencia cardíaca
Enfermedad de Pompe	AR	Enfermedad multisistémica, debilidad muscular, insuficiencia respiratoria, macroglosia	Hipertrofia del VI, insuficiencia cardíaca

AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo; AV: auriculoventricular; ECG: electrocardiograma; MELAS: encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de tipo ictus; MERFF: epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas; VI: ventrículo izquierdo.

en que se sospechan trastornos mitocondriales, dada la intensa asociación existente con los trastornos cardíacos y el riesgo de muerte súbita.

Distrofias musculares

Distrofias musculares de Duchenne y de Becker. La distrofia muscular de Duchenne (DMD) y la DMB se deben a mutaciones ligadas al cromosoma X que afectan al gen de la distrofina en Xp21. Inicialmente se manifiestan por una debilidad proximal que progresa gradualmente hasta a afectar a otros músculos, incluidos los respiratorios⁹⁴. La proteína distrofina está situada en la superficie interna del sarcolema. Está ausente por completo o es disfuncional en la DMD, mientras que en la DMB sólo está

reducida⁹⁴. Es característico que los niños con DMD presenten inicialmente debilidad muscular y dificultad para alcanzar el desarrollo motor adecuado al llegar a la edad de 5 años, mientras que en los pacientes con DMB las manifestaciones pueden ser más tardías y la debilidad muscular es menor. Las insuficiencias respiratoria y cardíaca son las principales causas de muerte en la DMD, que suele producirse entre la segunda y la tercera década de vida⁹⁴. En cambio, en los pacientes con DMB hay una progresión más lenta de la debilidad, y lo habitual es que sobrevivan hasta la edad adulta, si bien la insuficiencia cardíaca continúa siendo una importante causa de muerte y puede ser el síntoma de presentación que motive la búsqueda de asistencia médica por parte del paciente⁹⁸. Las mujeres portadoras tanto de la DMD como de la DMB pueden sufrir una miocardiopatía dilatada sin que haya una debilidad manifiesta⁹⁸. Se cree que la miocardiopatía existente en la DMD y la DMB se debe a una ausencia o disminución de la

distrofina en los miocardiocitos⁹⁹. El déficit de distrofina puede aumentar aún más la susceptibilidad a la miocarditis, que puede desempeñar también un papel adicional en la progresión a la insuficiencia cardíaca¹⁰⁰. En la DMD, pueden observarse áreas focales de lesión miocárdica que se aprecien como anomalías regionales de la pared en las exploraciones cardíacas de diagnóstico por la imagen⁹⁰. Los síntomas de afección cardíaca pueden quedar ocultos por la reducción de la actividad física debida a la debilidad del músculo esquelético⁹⁹. La disfunción ventricular izquierda, con predilección por los defectos de movimiento de la pared en los segmentos posterobasales y posterolaterales, puede diagnosticarse mediante ecocardiografía y mediante resonancia magnética cardíaca^{99,101}. También puede producirse una insuficiencia mitral como resultado de la disfunción de los músculos papilares⁹⁰. En una fase más avanzada del curso de la enfermedad, pueden producirse arritmias, como disfunción del nódulo sinusal, disfunción del nódulo auriculoventricular, FA y taquicardia/fibrilación ventricular⁹⁹. Se recomienda la obtención de ecocardiografías y ECG a partir de la edad de 10 años en los niños con DMD^{99,102}. El tratamiento de la miocardiopatía incluye el empleo de bloqueadores beta, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y control de las arritmias cardíacas⁹⁹. El inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina perindopril preserva la función sistólica en los pacientes con DMD y reduce la mortalidad^{103,104}.

