



CARDIOLOGÍA DEL ADULTO - REVISIÓN DE TEMAS

Factores determinantes del déficit cognitivo en la insuficiencia cardiaca congestiva

Deciding factors of cognitive deficit in congestive heart failure

Silvia L. Ruiz, RN.⁽¹⁾; Ruby E. Dueñas, RN.⁽¹⁾; Jenny C. Gómez, PS.⁽¹⁾; Ronald G. García, MD., PhD.⁽¹⁾

Floridablanca, Santander, Colombia.

La insuficiencia cardiaca congestiva constituye una de las principales causas de hospitalización, morbilidad y mortalidad en los países occidentales. Aunque en Colombia no se conocen con exactitud su incidencia y prevalencia, recientemente se ha planteado que está adquiriendo proporciones epidémicas. Diversos estudios demuestran que los pacientes con esta condición presentan alteraciones cognitivas tales como pérdida de la memoria y déficit de atención, las cuales se relacionan con un peor pronóstico clínico. Los síntomas cognitivos no sólo indican una enfermedad cardiaca más avanzada, sino que también se asocian con pobre adherencia al tratamiento y menor calidad de vida. A pesar de su importancia, los mecanismos fisiopatológicos de esta relación no son claros. Se sugiere que las alteraciones hemodinámicas cerebrales derivadas de la disminución en el gasto cardiaco, así como de la presencia de múltiples microinfartos cerebrales secundarios a microembolismos, podrían relacionarse con alteraciones cognitivas en dichos pacientes. Sin embargo, hasta el momento no existen suficientes datos que permitan confirmar esta hipótesis.

PALABRAS CLAVE: insuficiencia cardiaca congestiva, deterioro cognitivo, gasto cardiaco.

Congestive heart failure is a leading cause of hospitalization, morbidity and mortality in the Western countries. Although its incidence and prevalence in Colombia is not fully established, it seems to be acquiring epidemic proportions. Several studies have shown that patients with congestive heart failure present cognitive impairments such as memory loss and attention deficit, which are associated with a worse clinical prognosis. The cognitive symptoms are not only indicative of a more advanced heart disease but are also associated with poor adherence to treatment and lower quality of life. Despite their importance, the pathophysiological mechanisms of this relationship have not been clearly defined. It has been suggested that the cerebral hemodynamic changes resulting from a decrease in cardiac output and from the presence of multiple brain microinfarctions secondary to microembolisms could be related to cognitive impairment in patients with congestive heart failure. However, until now no sufficient data are available to confirm this hypothesis.

KEY WORDS: Congestive heart failure, cognitive impairment, cardiac output.

(Rev Colomb Cardiol 2009; 16: 249-255)

(1) Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Floridablanca, Colombia.

Correspondencia: Dr. Ronald Gerardo García. Instituto de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia. Calle 155° N° 23-58. Tercer Piso. Floridablanca, Santander, Colombia. Teléfono: (57-7) 639 9292 Ext. 331, 344. Correo electrónico: ronaldgarcia@fcv.org

Recibido: 09/02/2009. Aceptado: 09/11/2009.

Introducción

La insuficiencia cardiaca congestiva constituye una de las principales causas de hospitalización, morbilidad y mortalidad en los países occidentales (1) con una incidencia aproximada de 2% en la población general (2-6). En la actualidad en Colombia no se tiene un dato exacto sobre su incidencia y prevalencia; no obstante, es probable que se relacione de manera directa con la alta incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares como la enfermedad arterial coronaria y la enfermedad de Chagas, y ocupe los primeros lugares en cifras de morbilidad y mortalidad en nuestra población (7).

A partir de 1977, se empezó a documentar la relación existente entre insuficiencia cardiaca congestiva y presencia de alteraciones cognitivas, la cual se expresó con el término «demencia cardiogénica» (8). Recientes estudios reportan que el deterioro cognitivo es 1,96 veces mayor en personas con insuficiencia cardiaca congestiva que en la población mayor de 65 años, y se caracteriza por alteraciones como falta de memoria y atención, y disminución en la capacidad de reacción a estímulos externos (9). Los síntomas cognitivos no sólo advierten de una enfermedad cardiaca más avanzada, sino que además se asocian con pobre adherencia al tratamiento y menor calidad de vida, las cuales se relacionan con un peor pronóstico clínico (10).

