



EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS

EVA MARÍA SATUÈ GRACIA

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

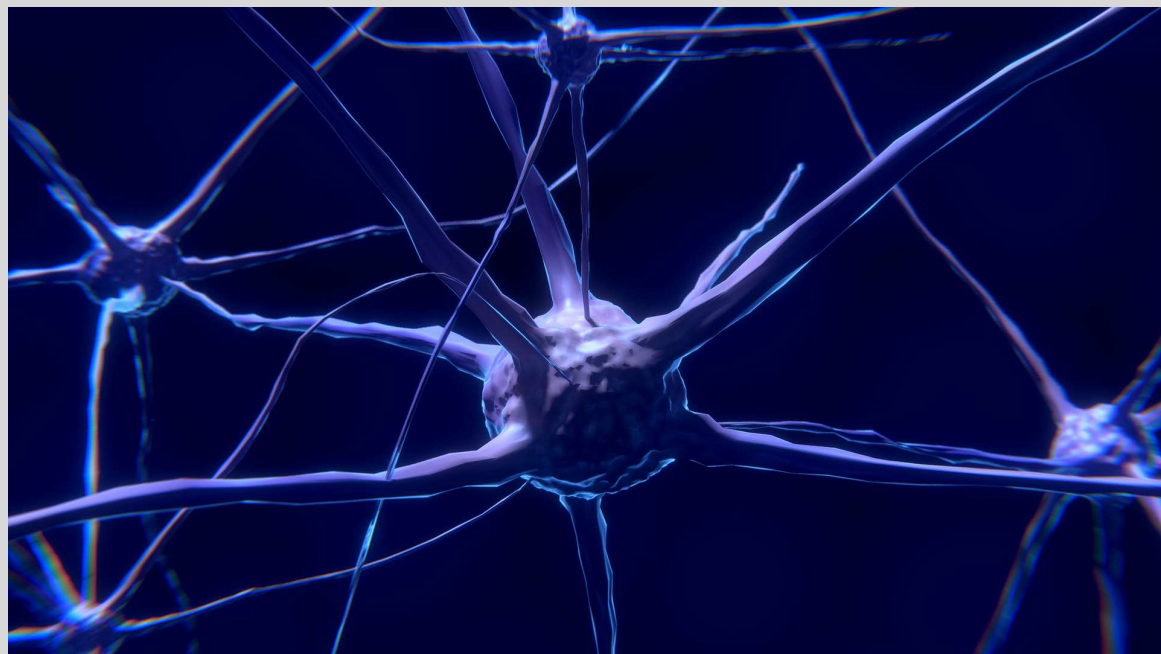
ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular isquémica en mayores de 60 años del área de Tarragona: datos del estudio CAPAMIS

EVA MARÍA SATUÉ GRACIA



TESIS DOCTORAL
2018

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS
EVA MARÍA SATUÈ GRACIA

Eva María Satué Gracia

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA
EN MAYORES DE 60 AÑOS DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL
ESTUDIO CAPAMIS

TESIS DOCTORAL

Dirigida por. Dr. Ángel Vila Córcoles, Dr. Joan Josep Cabré Vila y Dra. Olga
Ochoa Gondar

Departamento de Biomedicina



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

Tarragona
2018



HACEMOS CONSTAR que este trabajo, titulado "**Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular en mayores de 60 años del área de Tarragona: datos del estudio CAPAMIS**", que presenta Eva María Satué Gracia para la obtención del título de Doctora, ha sido realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Biomedicina de esta Universidad.

Tarragona, 7 de noviembre de 2018

Los directores de la tesis doctoral

Angel Vila Córcoles

Joan Josep Cabré Vila

Olga Ochoa Gondar

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS
EVA MARÍA SATUÈ GRACIA

A Ferran, Mateo y Aina
A mis padres y herman@s
A Empar

AGRADECIMIENTOS

A Ángel Vila, que lleva años liderando con maestría este proyecto y es un modelo para todos los componentes del grupo.

A Olga Ochoa, que junto con Ángel, ha hecho posible éste y otros muchos proyectos.

A Joan Josep Cabré, por sus inestimables consejos tanto sobre el fondo (contenido) como sobre la forma y por su gran disponibilidad.

A Ana Martín y Lali Oriol que, desde la dirección del Equipo de Atención Primaria de La Granja-Torreforta, siempre me facilitaron mis tareas de investigación y me apoyaron en todo.

A mis compañeros del Equipo de Atención Primaria La Granja-Torreforta, que siempre permanecieron “al pie del cañón”.

A todos los residentes que, de alguna manera, he tenido el privilegio de tutorizar.

A mis compañeros del grupo EPIVAC, por su contribución al proyecto.

A Josep Basora y mis compañeros de la Unitat de Suport a la Recerca, por su apoyo y por estar ahí cada día.

A la Gerència y Direcció d'Atenció Primària Camp de Tarragona-Valls de l'Institut Català de la Salut (ICS), por apostar por la investigación y facilitar mi dedicación al tema.

Al personal de Sistemas de Información del Servei d'Atenció Primària Camp de Tarragona-Valls por la elaboración de nuestras bases de datos.

A todos los médicos de familia que trabajaban en las 9 Equipos de Atención Primaria incluidos en el estudio.

Al personal sanitario de los servicios de Urgencias, Medicina interna y Neurología de los hospitales Joan XXIII y Santa Tecla de Tarragona que atendieron, diagnosticaron, estudiaron y trataron a la mayoría de los pacientes de este estudio.

A los pacientes incluidos en el estudio, sin cuyos datos no hubiera sido posible realizar esta tesis.

Al Institut d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol i al Institut Català de la Salut, que me concedieron una beca para realizar esta tesis.

Al Instituto de Salud Carlos III y al Fondo de Investigaciones Sanitarias del Ministerio de Sanidad y Consumo, que financiaron el proyecto CAPAMIS.

A Joan Fort, por su gran ayuda en el diseño.

LISTADO DE ABREVIATURAS

- AAS:** Ácido Acetil Salicílico
- ACCORD:** Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
- ACV:** Accidente Cerebro-Vascular, ictus
- AHA:** American Heart Association
- AIT:** Accidente Isquémico Transitorio
- AVAD:** Años de Vida Ajustados por Discapacidad (equivalente a DALY: Disability Adjusted Life Years, en inglés)
- CAP:** Centro de Atención Primaria
- CAPAMIS:** Community Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infaction and Stroke (Neumonía adquirida en la comunidad, Infarto agudo de miocardio e Ictus)
- CE:** Cardio Embolic (Cardioembólico)
- CIE:** Clasificación Internacional de Enfermedades
- CMBD:** Conjunto Mínimo Básico de Datos
- DM; DM2:** Diabetes Mellitus; Diabetes Mellitus tipo 2
- EAFT:** European Atrial Fibrillation Trial
- e-CAP:** estación Clínica Atención Primaria
- ECV:** Enfermedad CerebroVascular
- ECVA:** Enfermedad CerebroVascular Aguda
- e-GFR:** estimated Glomerular Filtration Rate (Tasa estimada de Filtrado Glomerular)
- ENS:** Encuesta Nacional de Salud
- EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
- ERC:** Enfermedad Renal Crónica
- EROS:** European Registers of Stroke
- FA:** Fibrilación Auricular
- FAST:** Face, Arm, Speech Test
- FR:** Factor de Riesgo
- FRCV:** Factores de Riesgo CardioVascular
- GBD study:** Global Burden of Disease study
- GSCAP:** Global Stroke Community Advisory Panel
- HDL:** High Density Lipoprotein; HDL-colesterol: Colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad
- HIC:** Hemorragia IntraCerebral
- HSA:** Hemorragia SubAracnoidea
- HR:** Hazard Ratio
- HTA:** Hipertensión arterial

ISISCOG: Ischemic Stroke Incidence in Santa Coloma Of Gramanet

LAA: Large Artery Arteriosclerosis (Arteriosclerosis de grandes arterias)

LACI: Infarto lacunar

NAC. Neumonía Adquirida en la comunidad

LDL: Low Density Lipoprotein; LDL-colesterol: Colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad

NHISS: National Health Institute Stroke Scale

OMS: Organización Mundial de la Salud

PACI: Infarto Parcial de la Circulación Anterior

PAs: Presión Arterial sistólica

PAd: Presión Arterial diastólica

POCI: Infarto de la Circulación Posterior

PPV23: Pneumococcal Polysaccharide Vaccine- 23 valent (Vacuna antineumocócica polisacárida 23 valente)

PROGRESS: Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study

PSC: Post Stroke Checklist

RAPID: Rigui, Aixequi el braç, Parli, Ictus, De pressa

RM: Resonancia Magnética

rt-PA: recombinant tissue Plasminogen Activator (Activador Tisular recombinante del Plasminógeno o alteplasa)

SAFE: Stroke Alliance For Europe

SOD: Small Occlusion Disease (enfermedad de pequeño vaso o infarto lacunar)

SPARCL: Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels

TACI: Infarto Completo de la Circulación Anterior

TC: Tomografía Computerizada

TOAST: Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS
EVA MARÍA SATUÈ GRACIA

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	13
I.1. Marco teórico.....	15
I.1.1. Concepto y clasificación de la enfermedad cerebrovascular	15
I.1.2. Factores de riesgo	16
I.1.2.1. Factores de riesgo no modificables	17
I.1.2.2. Factores de riesgo modificables	17
I.1.3. Manejo de la enfermedad cerebrovascular.....	19
I.1.3.1. Reconocimiento y Diagnóstico precoz	19
I.1.3.2. Código ictus.....	21
I.1.3.3. Manejo del ictus agudo en urgencias.....	22
I.1.3.4. Tratamientos específicos disponibles	22
I.1.4. Pronóstico y secuelas	23
I.1.5. Prevención primaria, secundaria y terciaria.....	24
I.1.5.1. Hipertensión arterial.....	25
I.1.5.2. Tabaquismo.....	25
I.1.5.3. Diabetes mellitus (DM)	26
I.1.5.4. Fibrilación auricular.....	27
I.1.5.5. Dislipemia.....	27
I.1.5.6. Dieta y ejercicio	28
I.1.5.7. Prevención secundaria	29
I.1.5.8. Prevención terciaria. Rehabilitación	29
I.2. Antecedentes	30
I.2.1. Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular.....	30
II. OBJETIVOS.....	33
II.1. Objetivo 1	35
II.2. Objetivo 2	35
II.3. Objetivo 3	35
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
III.1. Diseño	39
III.2. Ámbito	39
III.3. Período de estudio	39
III.4. Población de referencia	39
III.5. Población de estudio	40
III.5.1. Criterios de inclusión.....	40

III.5.2. Criterios de exclusión	40
III.6. Variables.....	40
III.6.1. Variables dependientes	40
III.6.2. Covariables	40
III.6.2.1. Subtipos de ictus isquémico (clasificación TOAST).....	41
III. 7. Recogida de datos y fuentes de información.....	41
IV. RESULTADOS	45
IV.1. Publicaciones generadas.....	47
IV.2. Artículos publicados	49
IV.2.1. Artículo 1: Incidencia y letalidad del ictus isquémico en la población mayor de 60 años del área de Tarragona	49
IV.2.2. Artículo 2: Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults .	59
IV.2.3. Artículo 3: Evaluating Clinical Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Preventing Stroke: The CAPAMIS Study, 3-Year Follow-up.....	71
V. DISCUSIÓN.....	81
V.1. Valoración conjunta de los resultados del primer y segundo artículos	83
V.1.1. Tasa de incidencia global de ictus isquémico.....	83
V.1.1.1. Comparación con estudios nacionales	83
V.1.1.2. Comparación con estudios europeos.....	85
V.1.1.3. Comparación con estudios de ámbito mundial	85
V.1.2. Tasas de incidencia en subgrupos específicos de pacientes	86
V.1.2.1. Tasas de incidencia por factores de riesgo.....	86
V.1.2.2. Tasas de incidencia en pacientes con patologías ya establecidas.....	89
V.1.3. Incidencia de los distintos tipos etiopatogénicos de ictus isquémico	92
V.1.4. Estancia hospitalaria media y letalidad	93
V.1.5. Fortalezas y limitaciones.....	94
V.1.6. Futuras líneas de investigación.....	95
V. 2. Valoración del tercer artículo	96
VI. CONCLUSIONES	97
VII. BIBLIOGRAFÍA.....	101
VIII. ANEXOS	113
VIII.1. Anexo 1. Otras publicaciones y comunicaciones científicas relacionadas con el estudio.....	114
VIII.2. Anexo 2. Becas y proyectos financiados relacionados	115

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS
EVA MARÍA SATUÈ GRACIA

I. INTRODUCCIÓN

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

I.1.Marco teórico

I.1.1.Concepto y clasificación de la enfermedad cerebrovascular

El término enfermedad cerebrovascular (ECV) hace referencia a cualquier alteración, transitoria o permanente, de una o varias áreas del encéfalo como consecuencia de un trastorno de la circulación cerebral. El término ictus se refiere a la enfermedad cerebrovascular aguda (ECVA) -también denominada Accidente Cerebrovascular (ACV)-, y engloba de forma genérica a un grupo de trastornos que incluyen la isquemia cerebral, la hemorragia intracerebral (HIC) y la hemorragia subaracnoidea (HSA). [Martínez-Vila E. et al, 2011]. La clasificación más sencilla y extendida de las enfermedades cerebrovasculares es la que hace referencia a su naturaleza, que la divide en dos grandes grupos: isquémica y hemorrágica. La isquemia se produce como consecuencia de la falta de aporte sanguíneo al encéfalo, mientras que la hemorragia se debe a la extravasación de sangre por la rotura de un vaso sanguíneo intracraneal. Variables como la etiología, localización o mecanismo de producción ayudan a definir subtipos de ictus dentro de estos 2 grandes grupos (figura 1)

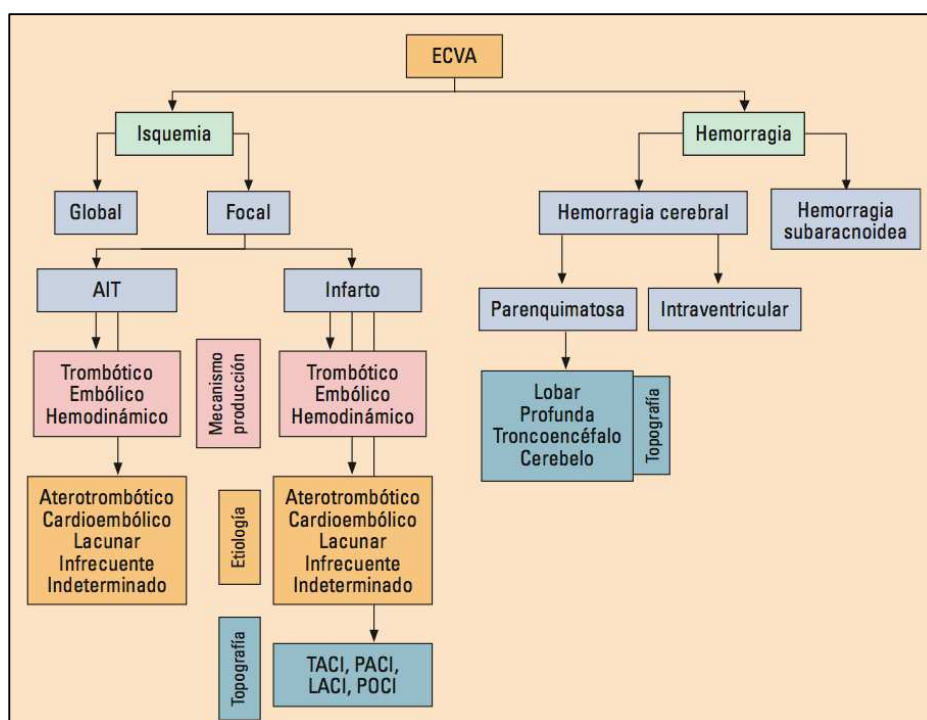


Figura 1: Clasificación de la enfermedad cerebrovascular aguda según su naturaleza.

ECVA: Enfermedad Cerebrovascular Aguda; AIT: Accidente Isquémico Transitorio;TACI: Infarto Completo de la Circulación Anterior; PACI: Infarto Parcial de la Circulación Anterior;LACI: Infarto lacunar; POCI: Infarto de la Circulación Posterior

Fuente: Modificada de Arboix A. et al [Arboix A et al, 2006].

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
 DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

I.1.2. Factores de riesgo

Habitualmente los factores de riesgo se clasifican en no modificables y modificables. En el caso del ictus merece la pena distinguir también, entre los modificables, los ampliamente documentados y los todavía sujetos a controversia. La siguiente tabla nos da una buena visión de conjunto

Factores de riesgo del ictus isquémico		
No modificables	Bien documentados	Menos documentados
Edad	Hipertensión arterial	Obesidad
Sexo	Tabaquismo	Síndrome metabólico
Raza	Diabetes mellitus	Consumo de drogas
Nivel sociocultural	Dislipidemia	Alcoholismo
Localización geográfica	Estenosis carotídea	Apnea obstructiva del sueño
Factores hereditarios	Fibrilación auricular	Anticonceptivos orales
	Otras cardiopatías	Migraña
	Endocarditis infecciosa	Hiperhomocisteinemia
	Estenosis mitral	Elevación de la Lp(a)
	Infarto miocardio reciente	Estados inflamatorios e infecciones
	Anemia de células falciformes	Estado de hipercoagulabilidad
	Terapia hormonal	
	Ictus isquémico o AIT previo	
	Sedentarismo	
	Factores dietéticos	

Tabla 1: Factores de riesgo de ictus isquémico

Fuente: Modificada de Martí-Vilalta et al [Martí-Vilalta et al, 2004].

I.1.2.1. Factores de riesgo no modificables

Cabe destacar la **edad** como el Factor de Riesgo (FR) independiente más importante para ictus (tanto isquémico como hemorrágico). El riesgo de ictus se dobla cada década a partir de los 55 años. [Wolf PA(1) et al, 1992]. Alrededor del 75% de los ictus se producen en mayores de 65 años.

En cuanto al **sexo**, de acuerdo con una revisión que incluía estudios de los 5 continentes publicada en 2009, el ictus es más frecuente en hombres que en mujeres, aunque la diferencia tiende a disminuir con la edad. Sólo la hemorragia subaracnoidea tuvo mayor incidencia (sin alcanzar significación estadística) en mujeres. En éstas es mayor la edad en la que se produce el evento (4 años y medio superior, en promedio, a la de los hombres) y también son mayores tanto la severidad de los ictus como el índice de letalidad a 30 días. Dentro de los subtipos etiológicos de infarto cerebral sólo el cardioembólico fue más común en mujeres. [Appelros et al, 2009]. Un reciente informe de la American Heart Association (AHA) reporta, también, que los hombres tienen una mayor incidencia de accidente cerebrovascular que las mujeres en edades “tempranas” pero, a partir de los 75 años, la incidencia es mayor en mujeres. [Benjamin EJ et al, 2017].

En relación con la **etnia**, diversos estudios llevados a cabo en Estados Unidos encuentran mayores tasas de incidencia de ictus isquémico para individuos de raza negra e hispanos que para individuos de raza blanca y estos excesos de riesgo cambian en función del subtipo etiológico de ictus (siendo mayores para los de etiología arteriosclerótica y menores para los de origen cardioembólico) [White H et al, 2005; Schneider AT et al, 2004; Morgenstern LB et al, 2004].

I.1.2.2. Factores de riesgo modificables

La **hipertensión arterial (HTA)** se reconoce desde hace tiempo como el factor de riesgo de accidente cerebrovascular más frecuente e importante [Macmahon S et al, 1990], incluida la hipertensión sistólica aislada. [Staessen JA et al, 1997]. Los estudios epidemiológicos muestran que hay una incidencia cada vez mayor tanto de enfermedad coronaria como de accidente cerebrovascular a medida que la presión arterial aumenta por encima de 110/75 mmHg. [Lewington S et al, 2002]. Tanto la presión arterial previa como la presión arterial actual son factores de riesgo importantes. [Seshadri S et al, 2001].

Tabaquismo._ La asociación entre ictus y consumo habitual de tabaco está fuertemente establecida ya a partir del estudio Framingham. [Wolf PA(2) et al, 1988]. Posteriores estudios en diferentes localizaciones geográficas corroboran dicha asociación. [Asplund K et al, 2009; Myint PK et al, 2008]. El riesgo es mayor cuantos más cigarrillos se fuman al día, pero incluso en fumadores pasivos se ha demostrado un aumento de riesgo. [Bonita R et al, 1999].

