



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROGIA
MANUEL VELASCO SUAREZ

VARIACIÓN DE LAS CIFRAS DE TENSIÓN ARTERIAL EN
PACIENTES CON HEMORRAGIA CEREBRAL HIPERTENSIVA AGUDA Y SU
IMPACTO EN EL PRONÓSTICO FUNCIONAL

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA
EN NEUROLOGÍA

PRESENTA

Christian Alan García Estrada

TUTOR DE TESIS

Angel Antonio Arauz Gongora

Ciudad de México, octubre 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Antecedentes.

La respuesta hipertensiva es la elevación de las cifras de tensión arterial (TA) por encima de los valores normales y pre-evento que habitualmente ocurre dentro de las primeras 24 hrs del stroke. Este fenómeno se presenta en >60% de los pacientes que se presentan con stroke en estudio estadounidense. Con un aproximado de 980000 pacientes ingresados anualmente con stroke cada año en EU, esto representa al rededor de medio millón de pacientes con una respuesta hipertensiva aguda al año. Aun mas, con 15 millones de pacientes que presentan un evento vascular cerebral al año, la respuesta hipertensiva esperada seria de al rededor de 10 millones de pacientes.

La hipertensión aguda en el contexto de enfermedad vascular cerebral es atendida por distintos medicos especialistas entre los que se incluyen Urgenciólogos, Intensivistas, internistas, Neurólogos, Neurocirujanos y cardiólogos. Revisiones previas reportan que los medicamentos antihipertensivos y los esquemas de manejo habitualmente no son consistentes con las recomendaciones de las guias internacionales; por ejemplo, datos obtenidos de 1181 pacientes con EVC isquémica ingresados en el Project for Improvement of Stroke Care Management mostraron que hasta el 56% de los pacientes recibian manejo antihipertensivo que no correspondia con las recomendaciones de la ASA (American Stroke Association).

De acuerdo a las definiciones del Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure en su octava edición (JNC 8), se define hipertensión en base a la presencia de cifras por encima de 140/90 mm/Hg (múltiples tomas en días separados). Esta definición de hipertensión define un punto de corte para definir el inicio de tratamiento hipertensivo a largo plazo que es apoyado por la evidencia obtenida de estudios aleatorizados y datos de estudios poblacionales que demuestran la reducción de eventos cardiovasculares con esta cifra como umbral para inicio de tratamiento. Esta definición no se puede utilizar en el contexto de respuesta hipertensiva aguda dado que los criterios mencionados previamente no son validos en tal situación.

De acuerdo a la International Society of Hypertension (ISH), la presencia de cifras de TA por encima de 140/90 es muy frecuente tanto en EVC isquémica (75%) como en hemorrágica (>80%) y se considera como factor independiente de mal pronóstico. Por tanto, para tener consistencia con lo enunciado por la ISH, se define respuesta hipertensiva aguda como: TA sistólica mayor a 140 mmHg y/o TA diastólica mayor de 90 mmHg demostrada en al menos 2 tomas separadas por 5 minutos dentro de las primeras 24 hrs de iniciada la sintomatología.

Esta definición sirve básicamente para proveer una estandarización en cuanto a la prevalencia de tal respuesta y no para la toma de decisiones en cuanto al inicio o no de tratamiento antihipertensivo, lo cual puede variar de acuerdo a la variedad de EVC y otras consideraciones.

Prevalencia de la respuesta hipertensiva aguda.

La prevalencia reportada de tal fenómeno varia dependiendo de los pacientes seleccionados, diseño del estudio y la definición utilizada. En una revisión sistemática de 18 estudios, 52% de los pacientes con EVC tuvieron respuesta hipertensiva aguda al momento de la admisión hospitalaria. Los criterios para definir hipertensión variaron considerablemente: el criterio de TA sistólica (TAS) tenia rango desde 150-200 mmHg y la TA diastólica (TAD) de 90-115 mmHg.

En uno de los estudios mas grandes realizado en EUA utilizando datos del National Hospital Ambulatory Medical Care Survey, observó la presencia de TAS mayor de 140 mmHg en el 63% de 563704 pacientes adultos con EVC en todas sus variantes, asi como TAD mayor de 90 mmHg en 28%, con una TA media (TAM) mayor de 107 mmHg en el 38% de los pacientes.