El deterioro cognitivo en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva se atribuye en primera instancia a dos mecanismos fisiopatológicos. El primero parte del daño de la estructura cardiaca y su impacto en la perfusión cerebral, si bien no se ha demostrado una correlación directa entre la disfunción ventricular izquierda y los síntomas cognitivos. El otro mecanismo es la formación de múltiples microémbolos en las cavidades cardiacas que migran a la circulación cerebral y ocasionan microinfartos (11, 12).

El objetivo de este artículo es revisar la evidencia disponible acerca de los mecanismos fisiopatológicos y las implicaciones de la relación entre el deterioro cognitivo y el síndrome clínico de la insuficiencia cardiaca congestiva.

Aspectos epidemiológicos de la insuficiencia cardiaca congestiva

La insuficiencia cardiaca congestiva es la complicación más importante y frecuente de las enfermedades que afectan al corazón, ya que se reporta una prevalencia de

10% en mayores de 70 años (13). Según la *American Heart Association* (AHA) al año se reportan 550.000 nuevos casos de insuficiencia cardiaca congestiva en los Estados Unidos; adicionalmente se calcula que hay más de 5 millones de norteamericanos con esta enfermedad (14).

La organización y conducción de estudios epidemiológicos de insuficiencia cardiaca congestiva en países en vía de desarrollo, es un proceso de difícil ejecución debido a la escasa disponibilidad de recursos para la investigación en salud. En consecuencia, en estas regiones son escasos los datos sobre su incidencia, prevalencia y pronóstico (15). Hoy Latinoamérica enfrenta la primera fase de una epidemia de enfermedad coronaria que probablemente aumentará la incidencia de insuficiencia cardiaca congestiva en los próximos años (15-17). Adicional a ello, se dice que la elevada prevalencia de factores de riesgo como diabetes, hipertensión y obesidad, así como el envejecimiento de la población contribuirán a un incremento aún mayor en la incidencia de esta patología en nuestra región (15). Es de esperarse que en un corto plazo las cifras de prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva en nuestro país, lleguen a ser similares o incluso mayores a las que reportan los países desarrollados, lo cual significaría, con una frecuencia esperada de 2%, que la cifra de personas con insuficiencia cardiaca congestiva en Colombia sea aproximadamente de 880.000, convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública.

Esta es una enfermedad incapacitante y costosa. Para 2007 la AHA estimó que en Estados Unidos el costo de la atención de pacientes con este padecimiento superó los 33 billones de dólares (14). Debido a su elevada prevalencia y alta tasa de ingresos-reingresos hospitalarios, esta enfermedad supone un problema de salud pública por su gran carga asistencial. En conjunto se estima que los costos directos de la insuficiencia cardiaca congestiva suponen de 1% a 2% del presupuesto sanitario de los países desarrollados (18). Un estudio realizado en una clínica cardiovascular en Colombia, mostró que 40% del total de hospitalizaciones de origen cardiovascular, se debieron a insuficiencia cardiaca congestiva, siendo la enfermedad arterial coronaria la principal causa (27,5% de los casos), seguida por la enfermedad de Chagas (18,8%) y las enfermedades de origen reumático (13%) (19).

De otra parte, la insuficiencia cardiaca congestiva es responsable de un alto grado de discapacidad al afectar la condición física de los pacientes como consecuencia de síntomas como disnea, fatiga, edemas y pérdida de

masa muscular. A ello se suman las restricciones en la dieta, la dificultad para realizar actividades de la vida diaria, la pérdida progresiva de la autonomía, los efectos secundarios de los medicamentos y los ingresos recurrentes al hospital (20-22).

Aunque la supervivencia de esta condición ha mejorado en los últimos años, continúa teniendo un mal pronóstico con una mortalidad aproximada de 50% a los cinco años del diagnóstico (23). En Colombia no se conocen cifras exactas de mortalidad por insuficiencia cardiaca congestiva, aunque se estima que sea alta, debido a datos que muestran que la mortalidad por enfermedad coronaria se ha incrementado aproximadamente en 2,1% anual en los últimos años (16). Uno de los principales factores que contribuyen a un peor pronóstico de sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva, es el inadecuado cumplimiento terapéutico (abandono de fármacos, medidas higiénicas y dietéticas), que ocurre en 15% a 65% de los casos (24). Recientes estudios indican que la presencia de alteraciones cognitivas podría ser en gran parte responsable de la baja adherencia a las diversas medidas terapéuticas con el consecuente efecto negativo en su morbilidad (25, 26).