Distrofia muscular de Emery Dreifuss. La DMED puede estar ligada al cromosoma X o ser autosómica. La forma ligada al cromosoma X causan mutaciones del gen *STA* situado en el cromosoma Xq28, que contiene el código de la emerina, una proteína de la membrana nuclear. El tipo autosómico se produce por una mutación del gen *LMNA* situado en el cromosoma 1q21, que contiene el código de las proteínas de lamina nuclear denominadas laminas A y C⁹⁴. Las mutaciones del gen *LMNA* causan otras enfermedades como miocardiopatía dilatada y enfermedad del sistema de conducción, distrofia muscular de cinturas con alteraciones de la conducción auriculoventricular, que es una forma autosómica de neuropatía axónica, y una forma muy poco frecuente de lipodistrofia parcial familiar¹⁰⁵. La DMED se caracteriza por las contracturas de aparición temprana en codos, tobillos y columna cervical¹⁰⁵. La debilidad proximal de las extremidades superiores y la parte distal de las inferiores suele ser lentamente progresiva, con ulterior afección de los músculos proximales de las cinturas⁹⁴. La cardiopatía caracterizada por alteraciones de la conducción suele ser evidente al llegar a la edad de 30 años y puede aparecer sin que haya debilidad muscular^{105,106}. La DMED ligada al cromosoma X se caracteriza por la presencia de *AF/flutter*, bradiarritmias que requieren marcapasos, prolongación del intervalo PR, bloqueo cardíaco completo y paro auricular. La ausencia de ondas P a causa de la parálisis auricular es un signo característico en el ECG⁹⁴. Pueden producirse ictus embólicos como consecuencia de las arritmias cardíacas^{105,107}. La insuficiencia cardíaca se produce principalmente en las formas autosómicas de la DMED, con síntomas que aparecen en la tercera o la cuarta década de la vida¹⁰⁵. La monitorización Holter puede ser útil para facilitar la detección precoz de las arritmias en esta población, y debe realizarse un ECG una vez al año⁹⁰. Se recomienda un marcapasos cuando se aprecia una alteración del nódulo sinusal o de la conducción auriculoventricular¹⁰⁵. Aun después de implantado un marcapasos, puede producirse una muerte súbita, posiblemente debido a la taquicardia o la fibrilación ventriculares. Puede estar justificado el empleo de un desfibrilador automático implantable en los pacientes con arritmias ventriculares sintomáticas documentadas⁹⁰. Se ha descrito una buena evolución tras el trasplante cardíaco realizado por una miocardiopatía grave en pacientes con DMED^{105,107}.

CONCLUSIONES

Las enfermedades cardíacas y neurológicas se solapan con frecuencia. Se están realizando actualmente ensayos aleatorizados para aclarar cuáles son las mejores estrategias de tratamiento en muchos de estos trastornos, y se ha podido elaborar algunas guías de tratamiento como la de prevención del ictus en FA. Resulta difícil, pero no imposible, realizar estudios similares para los trastornos neuromusculares menos frecuentes^{103,104}.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cervera A, Amaro S, Obach V, Chamorro A. Prevention of ischemic stroke: antithrombotic therapy in cardiac embolism. *Curr Drug Targets*. 2007;8:824-31.
2. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42:227-76.
3. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:183-7.
4. Tayal AH, Tian M, Kelly KM, Jones SC, Wright DG, Singh D, et al. Atrial fibrillation detected by mobile cardiac outpatient telemetry in cryptogenic TIA or stroke. *Neurology*. 2008;71:1696-701.
5. Kamel H, Hegde M, Johnson DR, Gage BF, Johnston SC. Cost-effectiveness of outpatient cardiac monitoring to detect atrial fibrillation after ischemic stroke. *Stroke*. 2010;41:1514-20.
6. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Stroke*. 2008;39:1901-10.
7. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA*. 2001;285:2864-70.
8. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, Carliner NH, Colling CL, Gornick CC, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. *Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators*. *N Engl J Med*. 1992;327:1406-12.
9. Connolly SJ, Laupacis A, Gent M, Roberts RS, Cairns JA, Joyner C. Canadian Atrial Fibrillation Anticoagulation (CAFA) Study. *J Am Coll Cardiol*. 1991;18:349-55.
10. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1990;323:1505-11.
11. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study*. Final results. *Circulation*. 1991;84:527-39.
12. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. *Lancet*. 1989;1:175-9.
13. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 1994;154:1449-57.
14. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, Singer DE. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 1996;335:540-6.
15. Heiro M, Nikoskelainen J, Engblom E, Kotilainen E, Marttila R, Kotilainen P. Neurologic manifestations of infective endocarditis: a 17-year experience in a teaching hospital in Finland. *Arch Intern Med*. 2000;160:2781-7.
16. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. *Lancet*. 1993;342:1255-62.
17. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalfe A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503.
18. Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, Chrolavicius S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-12.

19. Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, Chrolavicius S, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;360:2066-78.
20. ROCKET AF Study Investigators. Rivaroxaban—once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. *Am Heart J*. 2010;159:340-7e1.
21. Olsson SB. Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;362:1691-8.
22. Meissner I, Khandheria BK, Heit JA, Petty GW, Sheps SG, Schwartz GL, et al. Patent foramen ovale: innocent or guilty? Evidence from a prospective population-based study. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:440-5.
23. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*. 2009;361:1139-51.
24. Lopes RD, Alexander JH, Al-Khatib SM, Ansell J, Diaz R, Easton JD, et al. Apixaban for reduction in stroke and other Thromboembolic events in atrial fibrillation (ARISTOTLE) trial: design and rationale. *Am Heart J*. 2010;159:331-9.
25. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc*. 1984;59:17-20.
26. Overell JR, Bone I, Lees KR. Interatrial septal abnormalities and stroke: a meta-analysis of case-control studies. *Neurology*. 2000;55:1172-9.
27. O'Gara PT, Messe SR, Tuzcu EM, Catha G, Ring JC. Percutaneous device closure of patent foramen ovale for secondary stroke prevention: a call for completion of randomized clinical trials. A science advisory from the American Heart Association/American Stroke Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2014-8.
28. Halperin JL, Fuster V. Patent foramen ovale and recurrent stroke: another paradoxical twist. *Circulation*. 2002;105:2580-2.
29. Lethen H, Flachskampf FA, Schneider R, Sliwka U, Kohn G, Noth J, et al. Frequency of deep vein thrombosis in patients with patent foramen ovale and ischemic stroke or transient ischemic attack. *Am J Cardiol*. 1997;80:1066-9.
30. Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, Sciacca RR, Mohr JP. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study. *Circulation*. 2002;105:2625-31.
31. Serena J, Martí-Fàbregas J, Santamarina E, Rodríguez JJ, Pérez-Ayuso MJ, Masjuan J, et al. Recurrent stroke and massive right-to-left shunt: results from the prospective Spanish multicenter (CODICIA) study. *Stroke*. 2008;39:3131-6.
32. Mas JL, Arquizan C, Lamy C, Zuber M, Cabanes L, Derumeaux G, et al. Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both. *N Engl J Med*. 2001;345:1740-6.
33. Windecker S, Wahl A, Nedelchev K, Arnold M, Schwertmann M, Seiler C, et al. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:750-8.
34. Hess DC, D'Cruz IA, Adams RJ, Nichols FT 3rd. Coronary artery disease, myocardial infarction, and brain embolism. *Neurol Clin*. 1993;11:399-417.
35. Oshero AB, Borovik-Raz M, Aronson D, Agmon Y, Kapeliovich M, Kerner A, et al. Incidence of early left ventricular thrombus after acute anterior wall myocardial infarction in the primary coronary intervention era. *Am Heart J*. 2009;157:1074-80.
36. Mahaffey KW, Harrington RA, Simoons ML, Granger CB, Graffagnino C, Alberts MJ, et al. Stroke in patients with acute coronary syndromes: incidence and outcomes in the platelet glycoprotein IIb/IIIa in unstable angina. Receptor suppression using integrilin therapy (PURSUIT) trial. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 1999;99:2371-7.
37. Herlitz J, Holm J, Peterson M, Karlson BW, Evander MH, Erhardt L. Factors associated with development of stroke long-term after myocardial infarction: experiences from the LoWASA trial. *J Intern Med*. 2005;257:201-7.
38. Fuster V, Halperin JL. Left ventricular thrombi and cerebral embolism. *N Engl J Med*. 1989;320:392-4.
39. Van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, Deckers JW, Grobbee DE. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2002;360:109-13.
40. Becker RC, Meade TW, Berger PB, Ezekowitz M, O'Connor CM, Vorchheimer DA, et al. The primary and secondary prevention of coronary artery disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*. 2008;133:S776-814.
41. Klijn CJ, Kappelle LJ. Haemodynamic stroke: clinical features, prognosis, and management. *Lancet Neurol*. 2010;9:1008-17.
42. Pullicino PM, McClure LA, Wadley VG, Ahmed A, Howard VJ, Howard G, et al. Blood pressure and stroke in heart failure in the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke (REGARDS) study. *Stroke*. 2009;40:3706-10.
43. Caplan LR. Cardiac encephalopathy and congestive heart failure: a hypothesis about the relationship. *Neurology*. 2006;66:99-101.
44. Pullicino PM, Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure?: Embolism vs hypoperfusion. *Neurology*. 2001;57:1945-6.
45. Ackerman RH. Cerebral blood flow and neurological change in chronic heart failure. *Stroke*. 2001;32:2462-4.
46. Almeida OP, Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Intern Med J*. 2001;31:290-5.
47. Roman DD, Kubo SH, Ormazá S, Francis GS, Bank AJ, Shumway SJ. Memory improvement following cardiac transplantation. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19:692-7.