Diabetes mellitus (DM)._ Diversos estudios han puesto de manifiesto un riesgo aumentado de ictus en pacientes diabéticos frente a no diabéticos. [Sarwar N et al, 2010; Almdal T et al, 2004]. En mujeres con diabetes tipo 1 el riesgo podría ser hasta 6 veces mayor mientras que padecer diabetes tipo 2 multiplica aproximadamente por 2 el riesgo de ictus. [Janghorbani M et al, 2007]. La prevalencia de diabetes establecida en pacientes diagnosticados de ictus oscila entre un 25 y un 40%, mientras que la pre-diabetes estaría presente en más de un 28%. [Matz K et al, 2006].

Fibrilación auricular (FA)._ La Fibrilación Auricular (FA) aumenta el riesgo de ictus isquémico, fundamentalmente de etiología cardioembólica. Existen escalas validadas y ampliamente utilizadas para estimar este incremento de riesgo que tienen en cuenta la coexistencia de otras patologías o condicionantes: insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, diabetes, edad igual o superior a 75 años y antecedente de ictus o AIT previo, en el caso de la escala CHADS2. Cada patología o condición suma 1 punto, salvo el antecedente de ictus /AIT que suma 2; el riesgo de ictus va aumentando en función de los puntos, siendo de 1,8% por año para pacientes con 0 puntos y de 18,2% para pacientes con 6 puntos. [Gage BF et al, 2001].

Posteriormente, se ha introducido la escala CHA2DS2-VASc que asigna 1 punto adicional por cada uno de los siguientes condicionantes: edad entre 65 y 74 años, sexo mujer y enfermedad vascular previa no cerebrovascular; en esta escala la edad igual o superior a 75 años suma 2 puntos. La gran ventaja que aporta es que permite identificar individuos con “verdadero bajo riesgo” (puntuación de 0), a quienes no sería necesario indicar tratamiento anticoagulante. [Lip GY et al, 2010].

En pacientes con ictus o AIT reciente ambas escalas podrían subestimar el riesgo; incluso sin presentar factores de riesgo adicionales, éste podría situarse entre un 7 y un 10% anual. [Hart RG et al, 2007].

Dislipemia._ Aunque la hipercolesterolemia es un importante factor de riesgo para la enfermedad coronaria su asociación con un mayor riesgo de ictus ha sido muy controvertida.

Los estudios que tienen en cuenta los diferentes subtipos de ictus sí han podido establecer una clara asociación entre ictus isquémico de etiología aterotrombótica y niveles elevados de colesterol total y de LDL-colesterol. [Yagui S et al, 2015].

Algunos estudios han encontrado también mayor riesgo de ictus asociado a niveles bajos de HDL-colesterol y otros a niveles elevados de triglicéridos, pero la mayoría de autores coinciden en que se necesitan más estudios para acabar de esclarecer estas asociaciones.

Ictus isquémico o AIT previo._ Se estima que, tras un ictus isquémico o AIT, el riesgo de recurrencia sería de entre un 3 y un 4% anual. [Dhamoon MS et al, 2006]. Para un paciente concreto, este se vería condicionado por características específicas del evento por una parte (tipo, extensión) y del propio individuo por otra: edad, comorbilidades y adherencia al tratamiento preventivo. [Lovett JK et al, 2004; Hillen T et al, 2003].

De acuerdo con el último informe sobre estadísticas del ictus en Gran Bretaña, cerca de una cuarta parte de los ictus son episodios recurrentes y hasta 1 de cada 4 supervivientes a un ictus sufrirán un nuevo episodio en los siguientes 5 años.

Si consideramos el riesgo a corto plazo, el AIT es un signo de alarma que requiere una valoración completa y urgente ya que la incidencia de ictus subsecuente podría llegar al 5% en las primeras 48h, 8% a la semana, 12% al mes y 17% a los 3 meses. [Chandratheva A et al, 2009].

I.1.3. Manejo de la enfermedad cerebrovascular

I.1.3.1. Reconocimiento y Diagnóstico precoz

La enfermedad cerebrovascular es un importante problema de salud y en nuestro territorio se considera prioritaria en la planificación de políticas sanitarias. Uno de las primeras estrategias para mejorar su atención pasa por el reconocimiento precoz de los principales síntomas de alarma por parte de profesionales del entorno sanitario y población general. En este sentido las campañas de difusión y la participación de los medios de comunicación pueden ser claves. [Lecouturier J et al, 2010].

En España estas campañas han dado a conocer la escala de Cincinnati, que valora asimetría facial, deriva del brazo y alteración en el habla.

De modo similar, en Catalunya, el acrónimo RAPID (Rigui, Aixequi el braç, Parli, Ictus, De pressa), cuyo póster se muestra a continuación (Figura 2), resume cómo se ha de valorar rápidamente al paciente. Esta herramienta está adaptada de la inglesa FAST (Face, Arm, Speech Test). [Harbison J et al, 2003].



Figura 2: Póster con acrónimo RAPID (adaptado de herramienta FAST)
Fuente: www.fundacioictus.com

En el caso de los médicos y profesionales de Atención Primaria y con el fin de detectar algunos casos que con el test RAPID quedarían sin diagnosticar, se consideran algunos síntomas más:

1. Pérdida de fuerza en la cara, brazo y/o pierna de un lado del cuerpo, de inicio brusco.
2. Trastornos de la sensibilidad, sensación de “acorchamiento u hormigueo” de la cara, brazo y/o pierna de un lado del cuerpo, de inicio brusco.
3. Pérdida súbita de la visión parcial o total, en uno o ambos ojos.
4. Alteración repentina del habla, dificultad para expresarse, lenguaje que nos cuesta articular y ser entendido por quien lo escucha.
5. Dolor de cabeza de inicio súbito, de intensidad inhabitual y sin causa aparente.
6. Sensación de vértigo intenso, inestabilidad, desequilibrio o caídas bruscas inexplicadas, si se acompañan de cualquiera de los síntomas descritos con anterioridad.

Ante la sospecha de ictus, siempre hay que activar cuanto antes el sistema de emergencias (llamando al 112) con el fin de que el paciente llegue lo más rápidamente posible al hospital de referencia, para ser valorado y poder recibir tratamiento específico (en caso de ser elegible) dentro de la ventana terapéutica y con la menor demora posible. [Ekundayo et al, 2013].

I.1.3.2. Código ictus

En las últimas décadas, la aparición de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos ha cambiado espectacularmente la atención a las enfermedades cerebrovasculares. El ictus ha pasado a ser considerado una emergencia. [Matler JR et al, 1995].

En Cataluña, se inició a finales de 2003 el “Pla Director de la Malaltia Cerebrovascular” con el propósito de conseguir un mayor grado de operatividad de las actividades establecidas para la lucha contra este problema de salud, considerado especialmente relevante. [Gallofré M et al, 2009].

En la segunda fase del plan, en 2006, se organizó la cobertura de todo el territorio con un sistema de “Código ictus”, orientado a mejorar el impacto del tratamiento trombolítico y el manejo de la fase aguda del ictus.

El código ictus extrahospitalario es un sistema que permite la rápida identificación, notificación y traslado de los pacientes con ictus agudo a los hospitales de referencia, de acuerdo con las recomendaciones de las guías que enfatizan minimizar el tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas hasta la llegada al hospital e incluir una

alerta previa al mismo para que el profesional de referencia ponga en marcha el proceso de diagnóstico y tratamiento [Lin CB et al, 2012]. (código ictus intrahospitalario).

I.1.3.3. Manejo del ictus agudo en urgencias

Ante una sospecha de código ictus se debe confirmar lo más rápidamente posible mediante anamnesis y exploración física, con especial atención a la esfera neurológica.

La puntuación en la escala del National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) es la que está protocolizada por su correlación con la extensión de la lesión y sus implicaciones pronósticas. [Adams HP(1) et al, 1999].

Hay que priorizar igualmente la realización de una prueba de neuroimagen (Tomografía Computarizada –TC- craneal o Resonancia Magnética –RM- cerebral) que ayudará a determinar si el ictus es isquémico o hemorrágico; para la mayoría de pacientes la TC sin contraste será suficiente y más coste-efectiva que la RM. [Wardlaw J(1) et al, 2014].

Cuanto antes se realice la prueba más se minimizará la ventana terapéutica en caso de indicación de tratamiento específico y mejores serán los resultados. [Lees KL et al, 2016; Saver JL et al, 2016].

Si se confirma la sospecha de ictus isquémico de evolución inferior a 8 horas y el RANCOM (escala que valora básicamente el grado de dependencia previo y las comorbilidades) es negativo el paciente será, en principio, candidato a trombolisis o tratamiento endovascular.

Los criterios de elegibilidad de los pacientes candidatos a tratamiento específico han ido cambiando a medida que se han posicionado los nuevos tratamientos pero el tiempo desde el inicio de los síntomas (aunque se ha ampliado) continúa siendo clave.

I.1.3.4. Tratamientos específicos disponibles

De acuerdo con una revisión Cochrane sobre trombolisis en la fase aguda del ictus, la terapia trombolítica, administrada dentro de las 6 horas posteriores al inicio de los síntomas, reduce tasas de mortalidad y dependencia; y estos beneficios son sustancialmente mayores si el tratamiento se administra dentro de las 3 primeras horas. [Wardlaw J(2) et al, 2014]. El principio activo que se utiliza habitualmente es la alteplasa (rt-PA) endovenosa.

Hoy en día disponemos, además, de tratamientos endovasculares para aquellos pacientes cuyo ictus es debido a la oclusión de grandes arterias intracraneales como la carótida o la cerebral media.

Una revisión que incluye diferentes ensayos clínicos que evalúan la trombectomía mecánica compila los resultados que han llevado a las principales guías de práctica clínica a recomendar “fuertemente” esta opción terapéutica. [Goyal M et al, 2016].

Los criterios de elegibilidad para esta técnica son radiológicos, además de clínicos y, en caso de indicación, la ventana terapéutica se podría ampliar hasta las 12-48 horas en pacientes seleccionados, aunque habitualmente se restringe a 8 horas.

I.1.4. Pronóstico y secuelas

En la fase aguda del ictus los principales predictores del pronóstico son la **edad** y el **grado de severidad** del ictus.

El grado de severidad se determina clínicamente (mediante la escala NIHSS) y también mediante el *tamaño* y la *localización* del infarto (en las pruebas de neuroimagen). [Weimar C et al, 2004].

Otros factores pronósticos incluyen: el mecanismo de producción, las comorbilidades, factores epidemiológicos y complicaciones.

Mecanismo de producción. Generalmente tienen peor pronóstico los ictus de etiología cardioembólica o aterotrombótica. [de Jong G et al, 2003].

Comorbilidades. Entre las patologías previas que se asocian a peor pronóstico están: fibrilación auricular, cáncer, coronariopatía, demencia, dependencia, diabetes, insuficiencia cardíaca, leucoacariosis, insuficiencia renal crónica, déficit nutricional o anemia. [Saposnik G et al, 2011].

Factores epidemiológicos. Diferentes estudios han tratado de establecer la influencia del sexo en el pronóstico del ictus con resultados dispares. En el apartado de factores de riesgo mencionamos que en las mujeres los ictus suelen tener mayor severidad y letalidad, pero también se producen a edades más avanzadas y el subtipo cardioembólico es más frecuente.

Por otra parte, los estudios realizados en Terres de l'Ebre por Clua-Espuny encuentran que las reducciones de mortalidad por trombolisis sólo son significativas en mujeres, aunque ello podría ser debido a que los hombres tienen peor perfil basal de riesgo [Clua-Espuny JL(2) et al, 2015].

Razas distintas de la blanca se han asociado, además de a mayores tasas de incidencia, a peor pronóstico. Un nivel socio-económico y/o educativo bajo (así como un

déficit de apoyo social) también se asocian a peor pronóstico pero no está claro si como factores independientes o en relación con mayor comorbilidad y grado de severidad. [Cox AM et al, 2006].

Complicaciones. Durante la fase aguda del ictus no son infrecuentes las complicaciones que podrían ensombrecer el pronóstico.

Destacan: la neumonía, necesidad de intubación o ventilación mecánica, sangrado gastrointestinal, insuficiencia cardiaca congestiva, parada cardiaca, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e infección del tracto urinario.

El deterioro neurológico temprano y el delirio, aunque menos frecuentes, también conllevan peor pronóstico.

Pasada la fase aguda, la depresión post-ictus tiene una elevada prevalencia y afecta negativamente al pronóstico, al igual que el deterioro cognitivo. [Pohjasvaara T et al, 2002].

Secuelas

Entre 3 y 6 meses post-ictus (en algunos casos este período puede alargarse hasta 18 meses) se puede esperar una recuperación funcional que, generalmente, será mayor cuanto menos severo sea el déficit inicial; dependerá también de los factores pronósticos previamente comentados. [Hankey GJ et al, 2007].

Alrededor de la mitad de los pacientes tendrá a los 6 meses algún tipo de discapacidad que asociará mayor o menor grado de dependencia.

Entre los principales déficits destacan: problemas de movilidad/fuerza, de equilibrio, del habla/lenguaje, visuales, cognitivos, sensoriales, emocionales, fatiga, crisis epilépticas y dolor.

I.1.5. Prevención primaria, secundaria y terciaria

La prevención primaria consiste en la detección, tratamiento y control de los factores de riesgo. En un apartado anterior se ha comentado la asociación de estos factores a un riesgo aumentado de ictus. Seguidamente pasamos a comentar, sobre cada uno de ellos, la prevalencia estimada en España, así como las recomendaciones para un adecuado control y las evidencias sobre las ventajas aportadas por el mismo.

I.1.5.1. Hipertensión arterial

El análisis combinado de 11 estudios, dentro del proyecto DARIOS, que incluyeron en total cerca de 30.000 individuos entre 35 y 74 años de diversas partes de España estimó una prevalencia de HTA del 51,1% en hombres y del 41,8% en mujeres. [Félix-Redondo FJ et al, 2013]. La prevalencia aumenta con la edad alcanzando el 68% en ≥ 60 años. [Lobos-Bejarano JM et al, 2011].

Respecto al papel del control tensional, una revisión de 14 ensayos de tratamiento de la hipertensión concluyó que una disminución a largo plazo (media de cinco años) de 5 a 6 milímetros de mercurio (mmHg) en la presión arterial diastólica habitual se asoció con una reducción del 35 al 40 por ciento en el riesgo de accidente cerebrovascular. [Collins R et al, 1990].

Posteriormente el estudio Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS) reportó una reducción del 43% de riesgo de recurrencia de ictus (en pacientes con ictus o AIT previos) con descensos de 12 y 5 mm de Hg de Presión Arterial sistólica (PAs) y diastólica (PA_d), respectivamente. [PROGRESS Collaborative Group, 2001].

Menores cifras tensionales comportan, además, menor riesgo de mortalidad: una diferencia de 20mm de Hg en la PAs habitual se asocia a un descenso del 60% en el riesgo de mortalidad por ictus en el grupo de edad de entre 50 y 70 años y a un descenso del 50% en mayores de 70 años. [Lewington S et al, 2002].

I.1.5.2. Tabaquismo

La prevalencia de tabaquismo según datos del estudio DARIOS fue de 32,3% en hombres y 19,4% en mujeres, algo menor que en estudios previos. El informe de la Encuesta Nacional de Salud (ENS) de 2011/12, realizada a adultos mayores de 18 años, reporta un porcentaje total de fumadores de 27,1%, enfatizando el descenso respecto a la cifra de 2001 (34,5%), tanto en hombres (pasó de 42,25% a 31,6%) como en mujeres (pasó de 27,3% a 22,9%); aunque, en el caso de las mujeres de entre 45 y 64 años la tendencia fue ascendente. En mayores de 65 años las prevalencias son bastante inferiores (de alrededor del 5% en mujeres y del 15% en hombres). [Gutiérrez-Fisac JI et al, 2013].

Tanto en prevención primaria como secundaria de ictus se recomienda la cesación tabáquica. El estudio "Nurse's Health study" [Kawachi I et al, 1993]. puso de manifiesto que el exceso de riesgo de ictus en ex-fumadoras desaparecía entre 2 y 4 años tras el abandono del hábito.

La mayoría de estudios observacionales estiman que el riesgo de ictus empieza a descender desde que se abandona el tabaco y a partir de los 5 años sin fumar, en el caso de fumadores moderados (menos de 20 cigarrillos/día), se asimilaría al de los no fumadores. [Wannamethee SG et al, 1995; Peters SA(1) et al, 2013].

I.1.5.3. Diabetes mellitus (DM)

En el estudio DARIOS se encontró una prevalencia de DM2 del 17% en hombres y del 11,7% en mujeres. El estudio Di@bet.es (que incluyó población a partir de los 18 años) encontró una prevalencia global de DM del 13,8% (casi el 6% correspondía a DM no conocida). Si nos fijamos en la franja etaria entre los 61 y los 75 años el 29,8% de las mujeres y el 42,4% de los varones presentan diabetes tipo 2, porcentaje que asciende al 41,3% en las mujeres y pasa a ser de 37,4% en los varones de más de 75 años. [Soriguer F et al, 2012].

Diferentes estudios han tratado de establecer cuáles serían los objetivos de control (de glucemia) óptimos para prevenir complicaciones macrovasculares. Tanto en el caso del ictus isquémico como en el de mortalidad por todas las causas la terapia intensiva no ha demostrado reducir riesgos y, sin embargo, sí asoció un riesgo aumentado de hipoglucemia severa. [Ray KK et al, 2009].

El beneficio del control de cifras tensionales está sólidamente establecido en estos pacientes pero los objetivos de control han suscitado controversias. En el ensayo “Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial” los participantes con DM2 e hipertensión del grupo asignado a terapia antihipertensiva intensiva (se alcanzaron cifras de PAs de 120 mm de Hg) tuvieron una incidencia significativamente menor de ictus pero no hubo reducción significativa de otros eventos cardiovasculares y los efectos secundarios fueron mayores que en el grupo asignado a terapia convencional. [Cushman WC et al, 2010].

Un metanálisis posterior de más de 100 estudios concluye que, tanto en diabéticos como en pacientes con enfermedad vascular establecida, descensos de PAs por debajo de 130mm de Hg se asocian a menor riesgo de eventos vasculares mayores; en el caso del ictus estiman una reducción de riesgo del 27%. [Ettehad D et al, 2016]. En general, las guías recomiendan el objetivo habitual de cifras tensionales por debajo de 140/80, aunque aceptan que cifras más bajas pueden ser más adecuadas, sobre todo en jóvenes.

I.1.5.4. Fibrilación auricular

La FA es la arritmia más común; además, es a menudo asintomática e indetectable clínicamente. Su prevalencia aumenta progresivamente con la edad. Un estudio español [Clua-Espuny JL(2) et al, 2013]. estima la prevalencia global de FA en mayores de 60 años en un 10,9% (en 20,1% de casos no estaba diagnosticada). El estudio DARIOS registra una prevalencia algo menor (2,3% en franja de edad 60-74 años y 6,3% en mayores de 75 años).

De acuerdo con la Guía de la American Heart Association (AHA) sobre manejo de pacientes con FA el tratamiento con anticoagulantes se recomienda en pacientes con FA no valvular que hayan presentado ictus o TIA y también en aquellos con una puntuación de 2 o más puntos en la escala CHA₂DS₂-VASc; para los anticoagulantes clásicos (warfarina) el nivel de evidencia es A mientras que para los nuevos anticoagulantes (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) es B. En el resto de pacientes la decisión de anticoagular debería de individualizarse y pactarse en función del riesgo de ictus por un lado y el de sangrado por el otro. [January CT et al, 2014].

En el estudio de Clua-Espuny no recibían tratamiento anticoagulante el 23,1% de pacientes con FA conocida y CHAD₂DS₂VASc>2, porcentaje muy similar al reportado en el estudio DARIOS (25,7%). Hasta un 23% de los ictus en mayores de 80 años podrían atribuirse a la FA.

I.1.5.5. Dislipemia

La prevalencia de hipercolesterolemia en el estudio DARIOS fue de 46,3% en hombres y 44,3% en mujeres.

A pesar de que la dislipemia no es un factor de riesgo bien establecido para ictus de cualquier etiología, a partir del estudio Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels (SPARCL) [Amarenco P et al, 2006]. se recomiendan las estatinas de alta intensidad en menores de 75 años con enfermedad arteriosclerótica y adecuado balance riesgo/beneficio.

De acuerdo con subanálisis posteriores del mismo estudio, reducciones iguales o superiores al 50% en las cifras de LDL-colesterol conducirían a una disminución del riesgo relativo del 33%, para el caso concreto del ictus isquémico.

I.1.5.6. Dieta y ejercicio

Los hábitos dietéticos tienen una relación ampliamente demostrada con el riesgo cerebrovascular. La limitación en la ingesta de sal [Stttrazulo P et al, 2009]. y grasas, junto con un consumo habitual de pescado [He K et al, 2004], legumbres, fibra, frutas y vegetales [Dauchet L et al, 2005]. se asocia a una menor mortalidad vascular y a una reducción marcada en el riesgo de ECV.