Insuficiencia cardiaca congestiva y deterioro cognitivo

Los resultados de diversos estudios afirman que una gran proporción de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva presenta algún grado de deterioro cognitivo, probablemente asociado a una reducción en el flujo sanguíneo cerebral, ocasionado por bajo gasto cardiaco (1, 27, 28). Algunos reportes indican que hasta 80% de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva severa llegan a presentar alteraciones en funciones cognitivas como la memoria, la atención, el aprendizaje, la resolución de problemas y las funciones ejecutivas (29, 30).

Se ha documentado que la severidad del deterioro cognitivo depende del estadio de la insuficiencia cardiaca congestiva, ya que individuos con un mayor compromiso cardiovascular manifiestan mayores dificultades en la ejecución de tareas específicas de dominio cognitivo (31).

La presencia de alteraciones cognitivas repercute de manera directa en la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva al asociarse con disminución en el autocuidado, independencia reducida para la realización de actividades diarias y empeoramiento de la sintomatología clínica (32, 33).

El riesgo de presentar déficit cognitivo en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva se incrementa con la edad, afectando de forma más frecuente a pacientes mayores de 70 años (34). En un estudio realizado por Zuccalà y colaboradores (34) en 57 sujetos con edad promedio de 77 años y con diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva admitidos a una unidad geriátrica a lo largo de un periodo de seis meses, a quienes se les aplicó el *Mini Mental State Examination* (MMSE), se evidenció que aproximadamente 53% presentaba puntajes menores a 24, lo cual sugiere deterioro cognitivo, un porcentaje significativamente mayor que el encontrado en sujetos sanos de la misma edad. El peor desempeño se observó en las pruebas de razonamiento complejo. Adicionalmente, se encontró una asociación directa entre la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el desempeño en el MMSE. Así, se observó que los sujetos con una fracción de eyección menor a 30% presentaron puntuaciones significativamente menores que aquellos con una fracción de eyección más alta. Aunque la edad es un importante factor de riesgo para presentar déficit cognitivo en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, estas alteraciones no son exclusivas de pacientes seniles. En algunos estudios, en los cuales se realizaron valoraciones neuropsicológicas detalladas antes de la realización de trasplante cardiaco, se halló una elevada frecuencia de alteraciones cognitivas (50%) en pacientes relativamente jóvenes (35-37). En uno de estos estudios llevado a cabo por Borstein y colaboradores (35), de 62 pacientes incluidos, con un promedio de edad de 44,7 años, 58% presentó alteraciones cognitivas generalizadas, con mayores pérdidas en la formación de conceptos, atención, habilidades psicomotoras y razonamiento. Una reciente revisión sistemática que incluyó 22 estudios con una muestra total de 2.937 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y 14.848 controles, concluyó que la insuficiencia cardiaca congestiva se asocia con un OR de 1,62 (IC 95% 1,48-1,79) para la presentación de déficit cognitivo (1).

La aparición de déficit cognitivo también tiene una relación directa con el grado de discapacidad de este tipo de pacientes (33). Previamente se estableció que un alto grado de discapacidad en sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva es un factor que predice pobre calidad de vida, mayor consumo de recursos médicos, aumento de la mortalidad y hospitalizaciones frecuentes (38). De este modo, la asociación entre déficit cognitivo e insuficiencia cardiaca congestiva aumenta el impacto de esta entidad sobre los sistemas de salud.

La discapacidad en sujetos con insuficiencia cardiaca congestiva y déficit cognitivo, se manifiesta principalmente en dificultades para la toma de decisiones, planeación y concentración en las tareas diarias, así como baja adherencia al tratamiento (39). Por ejemplo, Cline y colaboradores (26), en un estudio descriptivo realizado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, reportaron que 45% de los participantes fueron incapaces de nombrar el medicamento que recibían para el tratamiento de su enfermedad, 50% no pudo recordar las dosis y 63% no recordó a qué hora del día debía tomarlos. Todos los sujetos habían sido entrevistados 30 días después de recibir una información verbal y escrita detallada acerca de su tratamiento. La incapacidad para tomar de forma correcta la medicación prescrita en estos pacientes con alteraciones cognitivas, puede incrementar la frecuencia de complicaciones asociadas con la insuficiencia cardiaca congestiva (31).