Otros datos obtenidos del International Stroke Trial donde 17 398 pacientes fueron aleatorizados dentro de las primeras 48 hrs del inicio de los síntomas (promedio de 20 hrs) en 467 hospitales en 36 paises. La TAS promedio al inicio fue de 160.1 mmHg y 82% de los pacientes tenian hipertensión basada en la definicion de la OMS en ese momento (>140 mmHg).

Características de la respuesta hipertensiva aguda.

La respuesta hipertensiva aguda en EVC se caracteriza por ser altamente prevalente, de naturaleza autolimitada y de significado pronóstico. La hipertensión de reciente inicio en pacientes sin historia de cifras elevadas de TA se ha observado hasta en 20% de los pacientes con EVC y 8% en la población general. Se sugiere que estas proporciones son mayores de lo esperado dado la hipertensión premórbida entre los pacientes con EVC. Además, se ha observado reducción espontánea de las cifras de TA (promedio 10-20 mmHg) dentro de los primeros 10 días del evento incluso sin alguna terapia antihipertensiva.

Dentro de los 1455 pacientes del estudio Glycine Antagonist in Neuroprotection International Trial evaluados dentro de las primeras 6 hrs de inicio de los síntomas, la TAM disminuyó gradualmente en las siguientes 60 hrs independientemente de la TAM inicial, con la mayor reducción observada dentro de las 10 hrs posterior a la primera toma.

La significancia pronóstica de la respuesta hipertensiva aguda es evidenciada en una revisión sistemática de 18 estudios que demostró que los paciente con EVC e hipertensión inicial tenian de 1.5 a 5 veces mas riesgo de muerte o dependencia funcional.

Causas de la respuesta hipertensiva aguda.

En al menos una porción de estos pacientes, la respuesta hipertensiva aguda es meramente un reflejo de la presencia de hipertensión arterial inadecuadamente tratada o hipertensión crónica no detectada; aun así, la reducción espontánea de la TA durante los siguientes días en la mayoría de los pacientes sugiere la participación de otros mecanismos transitorios relacionados con el evento vascular.

La EVC ocasiona daño transitorio o permanente a áreas cerebrales encargadas del control de funciones cardiovasculares, incluida la TA. Los sistemas parasimpático y simpático se encuentran lateralizados hacia los hemisferios izquierdo y derecho respectivamente. La corteza prefrontal e insular proveen estímulos inhibitorios y excitatorios de forma respectiva a través de vías que conectan núcleos en el tallo cerebral, particularmente en el núcleo del tracto solitario y la porción ventrolateral de la médula oblonga. Otros centros de regulación que participan se encuentran en la corteza del cíngulo, la amígdala y el hipotálamo. Dada la amplia extensión de estas áreas, las lesiones vasculares las involucran con una extensión variable. El incremento en el tono simpático-adrenal con subsecuente liberación de renina y vasoconstricción de las arteriolas resulta en: 1) daño directo a regiones cerebrales moduladoras o inhibitorias o 2) efectos indirectos por la actividad parasimpática disminuida, lo cual lleva a compromiso en la sensibilidad de los barorreceptores cardíacos en los pacientes con EVC.

Aunque el daño directo sobre dichas regiones representa el mecanismo más probable para explicar la respuesta aguda, también existen otros factores contribuyentes como la liberación de neurotransmisores como el óxido nítrico. Otros contribuyentes para la elevación de las cifras de TA están relacionados con la hospitalización, cefalea, retención urinaria o infecciones concomitantes, que pueden llevar a actividad autonómica anormal y elevación de niveles circulantes de catecolaminas y citocinas inflamatorias con la consecuente respuesta hipertensiva.

El incremento en las cifras de TA asociadas con elevación de la presión intracraneana (PIC) particularmente en la presencia de compresión del tallo tienen particular relevancia en los pacientes con hemorragia intraparenquimatosa y subaracnoidea. La elevación de la PIC puede resultar en incremento de la TA sistémica, sin embargo, la respuesta hipertensiva no parece tener una relación clara con la presencia de isquemia, con los valores de la PIC, herniación transtentorial o la respuesta a la terapia hiperosmolar. Esto sugiere que la causa primaria de la respuesta hipertensiva aguda es dada por el daño o compresión directa de regiones específicas en el cerebro que regulan el control autonómico. Los demás factores asociados mencionados previamente se suman y son

exagerados dada el compromiso en la actividad parasimpática y la sensibilidad de los barorreceptores.

Fisiología Cerebrovascular e Implicaciones del Tratamiento.