Una dieta estilo mediterránea (rica en frutos secos y aceite de oliva) se asocia igualmente a menor riesgo de ictus. [Estruch R. et al, 2013].

Sin embargo, un importante porcentaje de la población española no sigue este tipo de dieta. En la ENS 2011/12 el 28,6% (33% en el caso de los hombres y 24,4% en el de las mujeres) de la población adulta declaró un consumo insuficiente (inferior al diario) de frutas y verduras. Este porcentaje fue mucho mayor (47,1%) y parecía ir en aumento en el grupo de 16 a 24 años.

En los grupos de mayor edad, por el contrario, los porcentajes fueron menores (16,3%) y descendieron (hasta un 4,4% en el caso de las mujeres) respecto a los de 2001.

En cuanto al ejercicio físico, se sabe que el sedentarismo es altamente prevalente en la población, se asocia a ECV y se relaciona con otros factores como HTA, hipercolesterolemia, obesidad o DM. [Mora S et al, 2007].

El porcentaje de personas que se declaró inactivo (no realizaba ningún tipo de actividad física en su tiempo libre) en la ENS 2011/12 fue del 44,6% (39% en el caso de los hombres y 49,9% en el de las mujeres). Este porcentaje fue mayor en los de más edad llegando al 57,6% en mujeres de 65 o más años. La tendencia, respecto a 2001, fue ligeramente a la baja.

Los individuos físicamente activos tienen menor riesgo de ictus. [Lee et al, 2010]. Aunque la relación entre el beneficio potencial para la salud de la actividad física y la frecuencia, duración o intensidad de la misma es muy compleja, en general hay acuerdo en que la mayoría del efecto beneficioso sobre la salud en la población adulta se obtiene con la práctica regular de al menos 150 minutos a la semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada [OMS, 2010].

I.1.5.7. Prevención secundaria

La prevención secundaria, centrándonos en el ictus isquémico, también incluye el tratamiento y control (más exhaustivo) de los factores de riesgo, que se ha comentado en el apartado previo.

En resumen, las recomendaciones generales (que deberían individualizarse en cada caso) incluyen: abandonar el tabaco en fumadores, dieta y ejercicio adecuados, tratamiento antihipertensivo con objetivo general de control 140/80 mm Hg (PAs de 130 si ictus lacunar reciente) y mantener cifras de hemoglobina glicosilada inferiores al 7%. [Kernan WN et al, 2014].

Además, en función del subtipo etiológico de ictus, habrá que elegir diferentes opciones terapéuticas a añadir. En el ictus asociado a arteriosclerosis de grandes arterias o enfermedad de pequeño vaso (ictus lacunar) se recomienda tratamiento antiagregante, siendo de primera elección el ácido acetil salicílico (AAS) a dosis entre 50 y 300 mg. El AAS reduce el riesgo absoluto de ictus, IAM o muerte vascular respecto a placebo en un 13-25%. [Antithrombotic Trialist Collaboration, 2002]. En estos pacientes se recomienda también el uso de estatinas de alta intensidad.

En el caso de ictus de etiología cardioembólica los anticoagulantes son de primera elección. El European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) en pacientes con ictus y FA no valvular mostró una reducción de la tasa de recurrencia del 66% en el grupo warfarina frente al 15% del grupo AAS (300 mg). [Koudstaal et al, 1993].

Además se debe valorar el tratamiento de la propia FA, considerando tanto el control de la frecuencia como del ritmo.

Aunque el nivel de evidencia para la prescripción de estatinas no es tan alto como en los subtipos arterioscleróticos, en la mayoría de estos pacientes también estarán indicadas debido al elevado riesgo vascular y a la frecuente presencia de otros factores de riesgo. [Fuentes B et al, 2014].

Consideraciones respecto al resto de subtipos o situaciones más específicas dentro de los mencionados escapan a la extensión de este trabajo.

I.1.5.8. Prevención terciaria. Rehabilitación

La rehabilitación busca minimizar los déficits o discapacidades experimentadas por el paciente que ha sufrido un ictus para conseguir la máxima capacidad funcional posible en cada caso, facilitar la independencia y la reintegración al entorno familiar, social y laboral.

El abordaje del paciente tras un ictus debe ser multidisciplinar e individualizado. Existen sólidas evidencias acerca de que una atención organizada e interprofesional a pacientes

con ictus no sólo reduce las tasas de mortalidad, la probabilidad de institucionalización y la discapacidad a largo plazo, sino que también mejora la recuperación y aumenta la independencia para las actividades de la vida diaria. [Prvu-Bettger JA et al, 2007].

La rehabilitación debe ser iniciada de manera precoz y debe tener una duración limitada, en función de los objetivos funcionales planteados para cada paciente. En general, el proceso rehabilitador no suele prolongarse más de un año, aunque determinados déficits pueden seguir mejorando más allá de ese período (habla, equilibrio).

Tras el alta inicial de Rehabilitación el paciente pasa a la fase de cronicidad y su Equipo de Atención Primaria será el encargado de su seguimiento. No es infrecuente que a lo largo del mismo y en relación con procesos intercurrentes sean necesarias nuevas valoraciones por parte del equipo rehabilitador.

Un grupo internacional y multidisciplinario de expertos -The Global Stroke Community Advisory Panel (GSCAP)- ha desarrollado un cuestionario para ayudar a los profesionales sanitarios a identificar problemas a largo plazo tributarios de derivación a dicho equipo: el "Post Stroke Checklist" (PSC). [Philip I et al, 2013].

Nos extenderíamos innecesariamente al pretender analizar todos los problemas (incluyendo recomendaciones de manejo) que pueden presentar los pacientes que han sobrevivido a un ictus pero vale la pena enumerar los más importantes: problemas de funcionalidad, problemas en la movilidad, dolor, espasticidad, problemas de comunicación, disfagia, incontinencia, deterioro cognitivo, trastornos del estado de ánimo y disfunción sexual.

I.2. Antecedentes

I.2.1. Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular

La enfermedad cerebrovascular es, tras la cardiopatía isquémica, la segunda causa de mortalidad a nivel mundial, y la tercera de discapacidad, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). Hay importantes diferencias geográficas, tanto entre países como dentro de un mismo país. La mayor carga de enfermedad corresponde a países pobres o en vías de desarrollo. [Feigin VL(1) et al, 2015].

En Europa, si ajustamos por edad, tanto las tasas de incidencia como las de mortalidad y también las personas que viven con discapacidad como consecuencia de un ictus, han ido en descenso durante los últimos 20 años, probablemente gracias a estrategias preventivas como el control de la hipertensión y el abandono del hábito tabáquico.

[Kunst A et al, 2011]. Estos descensos han sido mayores en los países de Europa occidental, de modo que ha aumentado todavía más la diferencia este-oeste. (Figura 3).

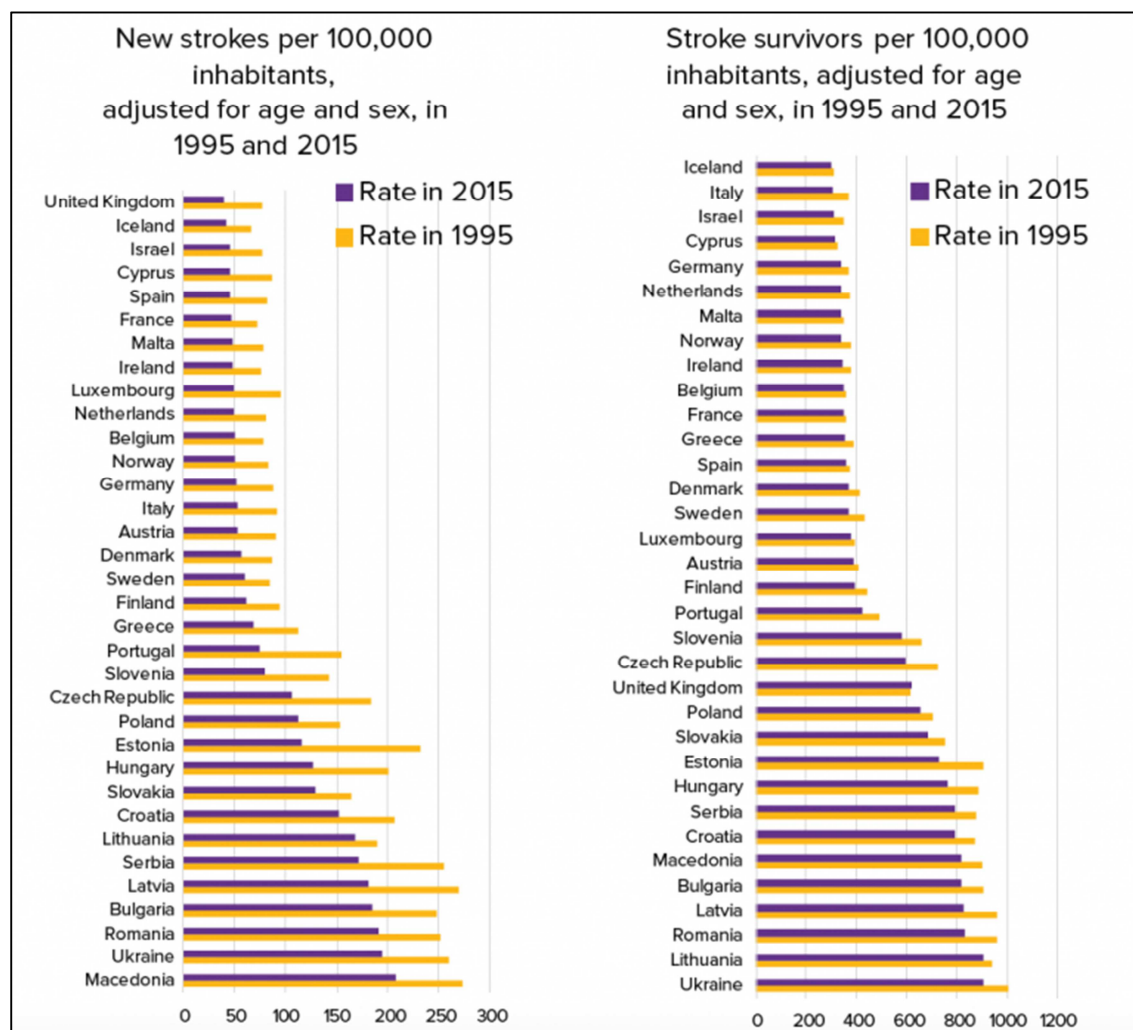


Figura 3: Tasas de incidencia y de mortalidad por ictus, ajustadas por edad y sexo, en diferentes países europeos, en 1995 y 2015. Fuente: www.strokeeurope.eu

Sin embargo, dado el envejecimiento de la población y el importante aumento de riesgo que supone la edad, el número de personas afectadas por enfermedad cerebrovascular sigue creciendo.

El informe “The burden of stroke in Europe”, elaborado por el King’s College of London para “the Stroke Alliance for Europe (SAFE)” prevé, en base a las tasas de incidencia reportadas por el “Global Burden of Disease” un aumento de un 34% en el número total de eventos cerebrovasculares en la Unión Europea para 2035. [Stevens E et al, 2015].

Si a ello añadimos la mejora en las tasas de supervivencia, tenemos un número creciente de personas que viven con las secuelas del ictus, que necesitan cuidados, seguimiento y rehabilitación. Todo ello comporta una carga creciente para las familias, las sociedades y los sistemas sanitarios.

En España el ictus supone, igualmente, la segunda causa de muerte en población general y la primera en mujeres. El coste que supone la atención sanitaria a un paciente con ictus a lo largo de su vida se estimó, en un estudio publicado en 2013, en 43.129 euros. [Brea A et al, 2013].

I.2.2. Justificación

Los estudios poblacionales de incidencia de enfermedad cerebrovascular, que se comentarán profusamente en el apartado de discusión, son escasos y no reportan incidencias en subgrupos de población específicos. En general, los datos publicados reflejan importantes diferencias entre regiones. A pesar de ello, se puede afirmar que España se sitúa entre los países europeos con menores tasas (y con tendencia a descender) tanto de incidencia como de mortalidad. Pero, al igual que en Europa, debido al envejecimiento de la población, la carga que supone la enfermedad es elevada y se considera un problema de salud prioritario dentro de las estrategias de política sanitaria. Este estudio aporta datos rigurosos y actualizados de nuestro territorio que permitirán un mejor conocimiento y manejo de la enfermedad.

Respecto al tercer artículo, cabe mencionar la controversia sobre el posible efecto “antitrombótico” de la vacuna antineumocócica. Esta vacunación -concretamente el uso de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente (PPV23)- se recomienda habitualmente a adultos con factores de riesgo y a todos los mayores de 60 años. Su eficacia frente a la enfermedad neumocócica invasiva ha sido ampliamente probada; sin embargo, existe gran controversia respecto a su posible eficacia en la prevención de eventos cardio y cerebrovasculares. Este efecto se asociaría a un aumento del riesgo de eventos trombóticos, contrastado en algunos estudios, en el contexto de infecciones respiratorias agudas (gripe y neumonía). Se ha sugerido que la vacuna, previniendo dichas infecciones, evitaría la aparición de los eventos relacionados. En el caso concreto de eventos trombóticos cerebrovasculares, 3 estudios retrospectivos con diferentes fuentes de datos han relacionado la vacunación antineumocócica y el riesgo de ictus, sin llegar a ninguna conclusión definitiva. [Smeeth L et al, 2004; Tseng HF et al, 2010; Hung IF et al, 2010].

Con el objetivo de analizar este potencial efecto, debido a las importantes implicaciones clínicas que se derivarían, se diseñó el estudio CAPAMIS (Community Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infarction and Stroke).

II. OBJETIVOS

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

II.1. Objetivo 1 (primer artículo): Analizar la incidencia y letalidad por ictus isquémico en la población general mayor de 60 años del área de Tarragona.

Objetivo secundario: Comparar la incidencia de ictus isquémico en pacientes de 60 o más años del área de Tarragona, con y sin historia previa de enfermedad cerebrovascular.

II.2. Objetivo 2 (segundo artículo): Analizar la incidencia de ictus isquémico en personas de 60 o más años de la comarca del Tarragonés con condiciones específicas (presencia de comorbilidades, factores de riesgo)

Objetivo secundario: Analizar la influencia de dichas condiciones sobre el riesgo de sufrir un ictus isquémico.

II.3. Objetivo 3 (tercer artículo): Evaluar la efectividad de la vacuna polisacárida antineumocócica 23 valente en la prevención de ictus (tanto primer episodio como recurrente) en población general de 60 o más años del área de Tarragona.

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

III. MATERIAL Y MÉTODOS

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

III.1. Diseño

Estudio de cohortes prospectivo de base poblacional

III.2. Ámbito

Atención Primaria de Salud. Participaron las 9 Áreas Básicas de Salud (ABS) de la comarca del Tarragonès (Torreforta, Bonavista, Jaume I, Sant Pere y Sant Pau, Tarraco, Sant Salvador, el Morell, Constantí y Salou) y sus 2 hospitales de referencia: Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona y Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona



III.3. Período de estudio

Del 1 de diciembre de 2008 al 30 de noviembre de 2011 (36 meses)

III.4. Población de referencia

Población adulta (de 60 años o más) de Tarragona

III.5. Población de estudio

III.5.1. Criterios de inclusión

Adultos (hombres o mujeres) de 60 o más años el 1 de diciembre de 2008, adscritos, al inicio del estudio, a una de las 9 áreas básicas de salud participantes.

III.5.2. Criterios de exclusión

Como únicos **criterios de exclusión** se consideraron la edad menor de 60 años a fecha 1 de Diciembre de 2008 y la no adscripción a alguna de las áreas básicas de salud participantes en el estudio.

Muestreo:

No utilizamos ninguna técnica de muestreo ya que incluimos a toda la población que cumplía con los criterios de inclusión/exclusión, un total de 27.204 personas.

III.6. Variables

III.6.1. Variables dependientes

Como principales **variables dependientes** tenemos:

- Ictus o accidente cerebrovascular (ACV)
- Muerte durante los 30 días posteriores al ictus
- Muerte por cualquier causa

III.6.2. Covariables

Como principales **covariables**:

- Estatus vacunal frente a neumococo (variable que puede cambiar con el tiempo)
- Edad
- Sexo
- Historia de enfermedad coronaria
- Historia de ACV (ictus isquémico o hemorrágico)
- Antecedente de NAC (Neumonía Adquirida en la Comunidad) durante los 5 años previos al ingreso por ictus
- Fibrilación auricular (FA)
- Presencia de los principales **factores de riesgo cardiovascular** (FRCV):
 - Presión arterial alta (HTA), hipercolesterolemia, tabaquismo activo (al principio del estudio), obesidad (índice de masa corporal IMC > 30), diabetes mellitus (DM)

Otras enfermedades:

Demencia

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Otras enfermedades cardíacas crónicas (distintas de coronariopatía)

Hepatopatía

Nefropatía

Cáncer

Alcoholismo

Subtipo de ictus isquémico, según su mecanismo fisiopatológico.

III.6.2.1. Subtipos de ictus isquémico (clasificación TOAST)

Los **subtipos de ictus isquémico** considerados fueron los propuestos por la clasificación TOAST (Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment) [Adams HP(2) et al, 1993].

- Arteriosclerosis de grandes arterias
- Cardioembólico
- Infarto lacunar (por oclusión de pequeño vaso)
- Otras causas poco frecuentes
- Causa indeterminada

III. 7. Recogida de datos y fuentes de información

Los registros electrónicos de los 9 Centros de Atención Primaria de salud (CAPs) participantes (todos tienen el sistema informático "e-Cap" -estación clínica de Atención Primaria- de gestión de la historia clínica de atención primaria) sirvieron como fuente de datos para recoger todas las covariables (demográficas, antecedentes patológicos, factores de riesgo y comorbilidades) de cada miembro de la cohorte y su estado vacunal, con el fin de establecer las características basales de la población al inicio del estudio.

Para identificar a los miembros de la cohorte hospitalizados por ictus se utilizaron los listados de altas hospitalarias del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de los dos hospitales de referencia (Hospital Universitari Joan XXIII y Hospital de Sant Pau i Santa Tecla, de Tarragona).

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS

Se seleccionaron los códigos diagnósticos correspondientes a Accidente Cerebrovascular, según la Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión (CIE-9): 430 a 437 (433,434, 436 y 437 para el accidente cerebrovascular isquémico y 430, 431, 432 para el accidente cerebrovascular hemorrágico. Finalmente se excluyeron del análisis los ictus hemorrágicos y los AIT (Accidente Isquémico Transitorio, código 435).

Todos los presuntos casos inicialmente identificados fueron revisados por dos médicos investigadores que, tras examinar los informes de alta hospitalaria, verificaron y validaron el diagnóstico de acuerdo con los siguientes criterios: se define ictus isquémico cuando un paciente desarrolla rápidamente muestras de disfunción cerebral (global o focal) que persisten más de 24 horas (excepto muerte o cirugía), sin aparente causa no-vascular y aparece una lesión cerebral isquémica en pruebas de neuroimagen. [Sacco RL et al, 2006].

Los casos validados se registraron en una hoja de recogida de datos que incluyó aspectos socio-demográficos y clínicos, así como pruebas de imagen. También se registraron, a partir de los informes de alta, los subtipos de ictus, según la clasificación TOAST (previamente comentada).

Para identificar las muertes por cualquier causa, ocurridas entre los miembros de la cohorte durante el período de estudio, se revisaron los listados del registro civil de Tarragona, donde se actualizan diariamente los fallecimientos ocurridos en el área de estudio.

Análisis de datos

Para describir la población (características basales) se utilizan valores absolutos, porcentajes y medias de las diferentes variables

Para analizar las diferencias entre grupos utilizamos la prueba de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, en el caso de variables cualitativas; y la prueba t de Student, o el test ANOVA (bilateral) en el caso de variables cuantitativas.

Las tasas de incidencia se expresan en por cien mil personas-año, considerando en el denominador el tiempo “contribuido” por cada persona durante el período del estudio.

El estado vacunal frente al neumococo es una variable cambiante en el tiempo ya que los miembros de la cohorte pueden ser vacunados durante el período de estudio (considerando vacunado 14 días después de recibir la vacuna).

El resto de covariables se consideran según su registro al principio del estudio. Para calcular las Hazard Ratios (HR) y estimar la asociación entre las condiciones basales y el tiempo hasta el primer evento durante el período de estudio se utilizó el modelo de regresión de Cox (de riesgos proporcionales). Se verificaron los factores de confusión, las interacciones y la multicolinealidad entre las variables independientes y el modelo final fue ajustado por todas las variables significativas así como por los factores de confusión y otras covariables consideradas clínicamente relevantes. Para poder asumir la propiedad de los riesgos proporcionales utilizamos los residuales de Schoenfeld, aplicados a cada una de las variables que intervinieron en el modelo final. [Hosmer DW et al, 1999].