Aproximadamente 50% de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca congestiva se asocian con la falta de adherencia al tratamiento. Entre pacientes hospitalizados por falla cardiaca descompensada, de 42% a 80% de los sujetos tiene baja adherencia al tratamiento farmacológico y de 49% a 78% no cumple de forma adecuada con las recomendaciones nutricionales prescritas por su médico (40). Debido a que el déficit cognitivo tiene un impacto significativo en la habilidad del paciente para entender y cumplir su régimen terapéutico, el mayor entendimiento de estas alteraciones puede reflejarse en el desarrollo de estrategias terapéuticas más costo-efectivas para estos pacientes.

Mecanismos fisiopatológicos de la relación entre insuficiencia cardiaca congestiva y déficit cognitivo

A pesar de la importancia de la relación entre insuficiencia cardiaca congestiva y déficit cognitivo, los mecanismos fisiopatológicos de esta asociación no son claros. Clark y colaboradores (9) mencionan algunos de los factores que pudiesen explicar el deterioro cognitivo en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (Figura 1); sin embargo, la teoría más aceptada es que en estos pacientes el deterioro cognitivo puede asociarse con la disminución del gasto cardiaco, que altera la fuente de oxígeno y nutrientes a nivel cerebral (1, 27, 41, 42), así como con la presencia de múltiples microémbolos de origen cardiaco que producen áreas de infarto cerebral (1, 43).



Figura 1. Factores relacionados con la presencia de déficit cognitivo en la insuficiencia cardiaca congestiva.

En condiciones normales, el flujo sanguíneo cerebral varía de acuerdo con los rangos de presión arterial sistémica, a través de un proceso conocido como autorregulación cerebral. En la insuficiencia cardiaca congestiva el gasto cardiaco disminuye y ocurre una redistribución del flujo sanguíneo para favorecer al corazón y al cerebro a expensas del músculo esquelético, la piel, el bazo y el riñón (44). A medida que la disfunción ventricular progresa, el gasto cardiaco continúa disminuyendo junto con la presión arterial media. Cuando ésta cae por debajo de 60 mm Hg, la capacidad de autorregulación cerebral se ve afectada y se disminuye el flujo sanguíneo cerebral. Diversos estudios demuestran que la insuficiencia cardiaca congestiva se asocia con una disminución del flujo cerebral efectivo (44, 45). En un estudio realizado en pacientes candidatos a transplante cardiaco (44), se midió el flujo sanguíneo cerebral a través de tomografía por emisión de fotón único (SPECT) y Doppler transcraneal (TCD) en la evaluación pre-transplante, y se encontró un flujo sanguíneo cerebral en reposo 31% menor en comparación con el grupo control cuyo flujo sanguíneo cerebral fue de 52 mL/min/100 g. La presión arterial media también fue significativamente baja (76 mm Hg) en comparación con el grupo control (95 mmHg). Luego de un mes del transplante los valores de flujo sanguíneo cerebral y presión arterial media se normalizaron. En otro estudio con 22 pacientes sometidos a transplante cardiaco (45), las velocidades de flujo cerebral detectadas por TCD aumentaron 53% en el postoperatorio, como consecuencia de un aumento del

gasto cardiaco posterior al trasplante. Adicionalmente, en pacientes jóvenes con insuficiencia cardiaca congestiva, se observa que la presencia de alteraciones cognitivas se asocia de forma directa con elevación de la presión auricular derecha y disminución del volumen de eyección (35), apoyando la teoría que el déficit cognitivo en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva es ocasionado por fallas en los mecanismos de autorregulación cerebral que mantienen el flujo sanguíneo cerebral, produciendo hipoperfusión severa e hipoxia (42).

