



ORIGINAL

Supervivencia a largo plazo del ictus isquémico

L. Mérida-Rodrigo^{a,*}, F. Poveda-Gómez^a, M. Camafort-Babkowski^b, F. Rivas-Ruiz^c,
M.D. Martín-Escalante^a, R. Quirós-López^a y J. García-Alegria^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Móra d'Ebre, Móra d'Ebre, Tarragona, España

^c Área de Investigación, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Recibido el 11 de julio de 2011; aceptado el 28 de diciembre de 2011

Disponible en Internet el 16 de marzo de 2012

PALABRAS CLAVE

Ictus;
Isquémico;
Factores de riesgo;
Pronóstico;
Largo-plazo

Resumen

Objetivo: El ictus isquémico es una enfermedad vascular grave, cuyo pronóstico a largo plazo no conocemos en toda su dimensión. Hemos estudiado la supervivencia a largo plazo y sus factores pronósticos tras un primer episodio de ictus agudo de origen isquémico (cardioembólico y aterotrombótico).

Pacientes y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo de pacientes que han requerido ingreso por un primer episodio de ictus isquémico. El ictus se clasificó en aterotrombótico, cardioembólico, lacunar e indeterminado. Los enfermos fueron seguidos durante 10 años.

Resultados: Se incluyeron 415 pacientes (varones: 60%), con una edad media de 68,4 años. La media de seguimiento fue de 66 meses (IC del 95%: 24-108 meses). La supervivencia global a los 10 años fue del 55,4% (54,9-55,9) (aterotrombótico, 57,5% vs cardioembólico, 43,7%; p = 0,002). En el análisis multivariante las variables relacionadas con la mortalidad fueron la mayor edad, presencia de insuficiencia renal crónica, dislipemia, antecedentes de insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, presentación con hemiplejía, y los signos de isquemia aguda y de edema perilesional en el TAC realizado en el ingreso hospitalario. Se asociaron a un mejor pronóstico la afectación del territorio de la arteria cerebral media derecha y el tratamiento con estatinas.

Conclusiones: La supervivencia tras un ictus isquémico a los 10 años es algo superior al 40%, y tiene mejor pronóstico el ictus aterotrombótico que el cardioembólico.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Stroke;
Ischemic;
Risk factors;
Prognosis;
Long-term

Long-term survival of ischemic stroke

Abstract

Objective: Ischemic stroke is a serious vascular disease whose long term prognosis in all of its dimensions is not known. We have studied the long-term survival and its predictors after a first episode of acute ischemic stroke (atherothrombotic and cardioembolic).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: LUISMERO@terra.es (L. Mérida-Rodrigo).

Patients and methods: A retrospective cohort study was made of patients with a first episode of ischemic stroke. The ictus was classified into atherothrombotic, cardioembolic, lacunar and undetermined. Patients were followed up for 10 years.

Results: A total of 415 cases (60% men) with mean age of 68.4 years, were included. Mean follow-up was 66 months (95% CI: 24-108 months). Overall survival at 10 years was 55.4% (54.9-55.9) (atherothrombotic, 57.7% vs cardioembolic, 43.7%, $P=.002$). In the multivariate analysis, variables related to mortality in acute ischemic stroke were age, chronic renal failure, dyslipidemia, history of heart failure, atrial fibrillation (AF), presenting as hemiplegia, signs of acute ischemia and perilesional edema in the brain scan on hospital admission. Involvement of the territory of right middle cerebral artery and treatment with statins were associated to a better prognosis.

Conclusions: Survival of patients after ischemic stroke at ten year is over 40%, and atherothrombotic stroke as a better prognosis than cardioembolic one.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La incidencia promedio mundial del ictus es de 200 nuevos casos por cada 100.000 habitantes¹. En España, es la segunda causa de mortalidad específica, por detrás del infarto de miocardio², y supone un coste sanitario importante³. El estudio Iberictus tratará de establecer la incidencia real de esta enfermedad en nuestro país⁴. Los estudios acerca de la supervivencia y de los factores pronósticos a largo plazo tras un ictus no son muy numerosos⁵⁻¹¹. Además, presentan algunas limitaciones o sesgos como son la inclusión de ictus hemorrágicos¹⁰ que tienen otro mecanismo fisiopatológico y un peor pronóstico⁶⁻⁸, la exclusión de la mortalidad intra-hospitalaria o precoz⁶, la inclusión de ictus no incidentes o menores^{5,7,9}, y las limitaciones en base a la edad^{3,5}. Los factores descritos en la literatura asociados a muerte tras un ictus son: la edad, el género masculino, la hipertensión arterial (HTA), la fibrilación auricular (FA), un ictus previo, y el déficit neurológico al alta o el tipo hemorrágico⁵⁻¹⁰. No hemos encontrado ningún estudio acerca del pronóstico del ictus en España con un seguimiento dilatado. Tampoco se ha establecido el pronóstico a largo plazo de la enfermedad.