Bajo condiciones normales, los cambios en el diámetro las arteriolas precapilares (<400 micras) mantienen el flujo sanguíneo cerebral en el lecho capilar con cifras de TAM de alrededor de 60 a 150 mmHg. El descenso de las cifras de TA ocasionan vasodilatación de las arteriolas hasta un punto máximo y posteriormente hay disminución en el flujo sanguíneo. A la inversa, al aumentar la TA hay una vasoconstricción progresiva de las arteriolas hasta que las cifras sobrepasan el punto de autorregulación, seguido de vasodilatación, incremento en el flujo sanguíneo cerebral, disfunción de la barrera hematoencefálica y edema cerebral.

En pacientes con hipertensión crónica, el límite inferior de la curva de autorregulación es desviado hacia un punto mas alto, presumiblemente al engrosamiento de la pared y el estrechamiento de la luz vascular lo que limita la capacidad de los vasos de resistencia para poder dilatarse. Durante los episodios agudos, la autorregulación puede estar comprometida en las regiones que se encuentran alrededor de la lesión e incluso en el hemisferio contralateral debido a la vasodilatación de los vasos de capacitancia en un intento por incrementar el flujo sanguíneo en respuesta a la isquemia tisular y acidosis.

En presencia de hipertensión intracraneana, las cifras de TAM mayores a 60 mmHg pueden no ser adecuadas para mantener constante el flujo sanguíneo cerebral en el lecho capilar. La evaluación de la diferencia entre la TAM y la presión intra craneana (PIC) se recomienda como un índice para la determinación de la presión de perfusión cerebral. Esta medición global de la presión de perfusión puede subestimar los cambios en la presión y perfusión cerebral en lesiones localizadas, pero resulta útil en ausencia de otro método mas sensible.

Manejo de la respuesta hipertensiva aguda en subtipos de enfermedad vascular cerebral.

A pesar de la alta prevalencia de la respuesta hipertensiva aguda en todos los subtipos de enfermedad vascular cerebral, las diferencias en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes determinan diferentes estrategias de manejo.

La respuesta en la elevación de la TA puede catalogarse de la siguiente forma: 1) disminución espontánea sin intervención farmacológica, 2) no descenso o incluso aumento de las cifras de TA a pesar de manejo antihipertensivo, 3) disminución moderada de la TA con medicación antihipertensiva y 4) disminución severa de la TA con antihipertensivos (descenso mayor de 20% de las cifras basales de TA).

Un factor importante en el manejo médico de estos pacientes es la identificación adecuada de depleción del volumen intravascular (deshidratación), lo cual resulta en una respuesta ya sea hacia la hipertensión o hipotensión y también en una exagerada hipotensión tras la administración de fármacos antihipertensivos.

La identificación temprana y la adecuada reanimación con soluciones parenterales previo a la intervención farmacológica favorece para tener una adecuada respuesta al tratamiento.

Pacientes con hemorragia intracerebral.

Un tercio de los pacientes que se presentan con hemorragia intracraneal demuestran expansión del hematoma (con subsecuente deterioro clínico y muerte) en las primeras horas de instaurado el cuadro. Una TAS inicial mayor de 200 mmHg se asocia con expansión del hematoma y con incremento en la mortalidad en los pacientes con EVC hemorrágica. La reducción de la TA puede limitar tal fenómeno y es bien tolerada debido a mecanismos de reducción en el metabolismo neuronal (hibernación) y la preservación de la autorregulación en el área perihematoma.

En comparación con los pacientes que sufren enfermedad vascular de tipo isquémica en la que existe una curva en U o J en relación a la asociación entre la TAS en rangos de 140-150 y mal pronóstico, en EVC hemorrágica existe solo un estudio que demostró desenlaces desfavorables con TAS <140 mmHg.

Seguridad del tratamiento intensivo temprano.

Estudios observacionales con neuroimagen avanzada demostraron que no existe un área de penumbra significativa perihematoma. Un ensayo clínico aleatorizado utilizando CT con perfusión en pacientes con EVC hemorrágica hipertensiva no encontró disminución en el flujo sanguíneo significativa dentro de la región peri-hematoma tras el inicio temprano y agresivo de la TA, con metas de TAS de <140 mmHg dentro de las primeras horas del evento.