En el segundo artículo, para calcular las hazard ratio ajustadas para cada factor de riesgo / condicionante, se utilizaron 2 modelos de análisis multivariante por si el primero de ellos, que incluyó todos los posibles predictores, no tenía suficiente poder estadístico. En el análisis suplementario se utilizó un modelo secuencial que incluyó, en un primer paso, variables socio-demográficas: edad, sexo e institucionalización; seguidamente se añadieron variables de estilo de vida (tabaco, enol), de constitución física (IMC, obesidad), factores de riesgo clásicos (HTA, DM, hipercolesterolemia) y finalmente enfermedad vascular establecida (antecedente de AVC o cardiopatía isquémica).

Se considera significación estadística para valores de $p \leq 0,05$ (bilateral).

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

IV. RESULTADOS

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

IV.1. Publicaciones generadas

ARTÍCULO 1: Vila-Córcoles A, Satué E, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Vila-Rovira A, Bladé J, Bobé F, Casanova R, Jariod M, Reig R. Incidencia y letalidad del ictus isquémico en la población mayor de 60 años del área de Tarragona, España (2008-2011). **Rev Neurol** 2014; **59 (11): 490-496**.

Factor de impacto 2014: 0,830. Cuarto cuartil (Q4).

ARTÍCULO 2: Satué E, Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Forcadell MJ, Rodríguez-Blanco T, Barnes L, Jariod M. Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults. **Acta Neurol Scand.** 2016 Oct;**134(4):250-7**.

Factor de impacto 2016: 3,087. Segundo cuartil. (Q2).

ARTÍCULO 3: Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, de Diego-Cabanes C, Satué-Gracia E, Vila-Rovira A, Torrente-Fraga C; EPIVAC Research Group. Evaluating clinical effectiveness of pneumococcal vaccination in preventing stroke: the CAPAMIS Study, 3-year follow-up. **J Stroke Cerebrovasc Dis.** 2014;**23(6):1577-84**.

Factor de impacto 2014: 1,669. Cuarto cuartil (Q4).

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

IV.2. Artículos publicados

IV.2.1. Artículo 1: Incidencia y letalidad del ictus isquémico en la población mayor de 60 años del área de Tarragona

Vila-Córcoles A, Satué E, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Vila-Rovira A, Bladé J, Bobé F, Casanova R, Jariod M, Reig R. Incidencia y letalidad del ictus isquémico en la población mayor de 60 años del área de Tarragona, España (2008-2011). **Rev Neurol 2014; 59 (11): 490-496**. Factor de impacto 2014: 0,830. 4º cuartil

Resumen:

Introducción. La información existente sobre la epidemiología del ictus en nuestro país es limitada. Este estudio analizó la incidencia y mortalidad por ictus isquémico en la población general mayor de 60 años del área de Tarragona.

Pacientes y métodos. Estudio de cohortes de base poblacional que incluyó a 27.204 personas de 60 o más años adscritas a nueve áreas básicas de salud en la comarca del Tarragonés. Se realizó un seguimiento prospectivo durante tres años, en los que se seleccionaron todos los episodios de ictus isquémicos ocurridos entre los miembros de la cohorte desde el 1 de diciembre de 2008 hasta el 30 de noviembre de 2011. Se incluyeron exclusivamente episodios con diagnóstico validado tras la revisión de la historia clínica y se excluyeron aquellos casos sin confirmación diagnóstica por neuroimagen.

Resultados. Se observó un total de 343 casos confirmados de ictus isquémico, lo cual supuso una incidencia de 453 episodios por 100.000 personas/año (intervalo de confianza del 95%: 408-504). La incidencia fue mayor en hombres que en mujeres (531 frente a 392 por 100.000 personas/año; $p < 0,001$) y aumentó sustancialmente con la edad (195 frente a 517 y frente a 1.006 por 100.000 personas/año en 60-69, 70-79 y ≥ 80 años, respectivamente; $p < 0,001$). La incidencia fue más de ocho veces superior entre las personas con antecedente de ictus previo en comparación con aquellas sin historia de ictus previo (2.962 frente a 340 por 100.000 personas/año; $p < 0,001$). El índice de letalidad global fue del 13%, y alcanzó el 21% entre las personas de 80 o más años.

Conclusiones. La morbimortalidad por ictus es considerable en nuestra población. Medidas preventivas y tratamientos más eficaces son imperativos.

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

Incidencia y letalidad del ictus isquémico en la población mayor de 60 años del área de Tarragona, España (2008-2011)

Ángel Vila-Córcoles, Eva Satué-Gracia, Olga Ochoa-Gondar, Cinta de Diego-Cabanes, Ángel Vila-Rovira, Jordi Bladé, Francesc Bobé, Raquel Casanova, Manuel Jariod, Rosaura Reig

Instituto de Investigación en Atención Primaria IDIAP Jordi Gol (A. Vila-Rovira); Barcelona. Servicio de Atención Primaria Camp de Tarragona; Institut Català de la Salut (A. Vila-Córcoles, E. Satué-Gracia, O. Ochoa-Gondar, C. de Diego-Cabanes, J. Bladé, F. Bobé). Facultad de Medicina; Universitat Rovira i Virgili (R. Casanova). Hospital Universitari Joan XXIII (M. Jariod, R. Reig). Tarragona, España.

Correspondencia:

Dra. Olga Ochoa Gondar. Servicio de Atención Primaria Camp de Tarragona. Institut Català de la Salut. Rambla Nova, 124, D, 1.ª A. E-43001 Tarragona.

Fax:

+34 977 226 411.

E-mail:

ochoa.tarte.ics@gencat.cat.

Financiación:

Beca del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto de Salud Carlos III (FIS 09/00043), del Ministerio de Economía y Competitividad.

Aceptado tras revisión externa: 16.10.14.

Cómo citar este artículo:

Vila-Córcoles A, Satué-Gracia E, Ochoa-Gondar O, De Diego-Cabanes C, Vila-Rovira A, Bladé J, et al. Incidencia y letalidad del ictus isquémico en la población mayor de 60 años del área de Tarragona, España (2008-2011). Rev Neurol 2014; 59: 490-6.

© 2014 Revista de Neurología

Introducción. La información existente sobre la epidemiología del ictus en nuestro país es limitada. Este estudio analizó la incidencia y mortalidad por ictus isquémico en la población general mayor de 60 años del área de Tarragona.

Pacientes y métodos. Estudio de cohortes de base poblacional que incluyó a 27.204 personas de 60 o más años adscritas a nueve áreas básicas de salud en la comarca del Tarragonès. Se realizó un seguimiento prospectivo durante tres años, en los que se seleccionaron todos los episodios de ictus isquémicos ocurridos entre los miembros de la cohorte desde el 1 de diciembre de 2008 hasta el 30 de noviembre de 2011. Se incluyeron exclusivamente episodios con diagnóstico validado tras la revisión de la historia clínica y se excluyeron aquellos casos sin confirmación diagnóstica por neuroimagen.

Resultados. Se observó un total de 343 casos confirmados de ictus isquémico, lo cual supuso una incidencia de 453 episodios por 100.000 personas/año (intervalo de confianza del 95% = 408-504). La incidencia fue mayor en hombres que en mujeres (531 frente a 392 por 100.000 personas/año; $p < 0,001$) y aumentó sustancialmente con la edad (195 frente a 517 y frente a 1.006 por 100.000 personas/año en 60-69, 70-79 y ≥ 80 años, respectivamente; $p < 0,001$). La incidencia fue más de ocho veces superior entre las personas con antecedentes de ictus previo en comparación con aquellas sin historia de ictus previo (2.962 frente a 340 por 100.000 personas/año; $p < 0,001$). El índice de letalidad global fue del 13%, y alcanzó el 21% entre las personas de 80 o más años.

Conclusiones. La morbimortalidad por ictus es considerable en nuestra población. Medidas preventivas y tratamientos más eficaces son imperativos.

Palabras clave. Accidente cerebrovascular. Anciano. Ictus. Incidencia. Mortalidad. Prevención.

Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares son una importante causa de morbimortalidad. El ictus es la segunda causa de mortalidad global en el mundo y la tercera causa de discapacidad en países desarrollados [1]. Aunque se ha comunicado que las muertes relacionadas con ictus tienen tendencia a disminuir en los últimos años, el número total de afectados (supervivientes, fallecidos y con secuelas importantes) es alto y con tendencia a aumentar [2-5].

En España, las enfermedades cerebrovasculares representan la tercera causa de mortalidad. Se estima que el ictus supone la causa más importante de invalidez o discapacidad a largo plazo en el adulto y la segunda causa de demencia [6]. Dado que la edad es uno de los principales factores de riesgo de ictus, el envejecimiento progresivo de la población lleva consigo un incremento del número de personas en riesgo [7]. Las tres cuartas partes de los ictus afectan a pacientes mayores de 65 años, y debido a las previsiones de población, en las que España sería

en el año 2050 una de las poblaciones más envejecidas del mundo, en nuestro país se prevé un importante aumento de la incidencia y prevalencia de este tipo de enfermedad en los próximos años [8].

En general, los datos sobre morbimortalidad por ictus provienen de la explotación estadística de los códigos diagnósticos de altas hospitalarias y causas de muerte registradas en los certificados de defunción. Sin embargo, son escasos los estudios clínico-epidemiológicos de base poblacional que han evaluado la incidencia y letalidad de la enfermedad [2].

En nuestro país, hasta la realización de los estudios ISISCOG en 2003 e IBERICTUS en 2006 [9,10], los datos epidemiológicos eran escasos y limitados a unos pocos estudios realizados por grupos independientes, en los que las diferencias metodológicas y la variabilidad en los resultados fueron considerables [11-17]. En la actualidad, considerando el progresivo envejecimiento de la población (pero también la introducción de nuevos protocolos preventivos y de tratamiento del ictus), son necesarios datos actualizados y válidos que permitan dimensio-

nar la magnitud y gravedad de este problema [18,19]. En nuestro ámbito, la comunidad autónoma de Cataluña, en los últimos años se ha implementado un plan director para la prevención de la enfermedad cerebrovascular que incorpora la activación de un protocolo conocido como Código Ictus con el objetivo de optimizar el manejo y tratamiento de estos pacientes [20].

El presente estudio tiene como objetivo principal analizar la incidencia y letalidad por ictus isquémico en la población general mayor de 60 años del área de Tarragona. Este trabajo se enmarca dentro del proyecto CAPAMIS (*Community-Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infarction and Stroke*), estudio de cohortes prospectivo de base poblacional iniciado en diciembre de 2008 con objeto de analizar el posible efecto de las vacunaciones antineumocócica/antigripal sobre la incidencia de neumonía, infarto de miocardio e ictus entre las personas mayores de 60 años [21].

Pacientes y métodos

Diseño, emplazamiento y población de estudio

Estudio de cohortes de base poblacional que incluyó a todas las personas ≥ 60 años (en la fecha del inicio del estudio) asignadas a nueve áreas básicas de salud urbanas del Institut Català de la Salut en la comarca del Tarragonès ($n = 27.204$ personas) [21]. Los miembros de la cohorte fueron seguidos desde el inicio del estudio (1 de diciembre de 2008) hasta la presentación de un primer evento de ictus, traslado a otra área, muerte o hasta la finalización del estudio (30 de noviembre de 2011). El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Institut Català de la Salut (CEIC IDIAP Jordi Gol PI-09/49) y se llevó a cabo conforme a los principios generales para estudios observacionales fijados por la institución.

Como fuentes primarias de datos se utilizaron los listados del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) de altas hospitalarias y urgencias –codificadas según la novena revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9)– de los dos hospitales de referencia del área de estudio (Hospital Universitari Joan XXIII y Hospital Santa Tecla). El sistema informático de gestión de historias clínicas electrónicas de atención primaria (e-CAP) de cada una de las áreas básicas de salud participantes (que incluye datos administrativos, motivos de consulta, antecedentes patológicos y de factores de riesgo, fármacos prescritos, resultados analíticos y de otras pruebas diagnósticas, acceso a informes de

estancias hospitalarias o servicios de urgencias y curso clínico de visitas realizadas por especialistas) se utilizó para establecer las características basales de la cohorte antes del inicio del seguimiento.

Los posibles casos de ictus isquémicos ocurridos entre los miembros de la cohorte se identificaron inicialmente mediante la revisión de los códigos diagnósticos principales de los listados CMBD de altas hospitalarias y urgencias (códigos CIE-9: 433, 434, 436 y 437). Todos los posibles casos fueron posteriormente revisados por dos médicos investigadores que, tras examinar el informe de alta y la historia clínica, verificaban y validaban el diagnóstico según los criterios que se mencionan a continuación.

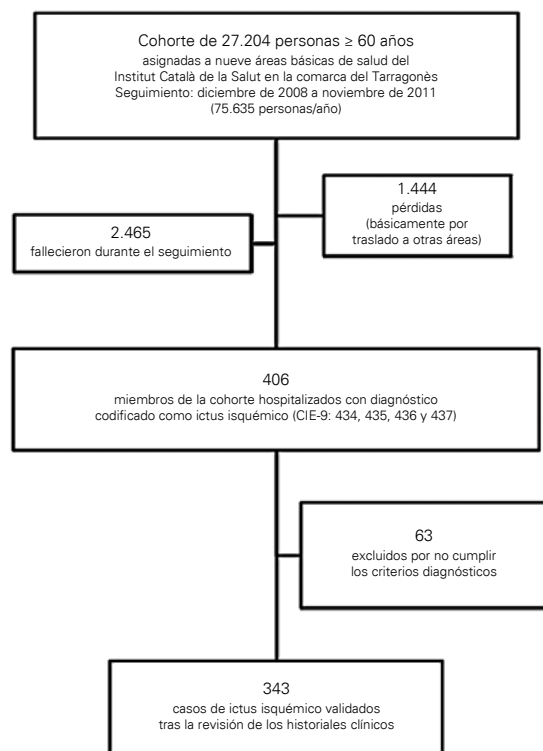
De acuerdo con los criterios MONICA de la Organización Mundial de la Salud, se definió el ictus como ‘un rápido desarrollo de signos clínicos de trastorno de la función cerebral focal (o global), que dura más de 24 horas (excepto interrupción por cirugía o muerte), sin otra aparente causa más que su origen cerebrovascular’ [18]. Se requirió confirmación por neuroimagen (tomografía axial computarizada o resonancia magnética) para la tipificación del episodio como ictus isquémico. Se excluyeron ictus hemorrágicos o episodios isquémicos transitorios. Los diferentes subtipos de ictus isquémico se clasificaron de acuerdo con los criterios TOAST [22] distinguiendo entre infarto aterotrombótico, infarto cardioembólico, infarto lacunar (enfermedad oclusiva de vaso pequeño arterial), infarto cerebral de causa inusual e infarto cerebral de origen indeterminado.

Las muertes por cualquier causa ocurridas entre los miembros de la cohorte durante el período de estudio se identificaron mediante la revisión de las defunciones registradas diariamente en los registros civiles correspondientes a los diferentes municipios incluidos en el área de estudio. Se consideró como letalidad todas aquellas muertes (cualquier causa) ocurridas dentro de los primeros 30 días tras el diagnóstico del ictus.

Análisis estadístico

Las tasas de incidencia se calcularon en personas/año, considerando que en el denominador el total de personas/tiempo fue la suma de personas/tiempo contribuidas por cada individuo de la cohorte durante el período de estudio. Las incidencias se basaron en el primer episodio de ictus ocurrido durante el período de estudio y no incluyen múltiples eventos por persona. Se estimaron intervalos de confianza del 95% (IC 95%) para comparar incidencias entre diferentes categorías y subgrupos de po-

Figura. Diagrama de flujo del estudio.



blación. La chi al cuadrado o el test exacto de Fisher se usaron en la comparación de variables categóricas, mientras que la *t* de Student o el análisis de la varianza se emplearon para comparar variables cuantitativas. En todos los casos se consideraron diferencias estadísticamente significativas para valores de $p < 0,05$ (bilateral).

Resultados

Al inicio del seguimiento, los 27.204 miembros de la cohorte tenían una edad media de $71,7 \pm 8,6$ años, y un 55,4% eran mujeres. Por estratos etarios, un 45,6% tenía 60-69 años; un 34,1%, 70-79 años, y un 20,3%, 80 o más años. Un total de 1.294 personas (4,8%) presentaban antecedente de ictus previo. De los 27.204 miembros de la cohorte, un total de 2.465 (9,1%) fallecieron durante el seguimiento y 1.444 (5,3%) fueron pérdidas (básicamente por traslado a otras áreas). En total, los miembros de la cohorte fueron observados por un total de 75.635 personas/año.

Durante los tres años de seguimiento, se hospitalizó a un total de 406 miembros de la cohorte con algún diagnóstico principal al alta codificado como ictus isquémico (CIE-9: 434, 435, 436 y 437), pero sólo 343 casos (84,5%) fueron definitivamente validados tras la revisión de los historiales clínicos (es decir, 63 casos quedaron excluidos por no cumplir alguno de los criterios diagnósticos, básicamente por la no confirmación de la sospecha clínica mediante pruebas de neuroimagen (Figura). Asimismo, entre los miembros de la cohorte se produjeron 82 episodios de ictus hemorrágicos (no incluidos en el presente estudio). En consecuencia, la tasa de incidencia global de ictus isquémico confirmado fue de 453 casos por 100.000 personas/año (IC 95% = 408-504). No se observó un claro predominio estacional en la incidencia de casos: 83 (24,2%) ocurrieron en invierno, 84 (24,5%) en primavera, 90 (26,2%) en verano y 86 (25,1%) en otoño.

Globalmente, la estancia hospitalaria media fue de $11,6 \pm 10,4$ días (rango: 1-91 días). La estancia varió en función de la edad, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística: $14 \pm 13,6$ días en 60-69 años, $11,5 \pm 11,3$ días en 70-79 años y $10,4 \pm 6,9$ días en 80 o más años ($p = 0,061$). Por sexos, la estancia hospitalaria fue de $12 \pm 10,7$ días en hombres y de $11,1 \pm 10,1$ días en mujeres ($p = 0,398$). Precisarón ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos un total de 32 casos (9,2%), aunque la mayoría de ellos (73%) estuvo un solo día.

De los 343 pacientes con ictus isquémico confirmado, 45 murieron en los primeros 30 días tras el diagnóstico (34 de ellos durante la estancia hospitalaria y 11 de ellos después del alta). Once pacientes fallecieron dentro de las primeras 72 horas tras el diagnóstico. En consecuencia, la tasa de letalidad global (a los 30 días) fue del 13,1%, y aumentó significativamente con la edad (7,1% en 60-69 años frente a 8,1% en 70-79 años y a 21% en ≥ 80 años; $p = 0,002$). No se observaron diferencias estadísticamente significativas por sexos (11,8% frente a 14,5%; $p = 0,451$).

El posible mecanismo fisiopatológico del ictus pudo determinarse en 297 (86,6%) del total de 343 casos. El mecanismo cardioembólico se observó en 127 casos (42,7%), el aterotrombótico en 64 casos (21,5%), enfermedad de vaso pequeño/infarto lacunar en 7 casos (2,3%) y causas inhabituales en 3 casos (1%), mientras que 96 (32,3%) se clasificaron como de causa indeterminada o criptogenéticos. El territorio afectado se determinó en 290 pacientes. Algo más de la cuarta parte de ellos (28,9%) se localizó en el territorio de la carótida izquierda; el 23,9%, en el territorio de la carótida derecha; el 16,9%, en

el territorio vertebrobasilar, y el 14,9%, en un territorio indeterminado o incierto.

Las tasas de incidencia crecieron sustancialmente con la edad: 195 por 100.000 personas/año (IC 95% = 150-241) en 60-69 años, 517 por 100.000 personas/año (IC 95% = 430-604) en 70-79 años y 1.006 por 100.000 personas/año (IC 95% = 839-1.173) en ≥ 80 años ($p < 0,001$). Por sexos, la incidencia fue de 531 por 100.000 personas/año (IC 95% = 453-608) en los hombres y de 392 por 100.000 personas/año (IC 95% = 332-452) en mujeres ($p = 0,006$) (Tabla I).