El objetivo del presente estudio es analizar la supervivencia a largo plazo y los factores pronósticos de los pacientes que han sufrido un primer episodio de ictus isquémico.

Pacientes y métodos

Estudio de cohortes con análisis retrospectivo de pacientes ingresados por un primer episodio de ictus isquémico (CIE 9 MC 430-436), clasificados según criterios TOAST¹² (clasificación de los infartos cerebrales en sus diferentes subtipos etiológicos), sin límite de edad ni comorbilidad. Los criterios de inclusión fueron: clínica y exploración física compatible con ictus¹³, tener realizada una prueba de tomografía axial computarizada (TAC) craneal o resonancia magnética nuclear (RMN) compatible con ictus en fase aguda, y diagnóstico al alta de ictus isquémico. Criterios de exclusión: diagnóstico previo de ictus o accidente isquémico transitorio, circunstancias que impidan realizar un correcto análisis

del estudio (diagnóstico alternativo o dudoso de ictus, ictus hemorrágico, residencia habitual fuera de la provincia de Málaga o seguimiento en un hospital distinto al Hospital Costa del Sol y nacionalidad extranjera, debido a la dificultad para el seguimiento de los pacientes). Se realizó un seguimiento durante 10 años. El ámbito del estudio es el Hospital Costa del Sol en Marbella, Málaga, que atiende a una población de 358.433 habitantes, en una provincia con una población censada de 1.624.145 habitantes.

Se analizaron variables epidemiológicas (sexo, edad, diabetes, hipertensión, dislipemia, enfermedad cardiovascular previa, claudicación intermitente, cardiopatía isquémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, demencia, FA, consumo de tabaco y consumo de alcohol), datos clínicos, analíticos, pruebas complementarias durante el ingreso, tratamiento al alta y en consultas externas, así como la mortalidad.

La insuficiencia renal fue definida como un filtrado glomerular menor a 60 ml/min, en función de la fórmula MDRD¹⁴. La dislipemia fue definida como colesterol total > 200 mg/dl, o LDL-colesterol > 150 mg/dl. La presencia de anemia se estableció en base a los criterios de la OMS¹⁵. La diabetes se estableció en función de los criterios de la American Diabetes Association. Se definió HTA como presión arterial sistólica > 140 mmHg o diastólica > 90 mmHg. El ictus cardioembólico (CE) fue definido como aquel con patología embolígena (FA, valvulopatía mitral, prótesis valvular o aneurisma ventricular). Las variables radiológicas obtenidas a partir del TAC o RMN corresponden a las pruebas que se efectuaron durante el ingreso hospitalario.

Pronóstico

Con objeto de conocer la situación vital de los pacientes del estudio una vez finalizado el período de seguimiento, se realizó una estrategia de búsqueda secuencial. La mortalidad se estableció en primer lugar en base a la información mediante la revisión de las historias clínicas, segundo mediante consulta en el Índice Nacional de Defunciones (IND) y finalmente mediante consulta telefónica.

¿Qué sabemos?

El ictus isquémico es una enfermedad vascular grave, cuyo pronóstico a largo plazo no se ha descrito en nuestro medio. Tampoco sabemos si la supervivencia es mayor en los pacientes que sufren un ictus aterotrombótico en comparación con los que padecen un ictus cardioembólico.

¿Qué aporta este estudio?

A partir de una cohorte de 415 enfermos ingresados por un ictus agudo y seguidos durante un tiempo medio de 66 meses, la supervivencia media fue del 55% (mortalidad, 45%). El pronóstico del ictus aterotrombótico fue mejor que el del ictus cardioembólico (supervivencia media, 57,5% vs 43,5%; $p = 0,002$), respectivamente.