Los efectos de la hipoperfusión cerebral e hipoxia en el funcionamiento del sistema nervioso, se han estudiado en modelos animales (46-48) y en sujetos con diversas patologías (30, 49, 50). En modelos animales, se ha demostrado que la disminución en los niveles de oxígeno causa neurotoxicidad a lo largo del sistema nervioso, particularmente en ciertas áreas vulnerables a la hipoxia (hipocampo, amígdala, lóbulos frontales y cerebelo) y que pueden verse afectadas incluso en periodos cortos de disminución del flujo sanguíneo (46-48). Con base en estos estudios es posible plantear la hipótesis de que estas áreas podrían verse afectadas en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva durante periodos de descompensación que disminuyan el gasto cardiaco y el flujo cerebral efectivo. De hecho, algunos estudios identificaron anomalías estructurales cerebrales en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva consistentes con los efectos de la hipoxia cerebral crónica observada en modelos animales (51, 52). En un estudio realizado por Schmidt y colaboradores (51) los pacientes con cardiopatía idiopática dilatada, a quienes se les realizó una resonancia magnética cerebral, presentaron mayor frecuencia de infartos cerebrales, atrofia cortical y ventriculomegalia en comparación con sujetos controles. Adicionalmente, doce pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que presentaron anomalías en la resonancia magnética cerebral tuvieron un desempeño pobre en las pruebas de memoria verbal, aprendizaje y memoria en comparación con aquellos participantes sin alteraciones estructurales. Los hallazgos en la resonancia se asociaron de forma directa con la duración de la insuficiencia cardiaca congestiva, pero no con la fracción de eyección ventricular, la severidad de la sintomatología o la edad de los participantes. En otro estudio, Woo y colaboradores (12) reportaron hallazgos similares en un estudio con resonancia magnética cerebral realizado en nueve pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva al compararlos con veintisiete controles pareados por edad. Los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva presentaron un volumen de materia gris significativamente

menor en regiones específicas del cerebro incluyendo: corteza insular, corteza frontal, giro parahipocampal, cíngulo, corteza cerebelar y núcleos cerebrales profundos relacionados con funciones autonómicas y respiratorias. Por último, en un estudio de casos y controles realizado recientemente, se evidenció que los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva presentan además áreas de hiperintensidad de la materia blanca y atrofia medial temporal. Estas áreas se asociaron de forma significativa con la gravedad y la duración de la insuficiencia cardiaca congestiva (52).

Adicional a la disminución de la perfusión cerebral, otra causa de alteraciones cognitivas en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva puede ser la presencia de múltiples émbolos cerebrales (27). En estadios avanzados de la insuficiencia cardiaca congestiva son frecuentes las complicaciones tromboembólicas producidas por desprendimientos de émbolos provenientes de trombos formados en zonas discinéticas y/o en aneurismas de las cavidades cardiacas (53). En un estudio reciente, en el cual se realizó valoración de la hemodinámica cerebrovascular mediante Doppler transcraneano, se encontró una correlación directa significativa entre la velocidad media de flujo cerebral y el índice de pulsatibilidad de la arteria cerebral media derecha y los puntajes obtenidos en el MMSE (43) en 88 pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Después de excluir a los pacientes con historia previa de enfermedad cerebrovascular, sólo persistió la correlación con el índice de pulsatibilidad. Los autores del estudio reportan que la elevada resistencia cerebrovascular asociada a un peor desempeño cognitivo en estos pacientes, sugiere una etiología microembólica; sin embargo, la ausencia de imágenes cerebrales contundentes les impidió comprobar esta hipótesis.

A pesar de los estudios descritos, aún se desconoce la influencia real de los cambios cerebrales encontrados en el déficit cognitivo que se observa en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Algunas limitaciones de los estudios imaginológicos realizados previamente han sido los pequeños tamaños de muestra utilizados y algunos sesgos en la selección de los participantes, lo que resta validez a sus conclusiones. Así mismo, las técnicas imaginológicas utilizadas hasta el momento, se han limitado a describir los cambios estructurales encontrados y no han permitido la caracterización funcional de las posibles áreas afectadas en este tipo de pacientes.

Conclusión

Se ha documentado que los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva presentan deterioro cognitivo de acuerdo con el estadio de la falla, ya que individuos con un mayor compromiso cardiovascular manifiestan mayores dificultades en la ejecución de tareas específicas de dominio cognitivo.