48. Bornstein RA, Starling RC, Myerowitz PD, Haas GJ. Neuropsychological function in patients with end-stage heart failure before and after cardiac transplantation. *Acta Neurol Scand*. 1995;91:260-5.
49. Schall RR, Petrucci RJ, Brozena SC, Cavarocchi NC, Jessup M. Cognitive function in patients with symptomatic dilated cardiomyopathy before and after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1666-72.
50. Pullicino P, Homma S. Stroke in heart failure: atrial fibrillation revisited? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19:1-2.
51. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, Weston SA, Ballman KV, Meverden RA, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J*. 2006;152:102-9.
52. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology*. 2000;54:288-94.
53. Katz SD, Marantz PR, Biasucci L, Jondeau G, Lee K, Brennan C, et al. Low incidence of stroke in ambulatory patients with heart failure: a prospective study. *Am Heart J*. 1993;126:141-6.
54. Massie BM. The year in heart failure: 2004. *J Card Fail*. 2005;11:1-6.
55. Massie BM, Krol WF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Collins JF, et al. The Warfarin and Antiplatelet Therapy in Heart Failure trial (WATCH): rationale, design, and baseline patient characteristics. *J Card Fail*. 2004;10:101-12.
56. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, Armstrong PW, Cleland JG, Ezekowitz M, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation*. 2009;119:1616-24.
57. Pullicino P, Thompson JL, Barton B, Levin B, Graham S, Freudenberger RS. Warfarin versus aspirin in patients with reduced cardiac ejection fraction (WARCEF): rationale, objectives, and design. *J Card Fail*. 2006;12:39-46.
58. Petty GW, Khandheria BK, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Predictors of cerebrovascular events and death among patients with valvular heart disease: A population-based study. *Stroke*. 2000;31:2628-35.
59. Freed LA, Levy D, Levine RA, Larson MG, Evans JC, Fuller DL, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med*. 1999;341:1-7.
60. Barnett HJ, Jones MW, Boughner DR, Kostuk WJ. Cerebral ischemic events associated with prolapsing mitral valve. *Arch Neurol*. 1976;33:777-82.
61. Orenca AJ, Petty GW, Khandheria BK, O'Fallon WM, Whisnant JP. Mitral valve prolapse and the risk of stroke after initial cerebral ischemia. *Neurology*. 1995;45:1083-6.
62. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, Graber HL. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med*. 1979;66:967-77.
63. Coulshed N, Epstein EJ, McKendrick CS, Galloway RW, Walker E. Systemic embolism in mitral valve disease. *Br Heart J*. 1970;32:26-34.
64. Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM, Pollock AM. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1974;37:378-83.
65. Szekely P. Systemic embolism and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *Br Med J*. 1964;1:1209-12.
66. Mok CK, Boey J, Wang R, Chan TK, Cheung KL, Lee PK, et al. Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation*. 1985;72:1059-63.
67. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, Latour Y, Gunstensen J, Basile F, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med*. 1993;329:524-9.
68. Ruttman E, Willeit J, Ulmer H, Chevtchik O, Hofer D, Poewe W, et al. Neurological outcome of septic cardioembolic stroke after infective endocarditis. *Stroke*. 2006;37:2094-9.
69. Thomas MP, Wang A. Clinical problem-solving. Taken out of context. *N Engl J Med*. 2008;359:2478-82.
70. Derex I, Bonnefoy E, Delahaye F. Impact of stroke on therapeutic decision making in infective endocarditis. *J Neurol*. 2010;257:315-21.
71. Snygg-Martin U, Gustafsson L, Rosengren L, Alsjö A, Ackerholm P, Andersson R, et al. Cerebrovascular complications in patients with left-sided infective endocarditis are common: a prospective study using magnetic resonance imaging and neurochemical brain damage markers. *Clin Infect Dis*. 2008;47:23-30.
72. Rohmann S, Erbel R, Gorge G, Makowski T, Mohr-Kahaly S, Nixdorff U, et al. Clinical relevance of vegetation localization by transoesophageal echocardiography in infective endocarditis. *Eur Heart J*. 1992;13:446-52.
73. Anderson DJ, Goldstein LB, Wilkinson WE, Corey GR, Cabell CH, Sanders LL, et al. Stroke location, characterization, severity, and outcome in mitral vs aortic valve endocarditis. *Neurology*. 2003;61:1341-6.
74. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler Jr VG, Bolger AF, Levison ME, et al., Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia; American Heart Association; Infectious Diseases Society of America. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Councils on Clinical Cardiology, Stroke, and Cardiovascular Surgery and Anesthesia, American Heart Association: endorsed by the Infectious Diseases Society of America. *Circulation*. 2005;111:e394-e434.