En una cohorte de 211 pacientes que recibieron un protocolo estandar de nicardipino IV para disminución de TA con metas de <160 mmHg de TAS en un promedio de 30 minutos dentro de las primeras 3 hrs de establecido el cuadro, se observó que los mejores desenlaces los obtuvieron los pacientes en los que se lograron las cifras mas bajas de TAS (<135 mmHg). Tanto el estudio ATACH (Antihypertensive Treatment Acute Cerebral Hemorrhage) como el INTERACT1 (Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage) demostraron que es seguro el descenso de las cifras de TA a niveles por debajo de 140 mmHg. Mas recientemente, la fase inicial del INTERACT2 no ha mostrado incremento en la mortalidad o eventos adversos serios con el manejo intensivo temprano en pacientes con EVC hemorrágica de etiología hipertensiva. En algunos estudios

observacionales se encontraron pequeñas lesiones isquémicas mediante RMN (DWI) con relativa frecuencia, sin embargo, su impacto en el desenlace y su asociación con el descenso de la TA varía entre los reportes.

Eficacia del manejo antihipertensivo intensivo temprano.

El ensayo clínico aleatorizado más grande que evalúa la eficacia del manejo antihipertensivo intensivo es el INTERACT2, un estudio fase 3 realizado en 2389 pacientes con EVC hemorrágica y cifras de TAS de 150-220 mmHg dentro de las primeras 6 hrs de instaurado el cuadro. De entre 2794 pacientes en los que se pudo determinar el desenlace

primario, 719 de 1382 participantes (52%) recibieron manejo intensivo con metas de manejo de <140 mmHg dentro de la primera hora de aleatorización, con una duración de 7 días y 785 de 1412 pacientes recibieron manejo conservador (TAS <180 mmHg). En el análisis de los desenlaces se concluyó que los pacientes que se sometieron a manejo intensivo tuvieron un mejor desempeño funcional con puntajes bajos en la escala de RANKIN y con mejor calidad de vida que los pacientes aleatorizados al grupo de manejo conservador. Aunque el INTERACT2 demostró consistencia del efecto del tratamiento dentro de subgrupos de pacientes pre-especificados, no hubo una clara relación entre el desenlace y el tiempo transcurrido entre el inicio de la hemorragia y la instauración del tratamiento así como tampoco se identificó un efecto significativo en la expansión del hematoma. Aun más, solo un tercio de los pacientes pudo alcanzar el objetivo de TAS dentro de la primera hora (la mitad lo logró dentro de las 6 primeras horas) y la mayoría (75%) tuvo un volumen de hematoma de <20 ml.

La evidencia actual sugiere que el manejo intensivo temprano de la TA es seguro y eficaz y que los pacientes sometidos a tal muestran mejor recuperación funcional. Por tanto, es razonable que los pacientes que se presentan con EVC hemorrágica y tienen características similares a los aleatorizados en el INTERACT1 reciban manejo antihipertensivo temprano con metas de <140 mmHg para aumentar sus posibilidades de tener un mejor desenlace.

Existe poca evidencia en relación a la seguridad y eficacia de tal tratamiento en pacientes con hipertensión severa (TAS >220 mmHg), hemorragias con volúmenes grandes y aquellos que requieren descompresión quirúrgica. Dado que la velocidad y el grado de reducción de la TA variará de acuerdo al fármaco y a la vía de administración (bolo vs infusión), la elección del tratamiento debe tomar en cuenta la practicidad, el perfil farmacológico, potenciales efectos adversos y costo. No existe consenso en relación al medicamento ideal para el tratamiento de la respuesta hipertensiva aguda en pacientes con EVC tipo hemorrágica. Un estudio prospectivo observacional reportó el uso de medicamentos intravenosos tales como el labetalol, hidralazina y/o nitroprusiato para mantener la TA en cifras <160/90 dentro de las primeras 24 hrs de iniciado el cuadro. Se observaron tasas bajas de deterioro neurológico y expansión del hematoma en los pacientes tratados. Los que recibieron manejo dentro de las primeras 6 hrs de inicio de los

síntomas tuvieron mayor probabilidad de ser funcionalmente independientes en comparación a los que fueron tratados en las 6-24 hrs siguientes.