Entre los 25.910 miembros de la cohorte sin antecedente de ictus previo (seguidos por un total de 72.360 personas/año) se observaron 246 casos, lo cual supuso que la incidencia de un primer episodio de ictus fue de 340 casos por 100.000 personas/año (IC 95% = 298-382). Entre las 1.294 personas con antecedente de accidente cerebrovascular previo (seguidos por un total de 3.275 personas/año) se observaron 97 nuevos episodios de ictus a lo largo del seguimiento, lo cual supuso una tasa de incidencia de 2.962 por 100.000 personas/año (IC 95% = 2.381-3.542) (Tabla II).

Discusión

La información existente sobre la epidemiología del ictus en nuestro país es limitada. El presente estudio (cohorte de base poblacional con un seguimiento prospectivo durante tres años) proporciona datos actualizados sobre la incidencia y letalidad por ictus isquémico entre la población general mayor de 60 años del área de Tarragona. Considerando la totalidad de la población estudiada, nuestros datos muestran una tasa de incidencia que puede calificarse como intermedia (453 casos por 100.000 personas/año). El índice de letalidad a los 30 días (13,1%) no difiere sustancialmente de los observados en la última década en nuestro país por los estudios ISISCOG (12%) e IBERICTUS (11,5%), aunque debe señalarse que estos últimos incluyen a población de todas las edades [9,10]. Resaltamos que la incidencia fue más de ocho veces superior entre aquellos miembros de la cohorte con antecedentes de algún accidente cerebrovascular previo (2.962/100.000) que entre aquellos sin historia de ictus previo (340/100.000).

Con la necesaria cautela que requiere la comparación de datos de incidencia procedentes de estudios con poblaciones y metodologías no homogéneas, estimamos que nuestras tasas de incidencia y letalidad se encuentran dentro del rango comunicado para poblaciones de características similares en

Tabla I. Incidencia de ictus isquémico, según grupos de edad y sexo, en la población general mayor de 60 años del área de Tarragona.

		Hombres	Mujeres	Total
Personas de 60-69 años	Población	6.003	6.398	12.401
	Seguimiento ^a	17.242	18.550	35.792
	Número de eventos	47	23	70
	Incidencia (IC 95%) ^b	273 (195-350)	124 (73-175)	195 (150-241)
Personas de 70-79 años	Población	4.097	5.187	9.284
	Seguimiento ^a	11.385	14.748	26.133
	Número de eventos	71	64	135
	Incidencia (IC 95%) ^b	624 (479-768)	434 (327-540)	517 (430-604)
Personas ≥ 80 años	Población	2.037	3.482	5.519
	Seguimiento ^a	4.918	8.792	13.710
	Número de eventos	60	78	138
	Incidencia (IC 95%) ^b	1.220 (913-1.527)	887 (691-1.083)	1.006 (839-1.173)
Total	Población	12.137	15.067	27.204
	Seguimiento ^a	33.545	42.090	75.635
	Número de eventos	178	165	343
	Incidencia (IC 95%) ^b	531 (453-608)	392 (332-452)	453 (408-504)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%. ^a Expresado en personas/año. ^b Expresada por 100.000 personas/año.

nuestro país [9-17]. En nuestro entorno, en el estudio ISISCOG –estudio de base comunitaria realizado en Santa Coloma de Gramenet (Barcelona) que seleccionó prospectivamente todos los casos de ictus isquémicos durante el año 2003– se observó una tasa global de incidencia (todas las edades) de 172 casos por 100.000 personas/año, con incrementos sustanciales en los últimos grupos de edad (271 por 100.000 personas/año en personas de 60-64 años, 788 por 100.000 personas/año en personas de 70-74 años y 1.610 por 100.000 personas/año en personas > 85 años) [9]. Un reciente estudio que evaluaba la carga de la enfermedad cerebrovascular en el mundo ha estimado que, durante 2010, la incidencia de ictus isquémico fue de 258 casos por 100.000 personas/año (217/100.000 en países desarrollados frente a 281/100.000 en países en desarrollo) [5].

Tabla II. Incidencia de ictus isquémico en la población de estudio según presencia o no de antecedente de accidente cerebrovascular previo.

		Sin antecedentes de ictus previo	Historia de ictus previo	Total
Personas de 60-69 años	Población	12.128	273	12.401
	Seguimiento ^a	35.052	740	35.792
	Número de eventos	51	19	70
	Incidencia (IC 95%) ^b	145 (106-185)	2.568 (1.428-3.707)	195 (150-241)
Personas de 70-79 años	Población	8.772	512	9.284
	Seguimiento ^a	24.771	1.362	26.133
	Número de eventos	101	34	135
	Incidencia (IC 95%) ^b	408 (328-487)	2.496 (1.668-3.324)	517 (430-604)
Personas ≥ 80 años	Población	5.010	509	5.519
	Seguimiento ^a	12.537	1.173	13.710
	Número de eventos	94	44	138
	Incidencia (IC 95%) ^b	750 (599-901)	3.751 (2.664-4.838)	1.006 (839-1.173)
Total	Población	25.910	1.294	27.204
	Seguimiento ^a	72.360	3.275	75.635
	Número de eventos	246	97	343
	Incidencia (IC 95%) ^b	340 (298-382)	2.962 (2.381-3.542)	453 (408-504)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%. ^a Expresado en personas/año. ^b Expresada por 100.000 personas/año.

Debe resaltarse que el presente estudio no incluyó ictus hemorrágicos ni accidentes isquémicos transitorios, los cuales llegan a representar un 15-20% cada uno en la incidencia global de accidentes cerebrovasculares en algunos estudios [10,18]. Por otra parte, la rigurosidad en los criterios de inclusión en nuestros casos (revisión de historia clínica y confirmación diagnóstica por neuroimagen) ha podido condicionar una cierta infraestimación de la incidencia en el presente estudio en comparación con otros trabajos que incluyeron distintos estratos etarios o utilizaron distinta metodología [2,17].

Estudios poblacionales realizados en la década de los noventa del pasado siglo en nuestro país comunicaron incidencias poblacionales de ictus (cualquier causa) de 132 casos por 100.000 personas/año en Asturias [14] y de 266 casos por 100.000 perso-

nas/año en Girona (364/100.000 en hombres frente a 169/100.000 en mujeres) [13]. En Manresa, en un estudio en el que se realizó seguimiento de una cohorte ocupacional de varones durante 1968-1996, se informó de una incidencia de 183 casos totales de ictus (hemorrágicos o isquémicos) por 100.000 personas/año [15]. En Pamplona, la incidencia comunicada de ictus totales entre personas ≥ 70 años ascendió a 2.371/100.000 en hombres y 1.493/100.000 en mujeres [7].

En una revisión sistemática que incluyó trabajos españoles publicados entre 1993 y 2005 [17], se estimó que las tasas de incidencia de enfermedad cerebrovascular (por 100.000 habitantes/año) se situaban en 364/100.000 en hombres y 169/100.000 en mujeres. En nuestro estudio, que no incluyó adultos menores de 60 años, aparece el mismo patrón de mayor incidencia en hombres (531/100.000) que en mujeres (392/100.000), aunque nuestras tasas son lógicamente superiores a las estimadas por la mencionada revisión para la población general (cualquier edad).

Más recientemente, el estudio IBERICTUS (que registró la incidencia de ictus durante 2006 en la población > 18 años sin antecedentes de ictus previo en Almería, Lugo, Segovia, Talavera de la Reina y Mallorca) ha objetivado una incidencia global de ictus (hemorrágico o isquémico) de 176 episodios por 100.000 personas/año (190/100.000 en hombres y 159/100.000 en mujeres), con una incidencia media para ictus isquémicos de 118 casos por 100.000 personas/año (128/100.000 en hombres y 106/100.000 en mujeres) y un rango desde 86/100.000 en Talavera hasta 310/100.000 en Lugo [10]. Debe tenerse en cuenta que, en el estudio IBERICTUS, el 80% de todos los casos de ictus se produjo en la población ≥ 65 años, por lo que antes de establecer comparaciones debe señalarse que las tasas antes mencionadas (calculadas sobre población > 18 años) serían sustancialmente superiores en estratos etarios más altos.

En el presente estudio, de forma similar a lo observado en estudios previos, la incidencia de ictus aumentó sustancialmente con la edad (desde 195/100.000 en el grupo de 60-69 años hasta 1006/100.000 en el grupo de ≥ 80 años). Aunque los datos no son totalmente comparables, puesto que existen diferencias en la composición de los estratos etarios, puede estimarse que las incidencias observadas en el presente estudio no difieren sustancialmente de las comunicadas en el estudio IBERICTUS para eventos isquémicos (118/100.000 en 55-64 años, 247/100.000 en 65-74 años, 556/100.000 en 75-84 años y 934/100.000 en > 85 años) [10]. Si consideramos la mortalidad, en nuestro estudio el índice de letalidad a

los 30 días fue del 13,1%, lo cual no difiere sustancialmente del 11,5% observado en el estudio IBERICTUS (que contempló solamente letalidad intrahospitalaria) [10].

Como sería de esperar, en nuestro estudio las tasas de incidencia fueron muy superiores (para todos los grupos etarios) entre los individuos con historia de ictus previo. De hecho, los casos ocurridos en las personas con antecedentes de ictus previo (que representaban un 4,8% de la población de estudio) supusieron el 28,3% (97/343) de la carga total de la enfermedad en nuestra población. Algunos estudios han señalado que los ictus recurrentes pueden llegar a suponer hasta el 30% del total de casos de ictus en población mayor de 80 años [23].

Respecto al subtipo de ictus, clasificado en un 86,6% de los casos en nuestro estudio (297/343), llama la atención que la mayoría (42,8%) se catalogó como de origen cardioembólico, aunque esto se debe probablemente a que éste es el mecanismo más frecuente en esta franja de edad frente al aterotrombótico, que es más prevalente si consideramos población adulta en general [24]. Es posible que muchos de los casos clasificados como indeterminados o criptogenéticos correspondan a infartos lacunares, ya que en otros estudios sobre incidencia de ictus en personas mayores éstos suponen alrededor de un 20% del total [2,10], y en nuestro estudio sólo alcanzan el 2%.

Como fortalezas del presente estudio deben señalarse su diseño de base poblacional y que todos los casos incluidos de ictus isquémico se validaron mediante la revisión de historia clínica. No obstante, teniendo en cuenta que la detección de los casos se basó en la presencia de códigos diagnósticos registrados en altas hospitalarias y que se requirió neuroimagen para validar cada caso, debemos señalar también que la verdadera incidencia de ictus ha podido estar infraestimada (al no incluir aquellos casos que no recibieron atención hospitalaria, aquéllos en los que no se realizó tomografía computarizada o resonancia magnética o aquellos que no se codificaron). Como limitaciones, el presente estudio no recogió datos acerca de la gravedad de los episodios ni del grado de discapacidad tanto previa como posterior al evento. Otras limitaciones son el hecho de que el estudio no incluyó a pacientes menores de 60 años ni tampoco a aquellos pacientes que hubieran podido ser atendidos fuera de los dos hospitales de referencia del estudio.

En conclusión, la morbimortalidad por ictus es considerable en nuestra población y, por tanto, medidas preventivas y tratamientos más eficaces son im-

perativos. En este sentido, las medidas de prevención primaria (detección y control de los principales factores de riesgo, especialmente la hipertensión) y prevención secundaria (intensificación del grado de control de los factores de riesgo en pacientes con ictus previo) podrían contribuir a la disminución de la incidencia de casos, mientras que la implementación de nuevos protocolos terapéuticos (por ejemplo, activación de códigos ictus [20]) podrían contribuir a la reducción de la letalidad o secuelas de la enfermedad.

En los próximos años, con objeto de reconocer cambios en el patrón de la enfermedad y evaluar la introducción de mejoras en las medidas preventivas y terapéuticas mencionadas, será necesario la realización de estudios clinicoepidemiológicos de base poblacional en distintos emplazamientos y poblaciones de riesgo. Estos estudios deberán proporcionar datos imprescindibles para cuantificar la verdadera carga de la enfermedad y poder así asignar recursos sanitarios y de investigación tomando en consideración datos epidemiológicos actualizados, representativos y válidos.

Bibliografía

1. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095-128.
2. Feigin VL, Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.
3. Wolf CD, Giroud M, Kolomisky-Rabas P, Dundas R, Lemesle M, Heuschmann P, et al. Variations in stroke incidence and survival in 3 areas of Europe. *European Registries of Stroke (EROS) Collaboration. Stroke* 2000; 31: 2074-9.
4. European Registers of Stroke (EROS) Investigators, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40: 1557-63.
5. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245-54.
6. Regidor E, Gutiérrez-Fisac JL. Patrones de mortalidad en España, 2010. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2013.
7. Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing* 2009; 38: 4-5.
8. Sistema Nacional de Salud. Estrategia en ictus del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. URL: <http://www.msssi.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>. [17.01.2014].
9. Alzamora MT, Sorribes M, Heras A, Vila N, Vicheto M, Forés R, et al; ISISCOG Study Group. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study. *BMC Neurol* 2008; 8: 5.
10. Díaz-Guzmán J, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C; IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic

- attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 272-81.
11. Leno C, Berciano J, Combarros O, Polo JM, Pascual J, Quintana F, et al. A prospective study of stroke in young adults in Cantabria, Spain. *Stroke* 1993; 24: 792-5.
 12. Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Clavería L. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke* 1996; 27: 667-71.
 13. López-Pousa S, Vilalta J, Llinàs J. Incidencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995; 23: 1074-80.
 14. Caicoya M, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez B. Incidencia del accidente cerebrovascular en Asturias: 1990-91. *Rev Neurol* 1996; 24: 806-11.
 15. Abadal LT, Puig T, Balaguer-Vintró I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 15-20.
 16. Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Boix R, Acosta J, Bergareche A, Bermejo-Pareja F, et al. Dementia, stroke and Parkinson's disease in Spanish populations: a review of door-to-door prevalence surveys. *Neuroepidemiology* 2005; 24: 179-88.
 17. Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramírez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Pública* 2006; 80: 5-15.
 18. Thorvaldsen P, Asplund K, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Shroll M. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project. World Health Organization monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Stroke* 1995; 26: 361-7.
 19. Sarti C, Stegmayr B, Tolonen H, Mähönen M, Tuomilehto J, Asplund K; for the WHO MONICA Project. Are changes in mortality from stroke caused by changes in stroke event rates or case fatality?: results from the WHO MONICA Project. *Stroke* 2003; 34: 1833-40.
 20. Generalitat de Catalunya. Canal Salut. Codi Ictus. URL: <http://www20.gencat.cat/portal/site/canalsalut/menutitem.a261f715269a25d48af8968b0c0e1a0/?vgnextoid=296af7d06f436310VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextchannel=296af7d06f436310VgnVCM1000008d0c1e0aRCRD&vgnnextfmt=default>. [17.08.2014].
 21. Vila-Córcoles A, Hospital-Guardiola I, Ochoa-Gondar O, De Diego C, Salsench E, Raga X, et al. Rationale and design of the CAPAMIS study: effectiveness of pneumococcal vaccination against community-acquired pneumonia, acute myocardial infarction and stroke. *BMC Public Health* 2010; 10: 25.
 22. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993; 24: 35-41.
 23. Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J Aging Res* 2011; 2011: 108785.
 24. Serrano-Villar S, Fresco G, Ruiz-Artacho P, Bravo A, Valencia C, Fuentes-Ferrer M, et al. El ictus en pacientes muy ancianos: mitos y realidades. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 53-8.

Incidence and lethality of ischaemic stroke among people 60 years or older in the region of Tarragona (Spain), 2008-2011

Introduction. Data available about the epidemiology of stroke is limited. This study investigated incidence and lethality of ischaemic stroke among the general population over 60 years in the region of Tarragona.

Patients and methods. Population-based cohort study that included 27,204 individuals ≥ 60 years assigned to nine Primary Care Centers in the Tarragonès county (Catalonia, Spain), who were prospectively followed between December 1st, 2008 and November 30th, 2011. During follow-up, all episodes of ischaemic stroke were recruited among cohort members. Only confirmed ischaemic cases (confirmed by neuroimaging and validated after checking hospital medical records) were included.

Results. An amount of 343 confirmed cases of ischaemic stroke were observed, which means a global incidence rate of 453 episodes per 100,000 persons/year (95% confidence interval = 408-504). Incidence was higher among men than in women (531 vs 392 per 100,000; $p < 0.001$) and increases substantially with increasing age (195 vs 517 vs 1,006 per 100,000 in 60-69 years, 70-79 years and ≥ 80 years, respectively; $p < 0.001$). Incidence was eight times greater among persons with history of prior ictus as compared with those without history of ictus (2,962 vs 340 per 100,000; $p < 0.001$). Overall lethality rate was 13%, reaching 21% among patients ≥ 80 years.

Conclusion. Morbid-mortality by ischaemic ictus remains considerable among our population. Preventive measures and more efficacious therapies are imperative.

Key words. Cerebrovascular disease. Elderly. Incidence. Mortality. Prevention. Stroke.

**EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

IV.2.2. Artículo 2: Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults

Satué E, Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Forcadell MJ, Rodriguez-Blanco T, Barnes L, Jarrod M. *Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults. Acta Neurol Scand. 2016 Oct; 134(4):250-7.*

Resumen:

Objetivo. El objetivo de este estudio fue investigar la incidencia y mortalidad por ictus isquémico en adultos mayores con afecciones crónicas subyacentes, evaluando la influencia de estas condiciones en el desarrollo de un accidente cerebrovascular.

Material y métodos. Estudio de cohortes de base poblacional que incluyó 27.204 individuos de 60 o más años en el sur de Cataluña, España. Se recogieron todos los casos de hospitalización por ictus isquémico (confirmado por neuroimagen) desde el 01/12/2008 hasta el 30/11/2011. Se estimaron tasas de incidencia y mortalidad a 30 días, según edad, sexo, enfermedades crónicas y condiciones subyacentes. Se utilizó el análisis de regresión multivariable de Cox para calcular las Hazard Ratio (HR) y estimar la asociación entre condiciones basales y riesgo de desarrollar ictus isquémico.

Resultados. La Tasa media de incidencia fue de 453 casos por 100,000 personas-año. Las tasas máximas aparecieron entre individuos con antecedente de accidente cerebrovascular (2.926 por 100.000), fibrilación auricular (1.815 por 100.000), enfermedad coronaria (1.104 por 100.000), institucionalizados (1.014 por 100.000) y edad avanzada, ≥ 80 años (1.006 por 100.000). La mortalidad a los treinta días fue del 13% en general, alcanzando el 21% entre los pacientes mayores de 80 años. En el análisis multivariante los factores que emergieron, de manera independiente, asociados a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico fueron: edad (HR:1,06; Intervalo de confianza (IC) del 95%:1,04–1,07), historial de accidente cerebrovascular previo (HR:5,08; IC 95%: 3,96-6,51), historia de enfermedad coronaria (HR:1,65; IC del 95%:1,21-2,25), fibrilación auricular (HR:2,96; IC del 95%: 2,30-3,81), diabetes mellitus (HR:1,55; IC 95%: 1,23-1,95) y tabaquismo (HR:1,64; IC del 95%: 1,15-2,34).

Conclusión. La Incidencia y mortalidad por accidente cerebrovascular isquémico sigue siendo considerable. Aparte de la edad y la historia de enfermedad arteriosclerótica establecida (ictus previo o enfermedad coronaria), la fibrilación auricular, la diabetes y el tabaquismo fueron los condicionantes más fuertemente asociados a un mayor riesgo.

**EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults

Satue E, Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Forcadell MJ, Rodriguez-Blanco T, Barnes L, Jariod M. Incidence and risk conditions of ischemic stroke in older adults.

Acta Neurol Scand: DOI: 10.1111/ane.12535.

© 2015 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd.

Objective – The objective of this study was to investigate incidence and mortality from ischemic stroke in older adults with specific underlying chronic conditions, evaluating the influence of these conditions in developing stroke. **Materials & methods** – Population-based cohort study involving 27,204 individuals ≥ 60 years old in Southern Catalonia, Spain. All cases of hospitalization from ischemic stroke (confirmed by neuro-imaging) were collected from 01/12/2008 until 30/11/2011. Incidence rates and 30-day mortality were estimated according to age, sex, chronic illnesses, and underlying conditions. Multivariable Cox regression analysis was used to calculate Hazards Ratio (HR) and estimate the association between baseline conditions and risk of developing stroke. **Results** – Mean incidence rate reached 453 cases per 100,000 person-years. Maximum rates appeared among individuals with history of prior stroke (2926 per 100,000), atrial fibrillation (1815 per 100,000), coronary artery disease (1104 per 100,000), nursing-home residence (1014 per 100,000), and advanced age ≥ 80 years (1006 per 100,000). Thirty-day mortality was 13% overall, reaching 21% among patients over 80 years. Age [HR: 1.06; 95% confidence interval (CI): 1.04–1.07], history of prior stroke (HR: 5.08; 95% CI: 3.96–6.51), history of coronary artery disease (HR: 1.65; 95% CI: 1.21–2.25), atrial fibrillation (HR: 2.96; 95% CI: 2.30–3.81), diabetes mellitus (HR: 1.55; 95% CI: 1.23–1.95), and smoking (HR: 1.64; 95% CI: 1.15–2.34) emerged independently associated with an increased risk of ischemic stroke. **Conclusion** – Incidence and mortality from ischemic stroke remains considerable. Apart from age and history of atherosclerosis (prior stroke or coronary artery disease), atrial fibrillation, diabetes, and smoking were the underlying conditions most strongly associated with an increased risk.