En la actualidad se postula que el deterioro cognitivo en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva puede asociarse con la disminución del gasto cardíaco, que altera la fuente de oxígeno y nutrientes a nivel cerebral, así como con la presencia de múltiples microémbolos de origen cardíaco que producen áreas de infarto cerebral. La aparición de alteraciones cognitivas repercute de manera directa en la disminución de la calidad de vida y el autocuidado, a ello se suma el mayor consumo de recursos médicos, el incremento de la mortalidad y las hospitalizaciones frecuentes. Dicha asociación no es del todo clara, por lo cual los estudios futuros deben enfocarse en la búsqueda de los mecanismos fisiopatológicos de la relación entre deterioro cognitivo e insuficiencia cardíaca congestiva, para así formular intervenciones efectivas que permitan reducir las complicaciones derivadas de estas condiciones.

Agradecimientos

Los autores recibieron soporte financiero del Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología «Francisco José de Caldas» COLCIENCIAS (Grant 656645921606).

Silvia Liliana Ruiz y Ruby Emilce Dueñas recibieron soporte financiero dentro del programa jóvenes investigadores del Instituto para el Desarrollo de la Ciencia y la tecnología de Colombia, COLCIENCIAS.

Bibliografía

- Vogels L, Scheltens P, Schroeder-Tanka JM, et al. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 440-49.
- Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med* 2003; 348: 2007-18.
- Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 6A-13A.
- Cowie MR, Zaphiriou A. Management of chronic heart failure. *BMJ* 2002; 325: 422-5.
- Murray-Thomas T, Cowie MR. Epidemiology and clinical aspects of congestive heart failure. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2003; 4: 131-6.
- Mayou R, Blackwood R, Bryant B, Garnham J. Cardiac failure: symptoms and functional status. *J Psychosom Res* 1991; 35: 399-407.
- Gómez E. La falla cardíaca: muchos avances pocas intervenciones. Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Disponible en www.scc.org.co/revista.cfm?do=detalle&idarticulo=381&idpublicacion=63. Consultado en: 10 de marzo de 2008.
- Emerson TR, Milne JR, Gardner AJ. Cardiogenic dementia-a myth? *Lancet* 1981; 2: 743-4.
- Clark A.P, McDougall G. Cognitive impairment in heart failure. *Dimens Crit Care Nurs* 2006; 25: 93-100.
- Carlson B, Reigel B, Moser DK. Self-care abilities of patients with heart failure. *Heart Lung* 2001; 30: 351-59.
- Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TR, Magovern GJ. Microemboli during coronary artery bypass grafting: genesis and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 249-57.
- Woo MA, Macey PM, Fonarow GC, Hamilton MA, Harper RM. Regional brain gray matter loss in heart failure. *J Appl Physiol* 2001; 95: 677-84.
- Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, et al. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics: 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-171.
- Cubillos-Garzón L, Casas J, Morillo C. Congestive heart failure in Latin America: The next epidemic. *Am Heart J* 2004; 147: 412-7.
- Bautista L. Tendencias de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Colombia y Santander, 1980-1996. ICIB, UIS, Panamerican Health Organization, Bucaramanga: 2000 September (Technical Report).
- Yach D, Hawkes C, Gould CL, et al. The global burden of chronic diseases. *JAMA* 2004; 261: 6-22.
- Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 163-70.
- Cubillos-Garzón L, Duarte E, García R, et al. Experiencia en el manejo clínico de la insuficiencia cardíaca en la Fundación Cardiovascular del Oriente Colombiano. *Rev Col Cardiol* 1999; 9: 312.
- Levenson JW, McCarthy EP, Lynn J, et al. The last six months of life for patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: S101-S109.
- McMurray JJ, Petrie MC, Murdoch DR, et al. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19: 9-16.
- Parajón T, Lupón J, González B, et al. Aplicación en España del cuestionario sobre calidad de vida «Minnesota Living With Heart Failure» para la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 155-60.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318-27.
- Wu JR, Moser DK, Chung ML, et al. Objectively measured, but not self-reported, medication adherence independently predicts event-free survival in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008; 14: 203-10.
- Dickson V, Tkacs N, Riegel B. Cognitive Influences on self care decision making in persons with heart failure. *Am Heart J*, 2007; 154, 424-31.
- Cline C, Bjorck-Linne A, Israelsson B, et al. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Failure* 1999, 1: 45-9.
- Pullicino M, Hart J. Cognitive impairment in congestive heart failure? Embolism vs. hypoperfusion. *Neurology* 2001; 11: 1945-46.
- Georgiadis D, Sievert M, Cencetti S, et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with cardiac failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 407-31.
- Shall R, Petrucci R, Brozena S, et al. Cognitive function in patients with symptomatic dilated cardiomyopathy before and after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1666-72.
- Bennet SJ, Sauvé MJ. Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 2003; 18: 219-42.
- Gorkin L, Norvell N, Rosen R, et al. Assessment of quality of life as observed from the baseline data of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) trial quality-of-life sub-study. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1069-73.
- Sabatini R, Barbisoni P, Rozzini R, et al. Hypotension and cognitive impairment: selective association in patients with heart failure. *Neurology* 2002; 59: 651.
- Zuccalà G, Onder G, Pedrone C, et al. Cognitive dysfunction as a major determinant of disability in patients with heart failure: results of a multicentre survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 109-12.
- Zuccalà G, Cattel C, Manes-Gravina E, et al. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 509-51.