Análisis estadístico

Para cada una de las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación típica con intervalo de confianza del 95% (IC del 95%). En variables categóricas se calculó la distribución de frecuencias. La asociación estadística univariante de las variables con la ocurrencia o no de muerte se investigó a través de la prueba t de Student para variables cuantitativas, comprobando previamente su distribución normal. En el caso contrario se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. Para la comparación de proporciones se usó la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. La magnitud de la asociación se estimó mediante *odds ratio* (OR), con su correspondiente IC del 95%. Con los datos obtenidos se llevó a cabo un análisis de supervivencia Kaplan-Meier.

Finalmente, se realizó una regresión múltiple de Cox atrás condicional, para identificar los factores relacionados con el riesgo de muerte. Las variables sometidas a regresión de riesgos proporcionales de Cox fueron introducidas en el modelo siguiendo el criterio de significación estadística $p < 0,05$ y, para las variables con magnitud de la asociación clínicamente significativas, en $p < 0,15$. Las asunciones de proporcionalidad se comprobaron mediante la introducción de interacciones con el tiempo; el diagnóstico de los modelos se realizó excluyendo los puntos influyentes y remodelaje para valorar la consistencia de los resultados. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

Resultados

Durante el período de inclusión ingresaron 863 pacientes con un primer episodio de ictus isquémico, de los que 415 (48%) cumplieron los criterios de inclusión. El 59,8% fueron varones y la edad media fue de 68 años. Un total de 448 enfermos (247 varones, 55%) con una edad media de 65 años, no fueron incluidos en el estudio. Los motivos principales de no inclusión fueron: datos insuficientes en historia clínica

(19%), nacionalidad extranjera (15%), diagnóstico alternativo de ictus (2,2%) y seguimiento en otro centro (0,4%). El seguimiento promedio fue de 66,4 meses (IC del 95%: 28-104,8 meses), con una mediana de 76 meses. Tras la revisión de las historias clínicas, consulta telefónica y acceso IND no se pudo establecer la situación vital de 6 pacientes (1,4%). Durante el período de ingreso, y atendiendo a criterios TOAST, la clasificación del ictus fue CE en 110 enfermos (26,6%), aterotrombótico en 263 casos (63,4%) y el resto lacunares e indeterminados (42 casos, 10%).

Las características basales de los pacientes incluidos en el estudio están incluidas en la **tabla 1**. Los datos analíticos, pruebas vasculares y tratamientos seguidos están reflejados en la **tabla 2**. Las comorbilidades más frecuentes fueron, por este orden (**tabla 2**), HTA, diabetes mellitus, FA previa al evento, y consumo de tabaco. Los fármacos con los que estaban siendo tratados más comunes fueron antihipertensivos (33%), antidiabéticos (15%), insulina (10%), anticoagulantes (3%), antiagregantes (17%) y estatinas (5%).

Tabla 1 Características basales de los pacientes

Variable	Total N = 415
<i>Edad (años)</i>	68,4
<i>Estancia media (días)</i>	8,73
<i>Sexo, n (%)</i>	
Varón	248 (59,8%)
Mujer	167 (40,2%)
<i>Presión arterial sistólica (mmHg)</i>	153,08 ± 0,6
<i>Presión arterial diastólica (mmHg)</i>	96,04 ± 0,4
<i>Factores de riesgo, n (%)</i>	
Diabetes mellitus	128 (30,8%)
Hipertensión arterial	225 (54,2%)
Dislipemia	82 (19,8%)
Enf. cardiovascular previa	72 (17,3%)
Infarto de miocardio previo	48 (11,6%)
Claudicación intermitente	11 (2,7%)
Enfermedad pulmonar crónica	28 (6,7%)
Insuficiencia renal	11 (2,7%)
Insuficiencia cardiaca	39 (9,4%)
Demencia	12 (2,9%)
Fibrilación auricular previa	50 (12%)
Tabaquismo	90 (21,7%)
Consumo de alcohol	52 (12,5%)
<i>Tipo de ictus, n (%)</i>	
Aterotrombótico	263 (63,4%)
Cardioembólico	110 (26,6%)
Lacunares	40 (9,6%)
Indeterminados	2 (0,4%)
<i>Tratamiento concomitante, n (%)</i>	
Antihipertensivos	140 (34%)
Antidiabéticos orales	61 (15%)
Insulina	41 (9,9%)
Anticoagulantes	12 (2,9%)
Hipolipemiantes	29 (7%)
Estatinas	21 (5,1%)
Antiagregantes	70 (17%)