E. Satue¹, A. Vila-Corcoles¹, O. Ochoa-Gondar¹, C. de Diego¹, M. J. Forcadell¹, T. Rodriguez-Blanco², L. Barnes³, M. Jariod⁴

¹Primary Care Service 'Camp de Tarragona', Institut Catala de la Salut, Tarragona, Spain; ²Primary Care Research Institute (IDIAP Jordi Gol), Barcelona, Spain; ³Sant Pau i Santa Tecla Hospital, Tarragona, Spain; ⁴Joan XXIII Hospital, Tarragona, Spain

Key words: elderly; incidence; ischemic stroke; mortality; risk factors

O. Ochoa-Gondar, Institut Catala de la Salut, Rambla Nova 124, 43001 Tarragona, Spain
Tel.: 34977254021
Fax: 34977226411
e-mail: oochoa.tarte.ics@gencat.cat

Accepted for publication October 26, 2015

Introduction

Cerebrovascular diseases are a major cause of morbidity and mortality worldwide. Indeed, stroke is considered the second leading cause of death and the third cause of disability-adjusted life-years lost (1). At present, despite progress in stroke prevention and treatment, the aging of the population is leading to a rise in the number of patients with stroke (2).

If we consider incidence, there are major differences in the epidemiologic data in distinct settings (3). In Europe, on average, registers observed

higher rates of stroke in eastern European countries and lower rates in southern European countries (4). Multiple studies have described several controllable risk factors (e.g., blood pressure or tobacco consumption) and uncontrollable risk conditions (e.g., age or sex) to suffer stroke (5); but there are scarce data on specific incidence rates of stroke in distinct specific subpopulation high-risk groups.

This study investigated the incidence of ischemic stroke in Catalonian older adults with specific underlying chronic conditions. We have also assessed the influence of these conditions on

the risk of developing stroke in these subjects. This work is a part of the CAPAMIS study, a large prospective cohort study conducted in Southern Catalonia, Spain, that evaluated a possible role of pneumococcal and influenza vaccinations in cardiovascular prevention (6, 7).

Methods

Study design has been extensively described elsewhere (6). In brief, this is a closed cohort study that included all people assigned to nine Primary Care Centres (PCCs) in the region of Tarragona, Spain, who were 60 years or older at study start ($N = 27,204$ individuals). Cohort members were followed from the beginning of the study (December 1, 2008) until the occurrence of a first stroke episode, disenrollment from the PCC, death, or until the end of the study (November 30, 2011). The study was approved by the ethical committee of the Catalan Health Institute (P09/49) and was conducted in accordance with the general principles for observational studies.

All participating PCCs have a computerized clinical record system that includes administrative data, medical conditions, prescriptions, laboratory results, and diagnosis associated with hospital and outpatient visits. This electronic clinical record system (working since 1999) was used to identify comorbidities and underlying conditions in order to establish baseline characteristics of the cohort at the beginning of the study. The hospital diagnosis discharge databases of the two reference hospitals in the study area (Joan XXIII and Santa Tecla), coded according to the International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modification (ICD-9) were used to identify possible cases of stroke.

Primary outcomes were hospitalization from ischemic stroke and death from any cause. Death from stroke (case fatality) was considered when the patient died within the first 30 days after the occurrence of stroke.

Presumptive cases of ischemic stroke were initially identified on the basis of primary (five listed) hospital discharge ICD-9 diagnosis codes. Thus, we capture all patients with any of the following discharged codes: 433, 434, 436, and 437. All presumptive cases were further reviewed by two trained physician investigators who checked the hospital medical records (to retrieve anamnestic, physical examination data and diagnostic tests results), only being definitively included if on conclusion of the medical record review, the physician reviewer later verified the diagnosis according to the criteria mentioned below.

Ischemic stroke was defined when a patient rapidly developed signs of focal or global disturbance of cerebral function lasting more than 24 h (unless interrupted by surgery or death), with no apparent non-vascular cause and neuro-imaging showing an ischemic brain lesion (8). According to the information registered in the medical record by the attending neurologist in each case, we classified Stroke subtypes as follows: large-artery atherosclerosis, cardioembolism, lacunar stroke or small-artery occlusion, stroke of other infrequent cause, stroke of undetermined cause (9).

To identify deaths from any cause occurred among cohort members during study period, we reviewed the Local Civil Demographics Database (which includes all deaths occurring daily in the study area).

Covariates were age, sex, nursing-home residence, history of cerebrovascular disease (including ischemic or hemorrhagic stroke), history of coronary artery disease, atrial fibrillation, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, diabetes mellitus, chronic pulmonary disease, chronic liver disease, chronic nephropathy, cancer, dementia, alcoholism, and smoking status.

Statistical analysis

Incidence rates were calculated as person-years, considering in the denominator the sum of the persons-time contributed to each individual during study period. Case-fatality rates were calculated by dividing number of deaths from stroke by absolute number of cases in each specific stratum. Event rates were based on the first episode of ischemic stroke occurring during study period and they do not include multiple events per person. Confidence intervals were used to compare incidence and mortality rates between the different categories and population groups. Chi-squared and Fisher's tests were used to calculate P -values in the comparison of proportions, whereas Student's test and one-way analysis of variance were used to compare continuous variables.

Multivariable Cox regression analysis was used to calculate hazards ratio (HRs) and estimate association between baseline conditions and time to first outcome during the study period (10). We checked for confounders, interactions, and multicollinearity among the independent variables. The final model was adjusted by all significant variables, as well as confounders and other baseline covariables judged of clinical importance. We assessed the proportional hazards assumptions adding the covariate by time interactions to the

model and plotted the scaled and smoothed Schoenfeld residuals (10). Statistical significance was set at $P < 0.05$ (two tailed). The analyses were performed using Stata/SE version 9.1 (Stata Corp.).

Results

The 27,204 cohort members were observed for a total of 75,635 person-years. Mean age of study subjects when study started was 71.7 (Standard Deviation: 8.6) years old and 44.6% were male. By age strata, 45.6% of cohort members were 60–69 years old, 34.1% were 70–79 years old and 20.3% were aged 80 years or older at baseline. The most prevalent underlying conditions were hypertension (53.5%), hypercholesterolemia (36.6%), obesity (30.3%), and diabetes mellitus (21.7%). A total of 1,294 cohort members (4.8%) had history of prior stroke. Prevalence of coronary artery disease, atrial fibrillation, diabetes, hypertension, hypercholesterolemia, chronic pulmonary disease, chronic severe nephropathy, cancer, and dementia were significantly higher among subjects with history of prior stroke (Table 1).

During follow-up, 406 cohort members were discharged from the reference hospitals with an

ICD9 code for ischemic stroke, but only 343 (84.5%) cases were definitively included after checking clinical records (63 cases were excluded due to absence of any definition criteria, basically no neuro-imaging confirmation). This meant an incidence rate of 453 cases per 100,000 person-years (95% CI: 408–504) for confirmed ischemic stroke among general population 60 years or older.

Incidence was largely greater in men than in women (531 vs 392 per 100,000; $P < 0.001$) and increased substantially with increasing age: 195 vs 517 vs 1006 per 100,000 person-years among people 60–69, 70–79 and ≥ 80 years, respectively ($P < 0.001$).

According to the presence of underlying conditions, maximum incidence emerged among patients with atrial fibrillation (1815 per 100,000), followed by persons with history of coronary artery disease (1104 per 100,000), nursing-home residence (1014 per 100,000), and dementia (1004 per 100,000).

Table 2 compares incidence rates observed in the subgroups of cohort members with and without history of prior stroke according to the distinct characteristics and underlying conditions. Among the 25,910 cohort members without history of prior stroke, there were 246 confirmed episodes of ischemic stroke, which meant an incidence of 340 per 100,000 person-years (95% CI: 290–382). Among the 1,294 cohort members with history of prior stroke, there were 97 episodes of ischemic stroke during study period. This meant an incidence of 2962 per 100,000 person-years (95% CI: 2381–3542).

The subtype of stroke, according to the pathophysiologic mechanism, was determined in 297 patients (86.6%). Of them, the most common was cardioembolism in 127 cases (42.8%), followed by undetermined cause in 96 cases (32.3%) and large-artery atherosclerosis in 64 cases (21.5%). Uncommon causes were lacunar stroke or small-artery occlusion in seven cases (2.3%) and stroke of other infrequent causes in three cases (1%).

Of the total 343 cohort members with confirmed ischemic stroke, 45 died within the first 30 days after the diagnosis (34 in-hospital and 11 after hospital stay), which meant an overall case-fatality rate of 13.1%. Eleven patients died within the first 72 h. Case fatality largely increased in the oldest age strata (7.1% vs 8.1% vs 21% among 60–69, 70–79, ≥ 80 years, respectively; $P = 0.002$) and it was slightly lower in men than in women (11.8% vs 14.5%; $P = 0.451$).

Table 3 shows Cox regression analyses assessing the association between the different baseline

Table 1 Baseline characteristics of study population

Underlying conditions	Without prior stroke <i>N</i> = 25,910 <i>n</i> (%)	With prior stroke <i>N</i> = 1294 <i>n</i> (%)	<i>P</i> *	Total <i>N</i> = 27,204 <i>n</i> (%)
Age, years				
60–69	12,128 (46.8)	273 (21.1)	<0.001	12,401 (45.6)
70–79	8772 (33.9)	512 (39.6)		9284 (34.1)
≥ 80	5519 (19.3)	509 (39.3)		5519 (20.3)
Sex				
Men	11,407 (44.0)	730 (56.4)	<0.001	12,137 (44.6)
Women	14,503 (55.9)	564 (43.6)		15,067 (55.4)
Nursing-home residence	327 (1.3)	48 (3.7)	<0.001	375 (1.4)
History of coronary artery disease	1603 (6.2)	130 (10.0)	<0.001	1733 (6.4)
Atrial fibrillation	1918 (7.4)	287 (22.2)	<0.001	2205 (8.1)
Hypertension	13,648 (52.7)	901 (69.6)	<0.001	14,549 (53.5)
Hypercholesterolemia	9420 (36.4)	542 (41.9)	<0.001	9962 (36.6)
Obesity	7822 (30.2)	917 (32.2)	0.120	8239 (30.3)
Diabetes mellitus	5514 (21.3)	391 (30.2)	<0.001	5905 (21.7)
Chronic pulmonary disease	2022 (7.8)	141 (10.9)	<0.001	2163 (8.0)
Chronic liver disease	595 (2.3)	27 (2.1)	0.622	622 (2.3)
Chronic nephropathy	593 (2.3)	65 (5.0)	<0.001	658 (2.4)
Cancer	1870 (7.2)	130 (10.0)	<0.001	2000 (7.4)
Dementia	706 (2.7)	95 (7.3)	<0.001	801 (2.9)
Alcoholism	943 (3.6)	52 (4.0)	0.478	995 (3.7)
Current smoker	2665 (10.3)	131 (10.1)	<0.001	2796 (10.3)

**P* values were calculated with chi-square test.

Satue et al.

Table 2 Incidence rates of ischemic stroke according to the presence of distinct underlying conditions

	Without prior stroke N = 25,910		With prior stroke N = 1294		Total N = 27,204	
	No. events	IR (CI 95%)	No. events	IR (CI 95%)	No. events	IR (CI 95%)
Age, years						
60–69	51	145 (106–185)	19	2540 (1413–3668)	70	195 (150–241)
70–79	101	408 (328–487)	34	2485 (1660–3340)	135	517 (430–604)
≥80	94	749 (598–900)	44	3789 (2691–4888)	138	1006 (839–1173)
Sex						
Men	127	401 (331–470)	51	2751 (2006–3495)	178	531 (453–608)
Women	119	293 (240–345)	46	3201 (2291–4111)	165	392 (332–452)
Nursing-home residence	6	855 (174–1536)	2	2299 (850–5448)	8	1014 (315–1713)
History of coronary artery disease	41	954 (664–1245)	10	3067 (1196–4939)	51	1104 (803–1406)
Atrial fibrillation	72	1442 (1116–1763)	31	4539 (2978–6100)	103	1850 (1468–2162)
Hypertension	167	438 (372–505)	56	2405 (1783–3028)	223	552 (480–624)
Hypercholesterolemia	96	359 (287–431)	44	3143 (2229–4057)	140	498 (415–580)
Obesity	84	379 (298–460)	31	2865 (1871–3859)	115	494 (404–585)
Diabetes mellitus	90	595 (472–718)	27	2752 (1728–3776)	117	726 (595–858)
Chronic pulmonary disease	17	313 (164–461)	13	3812 (1780–5845)	30	519 (334–705)
Chronic liver disease	4	243 (5–481)	2	2898 (350–10,080)	6	350 (70–630)
Chronic nephropathy	10	667 (255–1080)	3	2042 (420–5850)	13	790 (362–1218)
Cancer	26	540 (333–746)	5	1562 (204–2921)	31	603 (391–815)
Dementia	13	772 (354–1191)	6	2885 (610–5159)	19	1004 (552–1454)
Alcoholism	7	265 (69–461)	3	2158 (450–6180)	10	360 (137–582)
Current smoker	40	536 (370–702)	0	–	40	513 (354–671)
Total	246	340 (290–382)	97	2962 (2381–3542)	343	453 (408–504)

IR denotes incidence rate and is presented as incidence per 100,000 person-years.

Table 3 Cox regression analyses evaluating risk of ischemic stroke among the study cohort

	Unadjusted analysis		Multivariable analysis	
	HR (95% CI)	P	HR (95% CI)	P
Age	1.08 (1.06–1.09)	<0.001	1.06 (1.04–1.07)	<0.001
Sex, woman	1.35 (1.09–1.67)	0.005	1.25 (0.99–1.57)	0.059
Nursing-home residence	2.27 (1.12–4.57)	0.022	1.07 (0.52–2.18)	0.860
History of stroke	8.73 (6.90–11.04)	<0.001	5.08 (3.96–6.51)	<0.001
History of coronary artery disease	2.69 (1.99–3.62)	<0.001	1.65 (1.21–2.25)	0.002
Atrial fibrillation	5.30 (4.20–6.67)	<0.001	2.96 (2.30–3.81)	<0.001
Hypertension	1.62 (1.30–2.02)	<0.001	1.03 (0.81–1.30)	0.823
Hypercholesterolemia	1.17 (0.94–1.45)	0.163	1.10 (0.88–1.37)	0.411
Obesity	1.14 (0.91–1.42)	0.265	1.08 (0.86–1.37)	0.510
Diabetes mellitus	1.91 (1.53–2.39)	<0.001	1.55 (1.23–1.95)	<0.001
Chronic pulmonary disease	1.16 (0.80–1.69)	0.439	0.84 (0.58–1.23)	0.372
Chronic liver disease	0.77 (0.34–1.72)	0.522	0.85 (0.38–1.91)	0.691
Chronic nephropathy	1.77 (1.02–3.09)	0.043	0.87 (0.49–1.53)	0.624
Cancer	1.36 (0.94–1.97)	0.100	1.04 (0.72–1.51)	0.834
Dementia	2.29 (1.44–3.63)	<0.001	1.21 (0.75–1.94)	0.434
Alcoholism	0.79 (0.42–1.48)	0.455	0.82 (0.43–1.57)	0.555
Current smoker	1.15 (0.83–1.60)	0.411	1.64 (1.15–2.34)	0.006

HR, Hazard ratio; CI, confidence interval.

conditions and the risk of ischemic stroke in the study population. In the unadjusted analysis, most covariates were associated with an increased risk of suffering stroke, but in the multivariable

analysis including all possible predictors only age (HR: 1.06; 95% CI: 1.04–1.07), history of prior stroke (HR: 5.08; 95% CI: 3.96–6.51), history of coronary artery disease (HR: 1.65; 95% CI: 1.21–2.25), atrial fibrillation (HR: 2.96; 95% CI: 2.30–3.81), diabetes mellitus (HR: 1.55; 95% CI: 1.23–1.95) and smoking (HR: 1.64; 95% CI: 1.15–2.34) emerged significantly associated with an increased risk of ischemic stroke (Table 3).

Considering that the above multivariable analysis, including all possible predictors, could have reduced statistical power, we did a supplementary multivariable analysis adjusting for demographic variables (age, sex, and nursing-home residence) firstly, then adding lifestyle (tobacco and alcohol consumption) and physical constitution (body mass index/obesity), then physiological variables (blood pressure/hypertension, cholesterol/hypercholesterolemia, and glucose/diabetes) and finally disease manifestations (history of prior stroke and/or coronary artery disease). This final second model (adjusted only for significant variables) also showed age/years (HR: 1.06; 95% CI: 1.04–1.07), current smoking (HR: 1.72; 95% CI: 1.22–2.41), diabetes mellitus (HR: 1.59; 95% CI: 1.27–1.99), atrial fibrillation (HR: 2.94; 95% CI: 2.30–3.76), coronary artery disease (HR: 1.73; 95% CI: 1.28–2.34), and history of prior stroke (HR: 5.25; 95% CI: 4.10–6.71) as the unique

significant predictors for the occurrence of ischemic stroke among our study population.

Discussion

This study investigated incidence, mortality, and risk factors of ischemic stroke among the general population 60 years or older in a well-defined geographical area in the Mediterranean coast of Southern Catalonia, Spain. To our knowledge, this is one of the most recent contemporary studies evaluating this issue in a population-based prospective cohort design.

Our data indicate that incidence of ischemic stroke remains considerable among our population. The burden of the disease is greater among men (with an incidence almost double than in women) and it is especially high among people 80 years or more. Age and sex are well known uncontrollable risk factors of stroke, which incidence increases steeply with age and sex male according to the distinct epidemiological studies (4, 5, 11).

The large incidence rates observed among nursing-home residents and patients with dementia are attributed to the fact that these persons were older and had more comorbidities/underlying risk conditions than community-dwelling individuals. Indeed, these two conditions did not emerge independently associated with increasing risk to develop ischemic stroke in multivariable analysis. Our result does not disagree with recently published data reporting that patients with vascular dementia, but not Alzheimer dementia, have a markedly higher risk of developing an ischemic stroke than those without dementia (12).

We note that the global incidence rate observed in the present study (453 cases per 100,000 person-year) is within the range of 247–934 cases per 100,000 person-year recently reported among older adult in regional studies (13). In general, registers of stroke in Europe have reported higher rates in eastern European countries and lower rates in southern European countries (3, 4).

In the present study, as expected, the greatest incidence was observed among persons with history of a prior stroke (2962 per 100,000), who suffered an incidence largely greater than patients without history of stroke (340 per 100,000). If we consider incidence rates for specific population subgroups with controllable risk conditions, maximum incidence emerged among subjects with atrial fibrillation (1850 per 100,000) which agrees with data reported in prior studies and underlines the need of an appropriate management for this pathology (14). Considering major cardiovascular

risk factors, incidence of ischemic stroke was maximum in diabetic persons (726 per 100,000), followed by hypertensive persons (552 per 100,000), smokers (513 per 100,000), hypercholesterolemic persons (498 per 100,000), and obese subjects (494 per 100,000).

In the multivariable analysis, apart from age and history of prior stroke, the factor that carried a highest risk of ischemic stroke was atrial fibrillation (which increases almost three times the risk). In a subsample of the Framingham study, a near fivefold excess of stroke when atrial fibrillation was present was already shown (14). We note that the prevalence of this pathology increases with age, and elderly people with this condition are particularly vulnerable to stroke. The subtype of ischemic stroke associated with atrial fibrillation is usually cardioembolic, with a worse prognostic than the rest (15). Proper management of this pathology seems key in preventing stroke and its consequences. One of the current controversial concerns is the represcription of anticoagulant therapy in patients, receiving this preventive treatment for ischemic stroke, who suffers hemorrhagic stroke (16).

History of coronary artery disease, smoking habit, and diabetes mellitus emerged also independently associated with greater risk of ischemic stroke in both multivariable models, with adjusted HRs of 1.65, 1.64, and 1.55, respectively. Several epidemiological studies have reported that the adjusted incidence and/or risk of ischemic stroke is nearly doubled by these conditions (14, 17, 18).