Otro estudio evaluó la tolerabilidad y seguridad de infusión IV de nicardipino dentro de las primeras 24 hrs de los síntomas con el objetivo de disminuir y mantener la TAM por debajo de 130 mmHg; el desenlace primario de tolerabilidad fue alcanzado en el 86% de los pacientes. Nuevamente se observaron tasas bajas de deterioro neurológico y expansión del hematoma en los pacientes tratados. Comparaciones indirectas sugirieron que los regímenes basados en bolos de antihipertensivos tienen mayor variabilidad en el control de TA que los protocolos con infusión continua.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles es la evolución de las cifras de tensión arterial en la hemorragia intracerebral hipertensiva aguda y su impacto en el pronóstico en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Neurología Dr. Manuel Velasco Suárez”?

HIPÓTESIS

- 1.- Los pacientes con cifras de TA elevadas al inicio del cuadro tienen peor pronóstico.
- 2.- Las cifras de TA disminuyen dentro de las primeras 24 hrs.

OBJETIVOS

Objetivo General: Describir el comportamiento de las cifras de tensión arterial en pacientes con diagnóstico de hemorragia intracerebral hipertensiva (HICH) y su impacto en el pronóstico funcional.

Objetivo específico:

- 1) Describir la evolución de las cifras de TA en pacientes con enfermedad vascular cerebral de tipo hemorrágica.
- 2) Evaluar el grado de control de la TA antes y después del evento hemorrágico.
- 3) Describir el número y tipo de fármacos utilizados antes y después del evento.

METODOLOGÍA

Diseño

Cohorte retrospectiva.

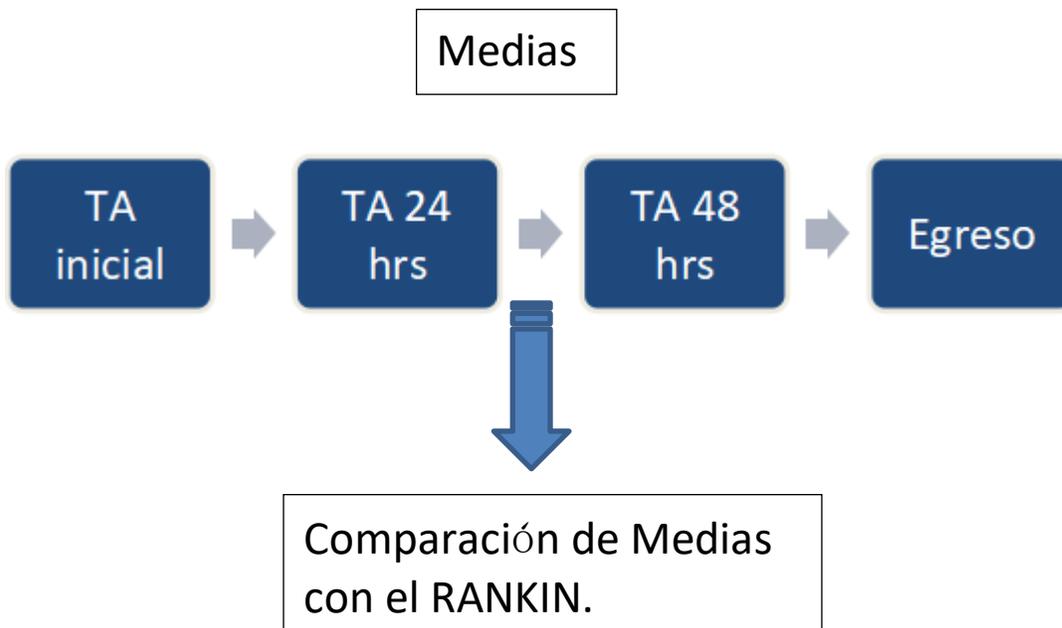
Población de estudio

Se incluirán los pacientes valorados en el servicio de urgencias, hospitalización de Neurología y terapia intensiva neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Dr. Manuel Velazco Suárez, que cuenten con expediente completo con las variables demográficas, paraclínicas y de laboratorio, que cumplan criterios de inclusión y exclusión.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se realizará inicialmente un análisis descriptivo, donde se determinarán las medias de cifras de TA sistólica y diastólica a la primera valoración, a las 24 y 48 hrs y finalmente al egreso (independientemente del tiempo de estancia en urgencias, piso o terapia intensiva). En caso de referencia a otros hospitales se tomarán en cuenta las cifras de TA iniciales. Posteriormente se realizará una comparación de cada una de ellas con el RANKIN final mediante prueba de *T de student* para mediciones múltiples.

Software estadístico: SPSS versión 19.0. 17.



RESULTADOS.