35. Bornstein R, Starling R, Myerowitz P, et al. Neuropsychological function in patients with end-stage heart failure before and after cardiac transplantation. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 205-6.
36. Putzke J, Williams MA, Rayburn BK, et al. The relationship between cardiac function and neuropsychological status among heart transplant candidates. *Card Fail* 1998; 4: 295-303.
37. Schall RR, Petrucci RJ, Brozena SC, et al. Cognitive function in patients with symptomatic heart dilated cardiomyopathy before and after cardiac transplantation. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1666-72.
38. Tate CW, Robertson AD, Zolty R, et al. Quality of life and prognosis in heart failure: results of the Beta-Blocker Evaluation of Survival Trial (BEST). *J Card Fail* 2007; 13: 732-7.
39. 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.
40. Evangelista LS, Dracup K. A closer look at compliance research in heart failure patients in the last decade. *Prog Cardiovasc Nurs* 2000; 15: 97-103.
41. Reigel B, Bennett JA, Davis A, et al. Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. *Am J Crit Care* 2002; 11: 520-28.
42. Sila C. Cognitive impairment in chronic heart failure. *Cleve Clin J Med* 2007; 74: S132-S137.
43. Jesus P, Vieira-de-Melo R, Reis F, et al. cognitive dysfunction in congestive heart failure: transcranial doppler evidence of microembolic etiology. *Arq Neuropsiquiatr* 2006; 64: 207-10.
44. Gruhn N, Larsen FS, Borsgaard S, et al. Cerebral blood flow in patients with chronic heart failure before and after heart transplantation. *Stroke* 2001; 32: 2530-33.
45. Massaro AR, Dutra AP, Almeida DR, et al. Transcranial Doppler assessment of cerebral blood flow: effect of cardiac transplantation. *Neurology* 2006; 66: 124-26.
46. Ohta H, Nishikawa H, Kimura H, et al. Chronic cerebral hypoperfusion by permanent internal carotid ligation produces learning impairment without brain damage in rats. *Neuroscience* 1997; 4: 1039-50.
47. Sekhon LHS, Morgan MK, Spence I, et al. Chronic cerebral hypoperfusion: pathological and behavioral consequences. *Neurosurgery* 1997; 40: 548-56.
48. DeJong GI, Farkas E, Stienstru CM, et al. Cerebral hypoperfusion yields capillary damage in the hippocampal CA1 area that correlates with spatial memory impairment. *Neuroscience* 1999; 91: 203-10.
49. Crews WD, Jefferson AL, Broshek DK, et al. Neuropsychological dysfunction in patients with end-stage pulmonary disease: lung transplant evaluation. *Arch Clin Neuropsychol* 2003; 353-62.
50. Patel M, Coshall C, Rudd AG, et al. Natural history of cognitive impairment after stroke and factors associated with its recovery. *Clin Rehabil* 2003; 17: 158-66.
51. Schmidt R, Fazekas F, Offenbacher H, et al. Brain magnetic resonance imaging and neuropsychologic evaluation of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Stroke* 1991; 23: 247-56.
52. Vogels R, Van der Flier W, Van Harten B, et al. Brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 1003-9.
53. Kalaria VG, Passannante MR, Shah T, et al. Effect of mitral regurgitation on left ventricular thrombus formation in dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1998; 135: 215-20.