75. Horstkotte D, Follath F, Gutschik E, Lengyel M, Oto A, Pavie A, et al., Task Force Members on Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); Document Reviewers. Guidelines on prevention, diagnosis and treatment of infective endocarditis executive summary; the task force on infective endocarditis of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004;25:267–76.
76. Piper C, Wiemer M, Schulte HD, Horstkotte D. Stroke is not a contraindication for urgent valve replacement in acute infective endocarditis. *J Heart Valve Dis*. 2001;10:703–11.
77. Angstwurm K, Borges AC, Halle E, Schielke E, Einhaupl KM, Weber JR. Timing the valve replacement in infective endocarditis involving the brain. *J Neurol*. 2004;251:1220–6.
78. Dukkupati S, O'Neill WW, Harjai KJ, Sanders WP, Deo D, Boura JA, et al. Characteristics of cerebrovascular accidents after percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1161–7.
79. Fuchs S, Stabile E, Kinnaird TD, Mintz GS, Gruberg L, Canos DA, et al. Stroke complicating percutaneous coronary interventions: incidence, predictors, and prognostic implications. *Circulation*. 2002;106:86–91.
80. Jauch EC, Cucchiara B, Adeoye O, Meurer W, Brice J, Chan YY, et al. Part 11: adult stroke: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2010;122 Suppl 3:S818–28.
81. Khatri P, Taylor RA, Palumbo V, Rajajee V, Katz JM, Chalela JA, et al. The safety and efficacy of thrombolysis for strokes after cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:906–11.
82. Puskas JD, Winston AD, Wright CE, Gott JP, Brown WM 3rd, Craver JM, et al. Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1053–6.
83. Moazami N, Smedira NG, McCarthy PM, Katzan I, Sila CA, Lytle BW, et al. Safety and efficacy of intraarterial thrombolysis for perioperative stroke after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:1933–7.
84. Fukuda I, Imazuru T, Osaka M, Watanabe K, Meguro K, Wada M. Thrombolytic therapy for delayed, in-hospital stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2003;76:1293–5.
85. Selnes OA, Royall RM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Quaskey S, McKhann GM. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol*. 2001;58:598–604.
86. Selnes OA, Grega MA, Borowicz LM Jr, Royall RM, McKhann GM, Baumgartner WA. Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1377–84.
87. McKhann GM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Bailey MM, Barry SJ, Zeger SL, et al. Is there cognitive decline 1 year after CABG? Comparison with surgical and nonsurgical controls. *Neurology*. 2005;65:991–9.
88. Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA*. 2002;287:1405–12.
89. Kopelnik A, Zaroff JG. Neurocardiogenic injury in neurovascular disorders. *Crit Care Clin*. 2006;22:733–52.
90. Bhakta D, Groh WJ. Cardiac function tests in neuromuscular diseases. *Neurol Clin*. 2004;22:591–617.
91. Breton R, Mathieu J. Usefulness of clinical and electrocardiographic data for predicting adverse cardiac events in patients with myotonic dystrophy. *Can J Cardiol*. 2009;25:e23–e27.
92. Groh WJ, Groh MR, Saha C, Kincaid JC, Simmons Z, Ciafaloni E, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med*. 2008;358:2688–97.