Se incluyeron un total de 264 pacientes con diagnóstico de hemorragia intracerebral hipertensiva aguda registrados en la base de datos de la clínica de enfermedad vascular cerebral del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, de los cuales fueron excluidos 33 pacientes por falta de expediente y datos para contactar al paciente en cuestión.

Un total de 115 hombres y 113 mujeres, con un promedio de edad de 58.36 años, de los cuales el 79% ya tenía previamente el diagnóstico de Hipertensión arterial y el 21% no se conocía como tal.

El promedio de la cifra de TA durante la admisión de de 155 mmHg, a las 24 hrs de 139 mmHg, a las 48 hrs de 135 y al egreso de 130 mmHg. Se observó primero que las cifras de tensión arterial tienden a evolucionar hacia la estabilización en la mayoría de los casos, con un pico predominantemente en la primera valoración clínica. Los puntajes de la escala de RANKIN correspondientes a malas condiciones funcionales o muerte (4-6) se observaron con mayor frecuencia en los pacientes que se presentaron con cifras de TAS elevada (>140 mmHg), los cuales tuvieron un promedio de 150 mmHg y llegando a observar cifras de hasta 210 mmHg en un caso.

Los pacientes que al momento de la valoración se presentaron con cifras de TA por debajo de 140 mmHg tuvieron mejor puntaje de RANKIN.

En relación al tratamiento, es de llamar la atención que del grupo de pacientes que ya se conocían con el diagnóstico de hipertensión arterial, el 28% no se encontraba bajo tratamiento o recibía tratamiento alternativo. 56% de pacientes recibían 1 medicamento antihipertensivo y 12.5% recibían 2 fármacos y el 3.6% recibía 3 o más medicamentos, siendo los más frecuentes del grupo de IECAS, seguido de ARA II y calcioantagonistas. A su egreso, el 65% de los pacientes tuvieron modificación en el tratamiento, con mayor frecuencia ajuste de la dosis del mismo y posteriormente la adición de otro antihipertensivo de un grupo diferente.

CONCLUSIONES.

Tras los resultados obtenidos podemos interpretar que efectivamente los pacientes con hemorragia cerebral hipertensiva aguda que inicialmente tienen cifras de TA por encima de lo normal (>140 mmHg) tienen mayor riesgo de desarrollar mal pronóstico funcional e incluso de mayor mortalidad, ya que se relaciona con mayor deterioro por expansión del hematoma. Esto impacta en la valoración y en el tratamiento ya que con esta información se pueden establecer esquemas de tratamiento antihipertensivo más agresivos durante

las primeras horas de evolución del cuadro ya que estas son las que mas impacto tienen en la evolución clínica del paciente.

Especial atención se debe tener al punto de que un porcentaje nada despreciable de pacientes no se encontraban con esquemas terapéuticos adecuados por lo que se deberá insistir en mejores sistemas de vigilancia particularmente en instituciones de primer nivel que es donde se centra el mayor número de pacientes con hipertensión arterial crónica.

REFERENCIAS

1. Adnan I.Qureshi, Acute Hypertensive Response in Patients With Stroke, Pathophysiology and Management. *Circulation*. 2008;118:176-187.)
2. Lindenauer PK, Mathew MC, Ntuli TS, Pekow PS, Fitzgerald J, Benjamin EM. Use of antihypertensive agents in the management of patients with acute ischemic stroke. *Neurology*. 2004;63:318 – 323.
3. Lakshminarayan K, Anderson DC, Borbas C, Duval S, Luepker RV. Blood pressure management in acute ischemic stroke. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007;9:444–453.
4. Willmot M, Leonardi-Bee J, Bath PM. High blood pressure in acute stroke and subsequent outcome: a systematic review. *Hypertension*. 2004;43:18 –24.
5. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke*. 2002;33: 1315–1320.
6. Rodriguez-Yanez M, Castellanos M, Blanco M, Garcia MM, Nombela F, Serena J, Leira R, Lizasoain I, Davalos A, Castillo J. New-onset hypertension and inflammatory response/poor outcome in acute ischemic stroke. *Neurology*. 2006;67:1973 1978.
7. Wallace JD, Levy LL. Blood pressure after stroke. *JAMA*. 1981;246: 2177–2180.
8. Arboix A, Roig H, Rossich R, Martinez EM, Garcia-Eroles L. Differences between hypertensive and non-hypertensive ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 004;11:687–692.
9. Resstel LB, Correa FM. Involvement of the medial prefrontal cortex in central cardiovascular modulation in the rat. *Auton Neurosci*. 2006; 126–127:130 –138.
10. Nason MW Jr, Mason P. Modulation of sympathetic and somatomotor function by the ventromedial medulla. *J Neurophysiol*. 2004;92: 510–522.
11. Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J. Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke*. 1997;28: 1671–1676.
12. Ichiyama RM, Waldrop TG, Iwamoto GA. Neurons in and near insular cortex are responsive to muscular contraction and have sympathetic and/or cardiac-related discharge. *Brain Res*. 2004;1008:273–277.
13. Oppenheimer S. The anatomy and physiology of cortical mechanisms of cardiac control. *Stroke*. 1993;24:13–15.
14. Qureshi AI, Tuhim S, Broderick JP, Batjer HH, Hondo H, Hanley DF. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med*. 2001;344: 1450–1460.

15. Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1990;2:161–192.
16. Moon JS, Janjua N, Ahmed S, Kirmani JF, Harris-Lane P, Jacob M, Ezzeddine MA, Qureshi AI. Prehospital neurologic deterioration in patients with intraparenchymal hemorrhage. *Crit Care Med.* 2008;36:172–175.
17. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Berger J, Zidek W, Treib J, Einhaupl K, Diener HC, Dominiak P. The ACCESS Study: evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke.* 2003;34: 1699–1703.
18. Elewa HF, Kozak A, Johnson MH, Ergul A, Fagan SC. Blood pressure lowering after experimental cerebral ischemia provides neurovascular protection. *J Hypertens.* 2007;25:855– 859.
19. Qureshi AI. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH): rationale and design. *Neurocrit Care.* 2007;6:56–66.
20. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke.* 2003;34:2741–2748.
21. Qureshi AI, Ezzeddine MA, Nasar A, Suri MF, Kirmani JF, Hussein HM, Divani AA, Reddi AS. Prevalence of elevated blood pressure in 563,704 adult patients with stroke presenting to the ED in the United States. *Am J Emerg Med.* 2007;25:32–38.
22. Turnbull F; Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood- pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet.* 2003;362:1527–1535.
23. Rodriguez-Luna D, Piñeiro S, Rubiera M, Ribo M, Coscojuela P, Pagola J, Flores A, Muchada M, Ibarra B, Meler P, Sanjuan E, HernandezGuillamon M, Alvarez Sabin J, Montaner J, Molina CA. Impact of blood pressure changes and course on hematoma growth in acute intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol.* 2013;20:1277–1283.
24. Sakamoto Y, Koga M, Yamagami H, Okuda S, Okada Y, Kimura K, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Hasegawa Y, Kario K, Arihiro S, Sato S, Kobayashi J, Tanaka E, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K; SAMURAI Study Investigators. Systolic blood pressure after intravenous antihypertensive treatment and clinical outcomes in hyperacute intracerebral hemorrhage: The Stroke Acute Management With Urgent RiskFactor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke.* 2013;44:1846–1851.
25. Vemmos KN, Tsivgoulis G, Spengos K, Zakopoulos N, Synetos A, Manios E, Konstantopoulou P, Mavrikakis M. U-shaped relationship between mortality and admission blood pressure in patients with acute stroke. *J Intern Med.* 2004;255:257–265.

26. Zazulia AR, Diringer MN, Videen TO, Adams RE, Yundt K, Aiyagari V, Grubb RL Jr, Powers WJ. Hypoperfusion without ischemia surrounding acute intracerebral hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21:804–810.
27. Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlatshahi D, Coutts SB, Gould B, McCourt R, Asdaghi N, Findlay JM, Emery D, Shuaib A; ICH ADAPT Investigators. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke.* 2013;44:620–626.
28. Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, Heeley E, Skulina C, Parsons MW, Kim JS, Tao QL, Li YC, Jiang JD, Tai LW, Zhang JL, Xu E, Cheng Y, Heritier S, Morgenstern LB, Chalmers J; INTERACT Investigators. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:391–399.
29. Anderson CS, Heeley E, Huang Y, Wang J, Stapf C, Delcourt C, Lindley R, Robinson T, Lavados P, Neal B, Hata J, Arima H, Parsons M, Li Y, Wang J, Heritier S, Li Q, Woodward M, Simes RJ, Davis SM, Chalmers J; INTERACT2 Investigators. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med.* 2013;368:2355–2365.