Tabla 2 Pruebas diagnósticas en el momento del ingreso y tratamiento

Variables	Total N = 415
Datos de laboratorio valor (DE)	
Hb (g/dl)	13,7 (11,9-15,5)
MDRD4	81,04 (59,6-108,45)
Colesterol (mg/ml)	194,9 (147,9-242)
LDL (mg/ml)	126,3 (86,3-166,3)
HDL (mg/ml)	48,7 (24,7-72,7)
HbA1c (%)	8 (6-10)
Triglicéridos (mg/dl)	150 (56-244)
Pruebas complementarios, n (%)	
ECG	412 (99,3%)
TAC craneal	408 (98,3%)
Doppler TSA	222 (53,4%)
RMN craneal	99 (23,9%)
angioRMN-TSA	27 (6,5%)
Ecocardiograma	183 (44,1%)
FA al ingreso	109 (26,3%)
Signos isquemia TAC	296 (72,5%)
Leucoaraiosis	38 (9,3%)
Doppler TSA anormal	44 (88,5%)
Tratamiento en seguimiento	
Antiagregación	349 (84,1%)
Antihipertensivos	348 (83,8%)
IECA	212 (51,1%)
ARA-II	55 (13,3%)
Ca-antagonistas	71 (17,1%)
Estatinas	163 (39,3%)
Antidiabéticos	79 (19%)
Insulina	57 (13,7%)
Anticoagulantes	63 (15,2%)
No anticoagulados en CE	47 (11,3%)

Un total de 109 pacientes ingresaron con FA (26,3%). En el TAC se apreciaron signos de isquemia aguda en 296 enfermos (72,5%). A las 3 horas del inicio de los síntomas tenían un TAC craneal el 64% de los pacientes y a las 6 horas el 91%, siendo la demora media para la realización del TAC de 180 minutos (IC del 95%: 11-353 minutos). Al alta recibieron anticoagulación 63 enfermos (57%) con ictus CE.

La mortalidad intrahospitalaria fue del 6%. Las causas de muerte fueron constatadas en el 42,2% de los casos. Las causas principales de mortalidad fueron: reagudización de la enfermedad de base (58 pacientes, 14%), causas relacionadas con el ictus (45 pacientes, 11%), nuevo ictus (26 pacientes, 6,3%), neoplasia (19 pacientes, 4,6%), sepsis (17 pacientes, 4,3%), infarto agudo miocardio (3 enfermos, 0,7%), e insuficiencia cardiaca (un paciente, 0,7%).

Un total de 250 pacientes fueron seguidos durante 10 años. La supervivencia a los 10 años fue del 55,4% (IC del 95%: 54,9-55,9). La supervivencia fue significativamente mayor en el ictus aterotrombótico que en el CE (aterotrombótico, 57,5% vs CE, 43,7%; OR: 1,4; IC del 95%: 1,1-1,7; p=0,002) (fig. 1). No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad en otros momentos del seguimiento, anteriores a los 10 años (tabla 3).

Tabla 3 Mortalidad según ictus en función del año de seguimiento

Mortalidad	HR	IC del 95%	p
30 días	16 (5,2%)	17 (15%)	NS
1 año	22 (12,4%)	27 (24,5%)	NS
3 años	65 (21,4%)	39 (36%)	NS
5 años	84 (28,6%)	51 (46,9%)	NS
10 años	122 (43,7%)	63 (57,3%)	p = 0,002

El análisis multivariante (tabla 4) mostró que los predictores significativos de mortalidad fueron: la edad (OR: 1,09; IC del 95%: 1,06-1,10), la insuficiencia renal previa (OR: 2,54; IC del 95%: 1,24-5,12), la dislipemia (OR: 1,6; IC del 95%: 1,03-2,80), la insuficiencia cardiaca (OR: 1,71; IC del 95%: 1,06-2,78), la hemiplejía (OR: 2,70; IC del 95%: 1,77-4,33), y la presencia de signos de isquemia aguda (OR: 2,08; IC del 95%: 1,83-3,71) o edema perilesional (OR: 5,25; IC del 95%: 2,9-9,5) en el TAC craneal del ingreso. La lesión de la arteria cerebral media derecha (OR: 0,18; IC del 95%: 0,10-0,08) y la prescripción de estatinas (OR: 0,57; IC del 95%: 0,39-0,85) se asociaron a una significativa menor mortalidad.