93. Stollberger C, Winkler-Dworak M, Blazek G, Finsterer J. Association of electrocardiographic abnormalities with cardiac findings and neuromuscular disorders in left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Cardiology*. 2007;107:374–9.
94. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359:687–95.
95. Holmgren D, Wahlander H, Eriksson BO, Oldfors A, Holme E, Tulinius M. Cardiomyopathy in children with mitochondrial disease; clinical course and cardiological findings. *Eur Heart J*. 2003;24:280–8.
96. Marin-Garcia J, Goldenthal MJ, Filiano JJ. Cardiomyopathy associated with neurologic disorders and mitochondrial phenotype. *J Child Neurol*. 2002;17:759–65.
97. Berenberg RA, Pellock JM, DiMauro S, Schotland DL, Bonilla E, Eastwood A, et al. Lumping or splitting? "Ophthalmoplegia-plus" or Kearns-Sayre syndrome? *Ann Neurol*. 1977;1:37–54.
98. Yokota R, Shirotani M, Kouchi I, Hirai T, Uemori N, Ohta Y, et al. Subclinical Becker's muscular dystrophy presenting with severe heart failure. *Intern Med*. 2004;43:204–8.
99. McNally EM. Duchenne muscular dystrophy: how bad is the heart? *Heart*. 2008;94:976–7.
100. Mavrogeni S, Papavasiliou A, Spargias K, Constandoulakis P, Papadopoulos G, Karanasios E, et al. Myocardial inflammation in Duchenne Muscular Dystrophy as a precipitating factor for heart failure: a prospective study. *BMC Neurol*. 2010;10:33.
101. Yilmaz A, Gdynia HJ, Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, Basso C, et al. Cardiac involvement in patients with Becker muscular dystrophy: new diagnostic and pathophysiological insights by a CMR approach. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008;10:50.
102. Bushby K, Muntoni F, Bourke JP. 107th ENMC international workshop: the management of cardiac involvement in muscular dystrophy and myotonic dystrophy. 7th-9th June 2002, Naarden, the Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2003;13:166–72.
103. Duboc D, Meune C, Lerebours G, Devaux JY, Vaksmann G, Becane HM. Effect of perindopril on the onset and progression of left ventricular dysfunction in Duchenne muscular dystrophy. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:855–7.
104. Duboc D, Meune C, Pierre B, Wahbi K, Eymard B, Toutain A, et al. Perindopril preventive treatment on mortality in Duchenne muscular dystrophy: 10 years' follow-up. *Am Heart J*. 2007;154:596–602.
105. Boriani G, Gallina M, Merlini L, Bonne G, Toniolo D, Amati S, et al. Clinical relevance of atrial fibrillation/flutter, stroke, pacemaker implant, and heart failure in Emery-Dreifuss muscular dystrophy: a long-term longitudinal study. *Stroke*. 2003;34:901–8.
106. Vohanka S, Vytopil M, Bednarik J, Lukas Z, Kadanka Z, Schildberger J, et al. A mutation in the X-linked Emery-Dreifuss muscular dystrophy gene in a patient affected with conduction cardiomyopathy. *Neuromuscul Disord*. 2001;11:411–3.
107. Kichuk Chrisant MR, Drummond-Webb J, Hallowell S, Friedman NR. Cardiac transplantation in twins with autosomal dominant Emery-Dreifuss muscular dystrophy. *J Heart Lung Transplant*. 2004;23:496–8.