In addition to the factors mentioned so far, the presence of prior stroke must be highlighted as the most strongly related factor, which increments five times the adjusted risk of having a new ischemic stroke in our multivariable analyses. Many epidemiological studies report exclusively incidences of first-ever strokes, according to quality criteria for ideal population-based studies (19, 20). However, we have considered relevant to include in this study also data from people with history of prior stroke because this specific population subgroup is considerably prevalent and largely contributes to the overall burden of stroke disease in the general population. According to recent data, approximately one of four strokes are in people who have had a previous stroke (21). In the present study, individuals with history of prior stroke represented 4.8% of overall cohort members and suffered a 28.3% of all stroke episodes observed throughout follow-up.

Other classic risk factors for atherosclerosis such as hypertension, hypercholesterolemia, or

Satue et al.

obesity were in our population much more prevalent at baseline among patients with previous history of stroke. Furthermore, incidence rates of ischemic stroke were greater among those cohort members who had these conditions as compared with those who had not. However, they did not emerge significantly associated with an increased adjusted risk of ischemic stroke in our multivariable analyses. This data suggest that the attributable risk of stroke for these cardiovascular risk contributors decreases with age. A decreasing influence of these known cardiovascular risk factors in older age groups has been also previously reported (22). Nevertheless, mutual correlations between previous stroke and coronary heart disease could also explain it.

We attribute the high proportion of stroke cases due to cardioembolic mechanism to the advanced age of the study population (i.e., 60 years or older). This fact, associated with a high prevalence of atrial fibrillation, could explain the great percentage (42.8%) of stroke cases due to cardioembolic mechanisms in our cohort (15, 23, 24). On other hand, lacunar stroke was uncommon in this study. In European setting, the reported percentages of lacunar ischemic stroke are about 11–25% (25–27), which is substantially higher than the 2.3% found in this study. In the present author's opinion, many of the great number of cases classified as undeterminate subtype in our study (96 cases) could be really lacunar subtypes considering that this diagnostic may be more difficult to be established. In addition, some attending neurologist could consider few relevant to register it in the medical record considering that no clear benefit from the patient derives by this accuracy diagnosis (opposite to cardioembolic mechanism). The same explanation may be made for the 66 patients (343–297 = 66) without stroke subtype diagnosis.

If we consider case fatality (30-day mortality after stroke diagnosis), it reached 13% globally, being especially high among oldest people (21%). Approximately one quarter of deaths occurred within the first 72 h after diagnosis, whereas other quarter occurred after hospital stay, which means that lethality from stroke could be underestimated if we consider only in-hospital deaths. Mortality rate observed in our study, although in line with what is reported by hospital-based studies, is rather low when compared to that reported by population-based studies (28). We note that lethality of stroke can vary considerably across different geographical and ethnic populations (29). It is possible that many patients suffering from stroke with early death are not admitted to

the hospitals and are not captured by the study monitoring system. This could lead a marginally smaller incidence, but a relevant lower case fatality in this study. We note that mortality remains considerable despite measures aimed to reduce lethality and sequelae from stroke were implemented in our setting during the past decade (i.e., the 'stroke code', a national health program that allows rapid identification, reporting and transfer of stroke patients to emergency departments and stroke units preferentially) (30).

Our study has several strengths. Study design was population-based and outcome events were validated by using rigorous definition criteria (which included neuro-imaging confirmation). In addition, our study was able to estimate incidence and mortality rates of ischemic stroke among healthy persons as well as among persons with specified risk conditions (including people with and without history of prior stroke). As major limitation, incidence rates are not adjusted by pharmacological treatments and control degree of potential risk factors (such as blood pressure, glucose or cholesterol levels) throughout study period. Possible cases of ischemic stroke without neuro-imaging confirmation were excluded in this study; so, the true incidence of ischemic stroke may be slightly underestimated. Considering characteristics of the Spanish Health System (publicly funded for almost all population and hospital easily accessible in the study territory), near 100% of survivor stroke cases were attended at hospital (two hospitals in our study area, both participating in the present study). Logically, those patients who died before hospital admission were not captured in the present study. Thus, case fatality rate may also be underestimated.

In summary, our data show that the burden of ischemic stroke among the general population 60 years or older remains considerable in our setting, despite efforts to improve preventive and treatment measures implemented in recent years. The burden of the disease appears especially high among people over 80 years, who suffer the greatest incidence and mortality rates. Apart from age and history of atherosclerosis (prior stroke or coronary artery disease), atrial fibrillation, diabetes, and smoking are conditions independently associated with an increased risk of ischemic stroke in older adults. Our data support that the influence of other known cardiovascular risk conditions (such as hypertension, hypercholesterolemia, or obesity) decreases with age, and suggest that elderly stroke patients could have a different risk factor profile compared with younger stroke patients. Updated population-based data will be

needed in the next years, not only to estimate more accurately the role of these multiple risk conditions but also to assess future preventive and therapeutic interventions.

Contributors

E. Satue-Gracia, A. Vila-Corcoles, and O. Ochoa-Gondar designed the study, assessed outcomes, and wrote and edited the paper; C. de Diego, MJ Forcadell, L. Barnes and M Jarod obtained the data; T. Rodriguez-Blanco did statistical analysis; A. Vila-Corcoles coordinated the study.

Acknowledgments

Funding for the study was provided by a grant from the 'Fondo de Investigación Sanitaria' of the Instituto de Salud Carlos III (FIS 09/00043) of the Spanish Health Ministry. This study sponsor had no role in the design or implementation of the study, analysis of data, or reporting of the results.

Conflict of interest

The corresponding author had full access to all the data in the study and had final responsibility for the decision to submit for publication. All the authors declare that they have not conflict of interest.

References

1. LOZANO R, NAGHAVI M, FOREMAN K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;**380**:2095–128.
2. GIROUD M, JACQUIN A, BÉJOT Y. The World wide landscape of stroke in the 21st century. *Lancet* 2014;**383**:195–7.
3. ZHANG Y, CHAPMAN AM, PLESTED M, JACKSON D, PURROY F. The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: a literature review. *Stroke Res Treat* 2012;**2012**:436125.
4. EUROPEAN REGISTERS OF STROKE (EROS) Investigators, HEUSCHMANN PU, DI CARLO A et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009;**40**:1557–63.
5. O'DONNELL MJ, XAVIER D, LIU L et al. Risk factors for ischemic and intracerebral hemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;**376**:112–23.
6. VILA-CORCOLES A, HOSPITAL-GUARDIOLA I, OCHOA-GONDAR O et al. Rationale and design of the CAPAMIS study: effectiveness of pneumococcal vaccination against community-acquired pneumonia, acute myocardial infarction and stroke. *BMC Public Health* 2010;**10**:2.
7. VILA-CORCOLES A, OCHOA-GONDAR O, RODRIGUEZ-BLANCO T, DE DIEGO C, SATUE E, EPIVAC Study Group. Ineffectiveness of pneumococcal vaccination in cardiovascular prevention: the CAPAMIS study. *JAMA Intern Med* 2013;**173**:1918–20.

8. SACCO RL, ADAMS R, ALBERS G et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;**37**:577–617.
9. AY H, BENNER T, ARSAVA EM et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke* 2007;**38**:2979–84.
10. HOSMER DW, LEMESHOW S. Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data. New York: John Wiley & Sons, 1999;159–80.
11. MARINI C, TRIGGIANI L, CIMINI N et al. Proportion of older people in the community as a predictor of increasing stroke incidence. *Neuroepidemiology* 2001;**20**:91–5.
12. IMFELD P, BODMER M, SCHUERCH M, JICK SS, MEIER CR. Risk of incident stroke in patients with Alzheimer disease or vascular dementia. *Neurology* 2013;**81**:910–9.
13. DIAZ-GUZMAN J, EGIDO JA, GABRIEL-SANCHEZ R, BARBERA-COMES G, FUENTES-GIMENO B, FERNANDEZ-PEREZ C. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012;**34**:272–81.
14. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for Stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;**22**:983–98.
15. GRAU AJ, WEIMAR C, BUGGLE F et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;**32**:2559–66.
16. KERNAN WN, OVBIAGELE B, BLACK HR et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;**45**:2160–36.
17. SHAH RS, COLE JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;**8**:917–32.
18. PETERS SA, HUXLEY RR, WOODWARD M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;**383**:1973–80.
19. MALMGREN R, WARLOW C, BAMFORD J, SANDERCORK P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987;**2**:1196–200.
20. SUDLOW CLM, WARLOW CP. Comparing stroke incidence worldwide: what make studies comparable? *Stroke* 1996;**27**:550–8.
21. GO AS, MOZAFFARIAN D, ROGER VL et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;**129**:399–410.
22. Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995;**346**:1647–53.
23. CHEN RL, BALAMI JS, ESIRI MM, CHEN LK, BUCHAN AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat Rev Neurol* 2010;**6**:256–65.
24. ARBOIX A, MIGUEL M, CÍSCAR E, GARCÍA-EROLES L, MASSONS J, BALCELLS M. Cardiovascular risk factors in

Satue et al.

- patients aged 85 or older with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006;**108**:638–43.
25. PALM F, URBANEK C, WOLF J et al. Etiology, risk factors and sex differences in ischemic stroke in the Ludwigshafen Stroke Study, a population-based stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 2012;**33**:69–75.
 26. BEJOT Y, CAILLIER M, BEN SALEM D et al. Ischaemic stroke subtypes and associated risk factors: a French population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;**79**:1344–8.
 27. CAROD-ARTAL FJ, CASANOVA LANCHIPA JO, CRUZ RAMÍREZ LM et al. Stroke subtypes and comorbidity among ischemic stroke patients in Brasilia and Cuenca: a Brazilian-Spanish cross-cultural study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014;**23**:140–7.
 28. WALKER RW, WAKEFIELD K, GRAY WK, JUSABANI A, SWAI M, MUGUSI F. Case fatality and disability in the Tanzanian Stroke Incidence Project cohort. *Acta Neurol Scand* 2015. DOI: 10.1111/ane.12422. [Epub ahead of print].
 29. MATTISHENT K, KWOK CS, MAHTANI A, PELPOLA K, MYINT PK, LOKE YK. Prognostic indices for early mortality in ischaemic stroke – meta-analysis. *Acta Neurol Scand* 2015. DOI: 10.1111/ane.12421. [Epub ahead of print].
 30. MASJUAN J, ALVAREZ-SABÍN J, ARENILLAS J et al. Stroke health care plan (ICTUS II. 2010) [In Spanish]. *Neurologia* 2011;**26**:383–96.

**EPIDEMIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

IV.2.3. Artículo 3: Evaluating Clinical Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Preventing Stroke: The CAPAMIS Study, 3-Year Follow-up.

Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, de Diego-Cabanes C, Satuè-Gracia E, Vila-Rovira A, Torrente Fraga C; EPIVAC Research Group. *Evaluating clinical effectiveness of pneumococcal vaccination in preventing stroke: the CAPAMIS Study, 3-year follow-up*. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2014;23(6):1577-84.

Resumen:

Antecedentes. Los posibles beneficios, sobre el riesgo de eventos cerebrovasculares, de la vacunación antineumocócica con la vacuna polisacárida 23 valente (VPP23) son controvertidos. Este estudio evaluó la efectividad clínica de dicha vacuna -PPV23- en la prevención de ictus isquémico en personas mayores de 60 años.

Métodos. Estudio de cohortes de base poblacional que incluyó 27.204 individuos de 60 o más años, llevado a cabo en Tarragona (España). Los participantes fueron seguidos durante 3 años, desde el 1 de diciembre de 2008 hasta el 30 de noviembre de 2011. Las variables de resultado fueron: accidente cerebrovascular (ictus) isquémico, confirmado por prueba de neuroimagen; mortalidad a 30 días por ictus isquémico y muerte por todas las causas. La efectividad de la vacunación antineumocócica fue evaluada mediante un análisis de regresión de Cox, estimando las Hazard Ratio (HRs) ajustadas por edad, sexo, comorbilidades y estado vacunal frente a la gripe.

Resultados. Los miembros de la cohorte fueron seguidos durante un total de 76.033 personas-años, de los cuales 29.065 correspondían a sujetos vacunados. Se registraron en total 343 casos de accidente cerebrovascular isquémico y 45 muertes por dicho motivo. Considerando muerte por cualquier causa, hubo 2.465 fallecidos. La vacunación antineumocócica no influyó en el riesgo de accidente cerebrovascular (HR ajustado: 1,04; intervalo de confianza -IC- 95%: 0,83-1,30;p= 5,752); muerte por accidente cerebrovascular (HR: 1,14; IC 95%:0,61-2,13; p=5,686); ni muerte por cualquier causa (HR:0,97; IC 95%:0,89-1,05; p= 5,448). Analizando por separado los pacientes con y sin antecedente de ictus previo, tampoco la PPV23 se mostró eficaz en la prevención de ninguno de los eventos estudiados. Sin embargo, la vacunación antigripal sí se asoció de forma independiente y significativa a un riesgo reducido tanto de muerte por accidente cerebrovascular (HR:0,51; IC 95%:0,28-0,93; p= 5,029) como de muerte por cualquier causa (HR:0,73;IC 95%:0,67-0,81; p=0,001).

Conclusiones. De acuerdo con nuestros datos, la PPV23 no ofrece beneficios frente al accidente cerebrovascular isquémico; sin embargo la vacunación antigripal se asocia a

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

una reducción de la mortalidad específica (por ictus) y por todas las causas en población general mayor de 60 años.

Evaluating Clinical Effectiveness of Pneumococcal Vaccination in Preventing Stroke: The CAPAMIS Study, 3-Year Follow-up

Angel Vila-Corcoles, MD,* Olga Ochoa-Gondar, MD,*
Teresa Rodriguez-Blanco, MSc,† Cinta de Diego-Cabanes, MD,*
Eva Satue-Gracia, PhD,* Angel Vila-Rovira,‡ and Cristina Torrente Fraga,*
on behalf of EPIVAC Research Group

Background: Cerebrovascular benefits using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPV23) are controversial. This study assessed clinical effectiveness of PPV23 in preventing ischemic stroke in people older than 60 years. **Methods:** We conducted a population-based cohort study involving 27,204 individuals of 60 years or older in Tarragona, Spain, who were prospectively followed from December 01, 2008, until November 30, 2011. Outcomes were neuroimaging-confirmed ischemic stroke, 30-day mortality from stroke, and all-cause death. Pneumococcal vaccination effectiveness was evaluated by Cox regression analyses, estimating hazard ratios (HRs) adjusted for age, sex, comorbidities, and influenza vaccine status. **Results:** Cohort members were followed for a total of 76,033 person-years, of which 29,065 were for vaccinated subjects. Overall, 343 cases of stroke, 45 deaths from stroke, and 2465 all-cause deaths were observed. Pneumococcal vaccination did not alter the risk of stroke (multivariable HR: 1.04; 95% confidence interval [CI]: .83-1.30; $P = .752$), death from stroke (HR: 1.14; 95% CI: .61-2.13; $P = .686$), and all-cause death (HR: .97; 95% CI: .89-1.05; $P = .448$). In analyses focused on people with and without a history of cerebrovascular disease, the PPV23 did not emerge effective in preventing any analyzed event, but influenza vaccine emerged independently associated with a reduced risk of death from stroke (HR: .51; 95% CI: .28-.93; $P = .029$) and all-cause death (HR: .73; 95% CI: .67-.81; $P < .001$). **Conclusions:** Our data support that the PPV23 does not provide benefit against ischemic stroke, but it also supports a beneficial effect of influenza vaccine in reducing specific- and all-cause mortality risk in the general population older than 60 years. **Key Words:** Effectiveness—cerebrovascular prevention—pneumococcal vaccination—stroke.

© 2014 by National Stroke Association

Introduction

The use of the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine (PPV23) is commonly recommended for high-risk

adults and elderly people.¹ Protective effects of vaccination against invasive pneumococcal disease have been clearly proved, whereas a possible effectiveness in

From the *Primary Care Service "Camp de Tarragona", Institut Catala de la Salut, Tarragona; †Primary Care Research Institute, Institut d'Investigacio en Atencio Primaria Jordi Gol, Autonomous University of Barcelona, Barcelona; and ‡Research Assistance on Mortality Data, Institut d'Investigacio en Atencio Primaria Jordi Gol, Barcelona, Spain.

Received August 9, 2013; revision received November 4, 2013; accepted December 28, 2013.

Grant support: Funding for the study was provided by a grant from the "Fondo de Investigación Sanitaria" of the Instituto de Salud Carlos III (FIS 09/00043) of the Spanish Health Ministry.

This study sponsor had no role in the design or implementation of the study, analysis of data, or reporting of the results.

The work was performed at the Primary Care Service "Camp de Tarragona," Institut Catala de la Salut, Tarragona, Spain.

Address correspondence to Olga Ochoa-Gondar, MD, Institut Catala de la Salut, Unitat de Recerca, Rambla Nova 124, 1-A Tarragona 43001, Spain. E-mail: oochoa.tarte.ics@gencat.cat.

1052-3057/\$ - see front matter

© 2014 by National Stroke Association

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.047>

preventing other clinically relevant outcomes remains more controversial.²

In recent years, because some studies reported an increasing risk of thrombotic events among patients with acute respiratory infections (including influenza and pneumonia),^{3,4} it has been suggested that pneumococcal vaccination would protect patients from acute thrombotic events.^{5,6} In the last decade, several studies have investigated this issue with conflicting results.⁷⁻¹³

If we concretely consider cerebrovascular thrombotic events, 3 retrospective studies using distinct health databases have evaluated the relationship between pneumococcal vaccination and the risk of stroke with nondefinitive results.^{7,9,12} Thus, considering that a potential effect of pneumococcal vaccination in preventing cerebrovascular disease could have large clinical implications, a prospective study using validated clinical data to clarify whether a protective effect of vaccination is real would be greatly needed.

In the authors' study region (Southern Catalonia, Spain), the PPV23 is recommended and publicly funded for people older than 60 years since 2003. Considering this, we designed a 3-year prospective cohort study, known as CAPAMIS (Community Acquired Pneumonia, Acute Myocardial Infarction and Stroke),¹⁴ with the major aim of evaluating clinical benefits from PPV23 use. An interim analysis at 12-month follow-up and a summarized research letter have been published.^{15,16} This article reports the analyses of PPV23 effectiveness against ischemic stroke at the end of 36-month follow-up, assessing possible vaccination effectiveness as in primary prevention (people without a history of cerebrovascular disease) and in secondary prevention (patients with a history of stroke).

Methods

Design, Setting, and Study Population

Study design has been extensively described elsewhere.¹⁴ In brief, this is a closed cohort study that included all people assigned to 9 Primary Care Centers (PCCs) in the region of Tarragona, Spain, who were 60 years or older on December 1, 2008 (N = 27,204 individuals). Cohort members were followed from the start of the study (December 1, 2008) until the occurrence of a first episode of stroke, disenrollment from the PCC, death, or until the end of the study (November 30, 2011). The study was approved by the ethical committee of the Catalan Health Institute (P09/49) and was conducted in accordance with the general principles for observational studies.

Data Sources

All participating PCCs have a computerized clinical record system that includes administrative data, medical

conditions, prescriptions, laboratory results, and diagnosis associated with hospital and outpatient visits. This electronic clinical record system (working since 2000) was used to classify cohort members by their pneumococcal and influenza vaccination status and to identify comorbidities and underlying conditions and establish baseline characteristics of the cohort at study start. The hospital diagnosis discharge databases of the 2 reference hospitals in the study area (Joan XXIII and Santa Tecla), coded according to the *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9)*, were used to identify possible study events.

Outcomes

Primary outcomes were hospitalization for ischemic stroke and death from any cause. Secondary outcome included deaths from ischemic stroke (deaths occurred within the first 30 days after the diagnosis of stroke). Presumptive cases were initially identified on the basis of primary hospital discharge ICD-9 diagnosis codes for ischemic stroke (433, 434, 436, and 437). All presumptive cases were further reviewed by 2 trained physician investigators who checked the hospital medical records, only being definitively included if on conclusion of the medical record review, the physician reviewer verified the diagnosis according to the criteria mentioned subsequently.

Ischemic stroke was defined when a patient rapidly developed signs of focal or global disturbance of cerebral function lasting more than 24 hours (unless interrupted by surgery or death), with no apparent nonvascular cause and neuroimaging showing an ischemic brain lesion.¹⁷

To identify deaths from any cause occurred among cohort members during the study period, we reviewed the Local Civil Demographics database (which includes all deaths occurred daily in the study area).

Exposure

The main explanatory variable was pneumococcal vaccination status. It was determined by a review of the electronic clinical records of the PCCs that contain specially designated fields for pneumococcal and influenza vaccinations (virtually all of them are administered at the PCCs in the Spanish Health System). At the beginning of the study, cohort members were classified as vaccinated against pneumococcus if they had received at least 1 dose of PPV23 within 5 years before the study started.¹ Across the study period, pneumococcal vaccination status was a time-varying condition given some individuals received PPV23 after the study start.