Discusión

En este estudio, con un seguimiento promedio de 66,4 meses (DE: 28-104,8 meses), de los más largos descritos en la literatura^{5-9,16}, hemos objetivado que la supervivencia tras un primer ictus isquémico está próxima al 55%, siendo significativamente más elevada en el ictus aterotrombótico que en el CE. Los factores asociados a la mortalidad fueron la

Tabla 4 Análisis multivariante de las variables relacionadas con la mortalidad

Ictus isquémico	N = 415			
Variable	HR ^a	IC del 95%	p	
Edad ^b	1,09	1,06-1,10	< 0,001	
Insuficiencia renal previa	2,54	1,24-5,12	0,011	
Diabetes mellitus	1,28	0,91-1,79	0,14	
Dislipemia	1,6	1,03-2,80	0,038	
Hipertensión arterial	1,4	0,76-4,38	0,207	
Evento cardiovascular previo	1,7	0,85-3,40	0,13	
Insuficiencia cardiaca	1,71	1,06-2,78	0,027	
Fibrilación auricular	1,71	1,03-2,80	0,037	
Ictus cardioembólico	1,60	0,99-2,6	0,060	
Lesión cerebral media derecha	0,18	0,10-0,08	< 0,001	
Hemiplejía	2,70	1,77-4,33	0,002	
Edema perilesional	5,25	2,90-9,50	< 0,001	
Isquemia aguda en TAC	2,08	1,83-3,71	0,038	
Estatinas	0,57	0,39-0,85	0,005	
Antiagregación	0,70	0,43-1,09	0,107	

^a HR corresponde al tiempo hasta el evento (muerte).

^b Unidad de medida 10 años.

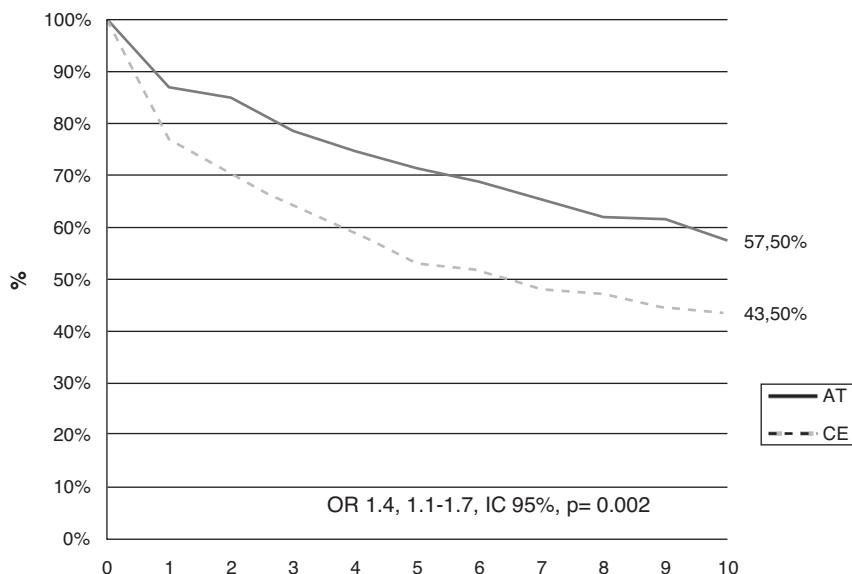


Figura 1 Curvas de supervivencia en función del tipo de ictus tras el ingreso. AT: aterotrombótico; CE: cardioembólico.

edad, la insuficiencia renal, la dislipemia, la insuficiencia cardiaca, la hemiplejía, así como la presencia de signos de isquemia aguda o edema perilesional en el TAC craneal del ingreso. Por el contrario, la lesión topográfica de la arteria cerebral media derecha y la administración de estatinas se asociaron a una menor mortalidad a los 10 años.

Nuestro estudio es el primero en analizar en España el pronóstico vital a largo plazo en pacientes con ictus isquémico, en base a criterios diagnósticos y terapéuticos recientes¹⁷, en una cohorte de casos incidentes sin límites de edad, comorbilidad o pronóstico al ingreso. La comparabilidad entre los estudios publicados es limitada por diferencias entre los criterios de inclusión y de exclusión; otros estudios incluyen pacientes con ictus hemorrágicos, tienen limitaciones por edad o pronóstico, o desestiman la mortalidad precoz^{5-9,16}. La mortalidad media encontrada en nuestro estudio a los 10 años de seguimiento fue superior a las observadas en las series de Prencipe (30%) y de Kiyohara (38%)^{5,6}, pero inferiores a las documentadas en los estudios de Bravata (58%) y de Hankey (52%)^{8,9}.

La influencia de la edad sobre la mortalidad del ictus, independientemente de la etiología, es una constante^{4,5,8}, pero el sesgo de selección en muchos estudios en base a la edad hace que la validez externa de los mismos está limitada en determinados tipos de población⁸. En nuestra cohorte, la mortalidad aumentaba un 20% por cada década de forma independiente al resto de las variables. El hecho de que nuestro estudio no exigíramos un límite de edad hace que los resultados tengan una mayor validez externa.

La dislipemia es un factor de riesgo cardiovascular modificable que se asocia con el ictus, pero su relación está aún por determinar. En nuestra serie fue un factor independiente asociado a la mortalidad, lo que coincide con otros estudios³.

La insuficiencia renal crónica, con filtrado glomerular < 60 ml/min se relacionó, de manera independiente con un mayor riesgo de muerte. La asociación pronóstica entre función renal e ictus agudo es conocida, y hay una mayor

posibilidad de supervivencia cuando el aclaramiento de creatinina es superior a 51,2 ml/min¹⁸.

La mortalidad asociada a la FA en nuestra serie es algo superior a lo publicado. Esta disparidad de resultados puede estar relacionado con el diseño de los estudios, especialmente con la exclusión de pacientes en función de la edad⁵⁻⁹. La insuficiencia cardiaca ha sido un predictor de mortalidad independiente en el ictus en diversos estudios^{19,20} y también en el nuestro, si bien no hemos estudiado la influencia de la función ventricular.

La afectación del territorio de la arteria cerebral media derecha tiene un mejor pronóstico respecto a otras localizaciones. Previamente se ha comunicado, que el territorio vascular afecto se relaciona de manera significativa con la mortalidad^{8,21}. Estos estudios son comparables con el nuestro pues incluyen ictus no incidentes, clasificados según los criterios de Oxfordshire, mientras que nuestra clasificación se basa en criterios clínicos y en los hallazgos de las pruebas de imagen.

El uso de estatinas se relacionó con una menor incidencia de muerte. Este impacto en la supervivencia fue independiente de los niveles de colesterol y de la edad. En el estudio SPARCL, se demostró que dosis elevadas de atorvastatina se asociaron a un mejor pronóstico y a una menor recurrencia de ictus, aunque en fases muy precoces su administración se asoció a un 24% de transformaciones hemorrágicas²¹. Martí-Fàbregas et al.¹³ han descrito que el empleo de estatinas, independientemente de los niveles de colesterol y de la edad, se asocia a una mayor supervivencia.

Al tratarse de un estudio de carácter retrospectivo, con objeto de eliminar el posible sesgo de selección, además de identificar a los pacientes en función del Conjunto Mínimo Básico de datos (CMBD), se revisaron cada una de las historias clínicas, verificándose signos y síntomas compatibles con ictus isquémico según los criterios diagnósticos vigentes. La exclusión de los pacientes con residencia habitual fuera de la zona de influencia de nuestro centro hospitalario trató de minimizar el número de pérdidas en el seguimiento, pudo

conllevar a un sesgo de selección, pero las características y comorbilidad de nuestra cohorte es similar a la de otros estudios. Sin embargo tiene una serie de características que podrían considerarse como fortalezas como es la inclusión de todos los casos incidentes, la no exclusión de pacientes en razón de la edad, comorbilidad, situación previa o mal pronóstico inicial, la recogida de los factores de riesgo cardiovascular, la inclusión de datos clínicos y radiológicos, la consideración del tratamiento utilizado, el largo periodo de seguimiento y las escasas pérdidas.

En conclusión, nuestro estudio demuestra el mal pronóstico vital a largo plazo de los pacientes con ictus isquémico, tanto el ictus aterotrombótico como el CE. También evidenciamos que el pronóstico del ictus isquémico se relaciona con la edad, con determinados factores de riesgo, con la lesión cardiovascular, con la severidad de la presentación inicial y su secuela clínica y, de forma positiva, con el tratamiento de estatinas. Nuestros resultados apoyan el concepto de que el ictus es una manifestación más de la enfermedad cardiovascular; estos pacientes deben ser evaluados de una manera integral y tratados globalmente con una estrategia de prevención secundaria de alto riesgo^{22,23}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet*. 1992;339:342-4.
2. Instituto Nacional de Estadística Salud. España en cifras 2008. Madrid: INE; 2008. p. 18.
3. Hervás-Angulo A, Cabasés-Hita JM, Forcén-Alonso T. Costes del ictus desde la perspectiva social Enfoque de incidencia retrospectiva con seguimiento a tres años. *Rev Neurol*. 2006;43:518-25.
4. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, Fernández-Pérez C, Gabriel-Sánchez R, Barberà G, et al. en representación del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología Incidencia de ictus en España: estudio Iberictus. Datos del estudio piloto. *Rev Neurol*. 2009;48:61-5.
5. Prencipe M, Culasso F, Rasura M, Anzini A, Beccia M, Cao M, et al. Long-Term prognosis after a minor stroke 10-year mortality and major stroke recurrence rates in a hospital-based cohort. *Stroke*. 1998;29:129-32.
6. Kiyohara Y, Kubo M, Kato I, Tanizaki Y, Tanaka K, Okubo K, et al. Ten-year prognosis of stroke and risk factors for death in a Japanese Community: The Hisayama Study. *Stroke*. 2003;34:2343-7.
7. Kammersgaard LP, Jorgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS. Short and long term prognosis for very old stroke patients The Copenhagen Stroke Study. Age and Ageing. 2004;33:149-54.
8. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Anderson CS. Predictors of death and vascular events in the elderly The Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000;31:863-8.
9. Bravata DM, Ho SY, Brass LM, Concato J, Scinto J, Meehan TP. Long-Term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke*. 2003;34:699-704.
10. Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variable for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke*. 2007;38:1873-80.
11. Lavados PM, Sacks C, Prina L, Escobar A, Tossi G, Aroya F, et al. Incidence, case-fatality rate, and prognosis of ischaemic stroke subtypes in a predominantly Hispanic-mestizo population in Inquie, Chile (PISCIS project): a community based study. *Lancet Neurol*. 2007;6:140-8.
12. Wolfe CD, Crichton SL, Heuschmann PU, McKevitt CJ, Toschke AM, Grieve AP, et al. Estimates of outcomes up to ten years after stroke: analysis from the prospective South of London Stroke Register. *PLoS Med*. 2001;8:e1001033.
13. Martí-Fábregas J, Gomis J, Arboix A, Aleu A, Pagonabarraga J, Belvis R, et al. Favorable outcome of ischemic stroke in patients pretreated with statins. *Stroke*. 2004;35:1117-23.
14. Jiménez Caballero PE, Segura Martín T. Ictus isquémico secundario a fistula arteriovenosa pulmonar: utilidad del Doppler transcraneal. *Rev Clin Esp*. 2010;210:e51-53.
15. Sociedad Española de Nefrología [consultado 14 Dic 2011]. Disponible en: <http://www.senefro.org/modules.php?name=calcfg>.
16. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, De Benoit B. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 WHO Vitamin and Nutrition information system. *Public Health Nutr*. 2009;12:444-54.
17. Adams HP, Gregory del Zoppo Jr, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the Early Management of adults with ischemic stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association, Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655-1711.
18. Yahalom G, Schwartz R, Schwammthal Y, Merzeliak O, Toashi M, Orion D, et al. Chronic kidney disease and clinical outcome in patients with acute stroke. *Stroke*. 2009;40:1296-303.
19. McWalter RS, Wong S, Wong K, Stewart G, Fraser C, Fraser H, et al. Does renal dysfunction predict mortality after acute stroke? A 7-year-follow-up study. *Stroke*. 2002;33:1630-5.
20. Domínguez JP, Harriague CM, García-Rojas I, González G, Apa- ricio T, González-Reyes A. Insuficiencia cardiaca aguda en pacientes de 70 años o más: factores precipitantes de descompensación. *Rev Clin Esp*. 2010;210:497-550.
21. Staaf G, Lindgren A, Norrvling B. Pure motor stroke from presumed lacunar infarct Long-term prognosis for survival and risk of recurrent stroke. *Stroke*. 2001;32:2592-6.
22. Goldstein LB, Amarenco P, Zivin J, Messig M, Altafullah I, Callahan A, et al., on behalf of the SPARCL investigators. Statins re-treatment and stroke outcome in the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol level (SPARCL) trial. *Stroke*. 2009;40:3526-3541.
23. Barrios Alonso V, Escobar Cervantes C. Utilidad de la terapia combinada en la prevención y tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Rev Clin Esp*. 2010;210:230-6.