Covariates

Covariates were age, sex, number of outpatient visits to family physician in 12 months before the study start (<3,

3-5, 6-9, ≥ 10), nursing home residence, history of hospitalization for pneumonia in previous 5 years, history of coronary artery disease (including myocardial infarction or angina), history of cerebrovascular disease (including ischemic or hemorrhagic stroke), presence of chronic pulmonary disease (chronic bronchitis, emphysema, or asthma), chronic heart disease (congestive heart failure, hypertensive heart disease, cardiomyopathy, valvulopathy, cardiac dilatation, or ventricular hypertrophy), hypertension, hypercholesterolemia, obesity, diabetes mellitus, smoking status (nonsmoker, quit, and current), alcoholism, chronic severe liver disease (chronic viral hepatitis, alcoholic hepatitis, or cirrhosis), chronic severe nephropathy (nephrotic syndrome, renal failure, dialysis, or transplantation), cancer (solid organ or hematologic neoplasia), dementia, immunosuppressive medication (20 mg/d of prednisone or equivalent), and influenza vaccine status.

Statistical Analysis

Incidence rates were calculated as person-years, considering in the denominator the sum of the person-time contributed to each during the study period. Baseline characteristics according to history of pneumococcal vaccination were compared using chi-square or *t* test, as appropriate.

With previously described methods,^{18,19} to adjust for potential selection bias, we used multivariable logistic regression to construct a propensity score that predicted the patient's likelihood of receiving pneumococcal vaccination. All earlier mentioned covariates (defined at study start) were considered potential candidates for the calculation of the propensity score. The main effects of variables were selected for inclusion in the first logistic model using a stepwise logistic regression. The covariates were entered into the model if they were significant at the .05 level. A second step analysis added needed confounders and interactions. The propensity score was considered as continuous and, further, divided into quintiles. Rates of pneumococcal vaccination increased across quintiles of increasing propensity score: 6.7% versus 14.9% versus 29.9% versus 48.8% versus 64.7%.¹⁶

Cox proportional hazards models were used to assess the association between having received the pneumococcal vaccine and the time to the first outcome.²⁰ We modeled separate analysis. First, we adjusted only for propensity score. We fitted the best model between the model adjusted for propensity score as continuous and the model adjusted for propensity in quintiles. Second, we performed multivariable analysis adjusted for the earlier mentioned covariates plus annual influenza vaccination status. Influenza vaccination status was a time-varying condition according to the receipt or not of the influenza vaccine each autumn. Age, sex, and influenza vaccine status were judged epidemiologically relevant co-

variates, being included in all the final models. The method to select a subset of covariates to include in the final proportional hazards model was the purposeful selection.²⁰ This method checked for confounders, interactions, and multicollinearity among the independent covariates. The proportional hazard assumptions were assessed by adding the covariate by log-time interactions to the model. Linearity of continuous covariates was tested with fractional polynomials. All models were compared by the partial likelihood ratio test and Akaike information criterion. All results were expressed with 95% confidence intervals (CIs). Statistical significance was set at *P* less than .05 (2 tailed). The analyses were performed using Stata/SE 12.1 (Stata Corp., College Station, TX)

Results

The 27,204 cohort members were observed for a total of 76,033 person-years, of which 29,065 (38%) person-years corresponded to vaccinated subjects. At the study start, 8981 cohort members were classified as vaccinated and 18,223 as unvaccinated. Of the 18,223 subjects initially considered as unvaccinated, 2390 (13%) received PPV23 later (contributing to the analyses with 3472 person-years in the nonvaccinated group and 3597 person-years in the vaccinated group).

The mean age of study subjects when the study started was 71.7 (SD 8.6) years and 44.6% were men. In general, vaccinated subjects were slightly older, had a much higher proportion of influenza vaccination, and had more comorbidities than nonvaccinated subjects. A total of 1294 individuals had a history of cerebrovascular disease before the study start. Baseline characteristics of the 27,204 study subjects, stratified according to the history of cerebrovascular disease and pneumococcal vaccination status, are given in [Table 1](#).

Overall, 2465 (9.1%) cohort members died during the 36-month follow-up and 1444 (5.3%) moved (262, 499, and 683 within first, second, and third year of survey, respectively).

During the study period, 406 cohort members were discharged from the reference hospitals with an ICD-9 code for ischemic stroke, but only 343 (84.5%) cases were definitively included after checking clinical records (63 cases were excluded because of absence of any definition criteria, basically no neuroimaging confirmation). Of the 343 cohort members with confirmed ischemic stroke, 45 of them died within the first 30 days after diagnosis. This means an incidence rate of ischemic stroke of 4.53 cases per 1000 person-years (95% CI: 4.08-5.04) and a lethality of 13.1% (95% CI: 9.7-17.2).

In the unadjusted analyses, PPV23 did not alter the risk of ischemic stroke (hazard ratio [HR]: 1.03; 95% CI: .83-1.28). After propensity adjustments, a protective effect of PPV23 did not emerge either (HR: .97; 95% CI: .77-1.23). The result appears to be robust because using all

Table 1. Baseline characteristics of 27,204 cohort members according to the history of cerebrovascular disease* and pneumococcal vaccination status before the study started

	Without a history of stroke, N = 25,910		With a history of stroke, N = 1294		P†
	Vaccinated, n = 8495, n (%)	Unvaccinated, n = 17,415, n (%)	Vaccinated, n = 486, n (%)	Unvaccinated, n = 808, n (%)	
Age, range‡					
60-69 y	3764 (44.3)	8364 (48.0)	115 (23.7)	158 (19.6)	.015
70-79 y	3247 (38.2)	5525 (31.7)	204 (42.0)	308 (38.1)	
≥80 y	1484 (17.5)	3526 (20.2)	167 (34.4)	342 (42.3)	
Sex, male	3801 (44.7)	7606 (43.7)	262 (53.9)	468 (57.9)	.159
No. outpatient visits during previous 12 mo					
0-2	1123 (13.2)	4789 (27.5)	45 (9.3)	97 (12.0)	.475
3-5	2128 (25.1)	4062 (23.3)	79 (16.3)	121 (15.0)	
6-9	2430 (28.6)	4110 (23.6)	139 (28.6)	228 (28.2)	
≥10	2814 (33.1)	4454 (25.6)	223 (45.9)	362 (44.8)	
Nursing home residence	97 (1.1)	230 (1.3)	13 (2.7)	35 (4.3)	.127
Influenza vaccination in previous autumn	6960 (81.9)	6546 (37.6)	411 (84.6)	451 (55.8)	<.001
History of pneumonia in previous 5 y	139 (1.6)	209 (1.2)	13 (2.7)	31 (3.8)	.264
History of coronary artery disease	565 (6.7)	1038 (6.0)	46 (9.5)	84 (10.4)	.590
Chronic pulmonary disease	703 (8.3)	1319 (7.6)	39 (8.0)	102 (12.6)	.010
Chronic heart disease	1229 (14.5)	1917 (11.0)	95 (19.5)	167 (20.7)	.627
Chronic liver disease	232 (2.7)	363 (2.1)	7 (1.4)	20 (2.5)	.207
Chronic nephropathy	193 (2.3)	400 (2.3)	21 (4.3)	44 (5.4)	.370
Diabetes mellitus	2046 (24.1)	3468 (19.9)	146 (30.0)	245 (30.3)	.915
Hypertension	4953 (58.3)	8695 (49.9)	351 (72.2)	550 (68.1)	.116
Hypercholesterolemia	3398 (40.0)	6022 (34.6)	213 (43.8)	329 (40.7)	.272
Obesity	2984 (35.1)	4838 (27.8)	166 (34.2)	251 (31.1)	.249
Smoking status					
Nonsmoker	5532 (65.1)	12378 (71.1)	294 (60.5)	477 (59.0)	.498
Quit	864 (10.2)	1801 (10.3)	43 (8.8)	88 (10.9)	
Current	2099 (24.7)	3236 (18.6)	149 (30.7)	243 (30.1)	
Alcoholism	328 (3.9)	615 (3.5)	12 (2.5)	40 (5.0)	.028
Cancer	660 (7.8)	1210 (6.9)	43 (8.8)	87 (10.8)	.266
Immunodeficiency/aspleny	15 (.2)	34 (.2)	0 (.0)	3 (.4)	.179
Dementia	233 (2.7)	473 (2.7)	33 (6.8)	62 (7.7)	.555
Immunosuppressive medication	398 (4.7)	722 (4.1)	27 (5.6)	50 (6.2)	.641

*Cerebrovascular disease includes ischemic or hemorrhagic stroke.

†P values were calculated with chi-square test.

‡At study start, mean age was 71.9 (SD 8.5) years for cohort members without a history of coronary artery disease (72.3 [SD 7.8] among vaccinated versus 71.7 [SD 8.9] among unvaccinated; P < .001). Mean age was 77.0 (SD 8.6) years for cohort members with a history of coronary artery disease (76.3 [SD 8.3] among vaccinated versus 77.5 [SD 8.7] among unvaccinated; P < .012).

Table 2. Incidence and risk of neuroimaging-confirmed ischemic stroke, death from stroke, and death from any cause in relation to pneumococcal vaccination status

	Ischemic stroke	Death from stroke	All-cause death
Number of event			
Vaccinated	133	16	825
Unvaccinated	210	29	1640
Unadjusted incidence rate per 1000 person-years			
Vaccinated (95% CI)	4.60 (3.88-5.46)	.55 (.34-.90)	28.38 (26.51-30.39)
Unvaccinated (95% CI)	4.49 (3.92-5.14)	.62 (.43-.89)	34.92 (33.27-36.65)
Unadjusted hazard ratio (95% CI)	1.03 (.83-1.28)	.88 (.48-1.62)	.81 (.74-.88)
<i>P</i> value	.814	.672	.000
Age, gender adjusted hazard ratio (95% CI)	1.08 (.87-1.34)	1.02 (.55-1.89)	.90 (.83-.98)
<i>P</i> value	.496	.945	.012
Propensity-adjusted hazard ratio* (95% CI)	.97 (.77-1.23)	1.11 (.59-2.08)	.92 (.84-1.00)
<i>P</i> value	.890	.755	.057
Multivariate hazard ratio (95% CI)	1.04† (.83-1.30)	1.14‡ (.61-2.13)	.97§ (.89-1.05)
<i>P</i> value	.752	.686	.448

Abbreviation: CI, confidence interval.

Hazard ratios are for vaccinated as compared with unvaccinated subjects. Overall time follow-up were 75,635 person-years assessing the outcome stroke and 76,033 person-years assessing the outcome death.

*Model adjusted for propensity score in quintiles.

†Adjusted for age ($P < .001$), sex ($P = .087$), influenza vaccine status ($P = .652$), history of coronary artery disease ($P < .001$), cerebrovascular disease ($P < .001$), diabetes ($P < .001$), hypertension ($P = .452$), obesity ($P = .460$), smoking ($P = .036$), and the interactions sex \times hypertension, coronary artery disease \times smoking, cerebrovascular disease \times diabetes and hypertension, and diabetes \times obesity.

‡Adjusted for age ($P < .001$), sex ($P = .130$), influenza vaccine status ($P = .029$), and chronic heart disease ($P = .014$).

§Adjusted for age ($P < .001$), sex ($P < .001$), influenza vaccine status ($P < .001$), number of outpatient visits in previous 12 months ($P < .001$), nursing-home residence ($P < .001$), history of pneumonia ($P = .089$), history of coronary artery disease ($P = .337$), cerebrovascular disease ($P < .001$), chronic heart disease ($P < .001$), chronic pulmonary disease ($P < .001$), chronic liver disease ($P < .001$), chronic nephropathy ($P < .001$), diabetes ($P < .001$), hypertension ($P = .004$), hypercholesterolemia ($P < .001$), obesity ($P < .001$), smoking ($P < .001$), cancer ($P < .001$), immunodeficiency ($P = .004$), dementia ($P < .001$), immunosuppressive medication ($P < .001$), and interactions terms for sex \times age ($P < .001$), sex \times dementia ($P < .001$), history of coronary artery disease \times chronic heart disease ($P = .005$), chronic liver disease \times cancer ($P = .001$), chronic nephropathy \times cancer ($P = .001$), cancer \times dementia ($P < .001$), nursing home residence \times log(time), cancer \times log(time), and dementia \times log(time).

covariates in multivariable analyses, the estimates did not essentially change (HR: 1.04; 95% CI: .83-1.30).

Table 2 shows detailed unadjusted and adjusted analyses on pneumococcal vaccination effectiveness against ischemic stroke, death from stroke, and all-cause death. All-cause mortality rate was 32.4 per 1000 person-years across the study period (28.4 per 1000 among vaccinated versus 34.9 per 1000 among nonvaccinated subjects). Among 343 patients with ischemic stroke, 30-day case-fatality rate was 13.2% (14.3% versus 12.4% among vaccinated and nonvaccinated subjects, respectively). After propensity and multivariable-adjusted analyses, PPV23 was not associated with a reduction in the risk of death from stroke or death from any cause. However, in the multivariable analyses, the reception of the influenza vaccine appeared independently associated with a reduced risk of death from stroke (HR: .51; 95% CI: .28-.93; $P = .029$) and death from any cause (HR: .73; 95% CI: .67-.81; $P < .001$).

The possible effect of dual vaccination (influenza plus pneumococci) in comparison with influenza alone was explored in supplementary analysis, but a statistically significant effect did not emerge, as for all stroke (multivari-

able HR: 1.06; 95% CI: .80-1.40; $P = .702$) and for lethal stroke (multivariable HR: 1.22; 95% CI: .56-2.65; $P = .615$) and all-cause death (multivariable HR: .95; 95% CI: .83-1.07; $P = .389$).

In separate analyses focused on cohort members without a history of cerebrovascular disease ($n = 25,910$ subjects), pneumococcal vaccination did not appear associated with a reduced risk of incident stroke or death. Similarly, in separate analyses restricted to individuals with a history of stroke ($n = 1294$ subjects), the PPV23 did not emerge significantly associated with reduced risks of subsequent stroke or death (Table 3).

Discussion

We undertook a large cohort study to assess the clinical effectiveness of the PPV23 in preventing stroke in older adults (main target population where PPV23 is recommended). To our knowledge, this is the first prospective study using validated clinical data to evaluate the potential role of pneumococcal vaccination in cerebrovascular prevention. As the main findings, our data show no benefit of PPV23 against incident and/or recurrent

Table 3. *Multivariable analyses on pneumococcal vaccination effectiveness confined to patients with and without a history of cerebrovascular disease**

	With a history of cerebrovascular disease, n = 1294	Without a history of cerebrovascular disease, n = 25,910
Ischemic stroke		
Number of events	97	246
Multivariable hazard ratio (95% CI)	.94 (.61-1.44)	1.07 (.82-1.40)
P value	.761	.602
Death from stroke		
Number of events	6	39
Multivariable hazard ratio (95% CI)	.77 (.14-4.35)	1.20 (.61-2.36)
P value	.768	.594
Death from any cause		
Number of events	262	2203
Multivariable hazard ratio (95% CI)	.79 (.61-1.04)	1.00 (.91-1.09)
P value	.089	.970

Abbreviation: CI, confidence interval.

*The hazard ratios are for vaccinated subjects as compared with nonvaccinated and were adjusted, where appropriate, for age, sex, influenza vaccination status, number of outpatient visits in previous 12 months, nursing-home residence, history of pneumonia, coronary artery disease, cerebrovascular disease, chronic pulmonary disease, chronic heart disease, chronic liver disease, chronic nephropathy, diabetes, cancer, immunodeficiency, dementia, hypertension, hypercholesterolemia, obesity, alcoholism, smoking, and immunosuppressive medication.

ischemic stroke, death from stroke, and all-cause death. In contrast, influenza vaccination appears significantly associated with reduced risk of death from stroke and all-cause death.

Theoretically, distinct mechanisms could contribute to a potential vascular protective effect of pneumococcal vaccination. Multiple mechanisms could be implicated in triggering acute thrombotic events related with acute infections (eg, increased inflammatory activity, prothrombotic conditions, and biomechanical stress on the arteries, disrupting and triggering thrombosis in a preexisting advanced artery lesion).^{21,22} It has been described that pneumococcal vaccination reduces the extent of atherosclerotic lesions in animal experiments, and it has been hypothesized that antibodies directed against pneumococcus would also cross-react with oxidized low-density lipoprotein and impede the formation of foam cells.²³ However, our data support a nonprotective effect of the PPV23 against ischemic stroke and refutes prior data reporting a beneficial effect in an interim analysis.¹⁵

In a large case-series study based on the UK General Practice Research Database, Smeeth et al⁷ did not observe relationship between PPV23 exposure and the risk of stroke, although a substantial increased risk of stroke was observed after a diagnosis of systemic respiratory tract infection. In a retrospective large cohort study among men aged 45-69 years in California, Tseng et al⁹ reported that receipt of PPV23 was not associated with subsequent reduced risk of stroke (HR: 1.14; 95% CI: 1.00-1.31). In other retrospective study using health databases in Hong Kong, Hung et al¹² reported significant lower risk of ischemic

stroke (HR: .67; 95% CI: .54-.83) among elderly persons who received dual vaccination with PPV23 and influenza vaccine as compared with unvaccinated subjects, but no protective effects were demonstrated for those persons who received PPV23 alone. Our data support a nonbeneficial effect of the PPV23 against ischemic stroke, as in primary prevention and in secondary prevention. Furthermore, a beneficial effect of dual vaccination to prevent ischemic stroke was not observed.

In the present study, vaccinated subjects were slightly older and had more comorbidities than unvaccinated subjects, which does not suggest initially a reduced risk of illness among the vaccinated group. Nonetheless, the considerable lower crude all-cause mortality rate among the vaccinated group (epidemiologically implausible simply as pneumococcal vaccination's effect) points to the possibility of a "healthy vaccine effect" in the initial unadjusted analysis. However, the final result reporting no differences in the adjusted risk of all-cause mortality for vaccinated compared with unvaccinated subjects, as in propensity-adjusted analysis and in the multivariable-adjusted analysis, demonstrates that a possible healthy user bias was rigorously addressed and well adjusted in the present study.

A major strength of this study is that it was population based and included all target people for pneumococcal vaccination in a well-defined geographical area. Other strengths were the prospective design, the validation of outcome events by checking clinical records that protects against biases related to recall, and the use of survival analysis methods to estimate vaccine effectiveness. As a main limitation in the present study, vaccination status

was not randomized. We use rigorous methods to adjust for the propensity for pneumococcal vaccination and, further, adjusting for underlying conditions in multivariable analyses. However, as in all observational studies, a residual confounding because of unmeasured factors cannot be completely excluded. We initially identified presumptive outcomes by searching ICD-9 codes in hospital discharge records, but they were only definitively included if the further chart review confirmed the diagnosis using strict definition criteria. Possible missed cases (secondary listed or missed before ICD-9 coding) were unknown, but misclassification bias is unlikely because they would probably be random.

A little underestimation on the overall stroke incidence cannot be excluded considering the restrictive definition of stroke and the methods of stroke assessment in this study. Incidence rate of ischemic stroke in this study (4.53 per 1000 person-years) is relatively low as compared with other settings. However, we note that in the European Registers of Stroke study, the lowest incidence of stroke corresponds to Spanish people.²⁴ Our data fit with epidemiologic studies that have reported incidences of ischemic stroke between 1.2 and 2.1 per 1000 in the Spanish adult populations.²⁴⁻²⁶

Influenza vaccination was considerably different between those receiving and not receiving the PPV23. This is not surprising given the programmatic approach taken to administer both vaccines together. Because it has been reported that influenza vaccine exposure could affect study events,^{3,27} we adjusted for the annual influenza vaccination status across the study period in all multivariable models. We did not observe a relationship between the reception of influenza vaccine and the risk of ischemic stroke, but influenza vaccination was significantly associated with a reduced risk of lethal stroke and all-cause death in the multivariable analysis. These results fit with data published in prior studies and meta-analysis on influenza vaccine effectiveness, which reported a lower risk of mortality (cerebrovascular and all-cause) among vaccinated older adults.^{28,29}

We note that a randomized design would be needed to definitively answer the research question. However, given the demonstrated effectiveness of the PPV23 in protecting individuals against invasive pneumococcal infections, commencing new randomized controlled trials in populations at risk (where vaccine effectiveness and disease burden is known) would create ethical difficulties. Thus, cohort studies are an acceptable alternative to estimate vaccine effectiveness against distinct outcomes. In this way, although we did not conduct a randomized controlled trial, the population-based design, together with the use of validated clinical data and the adjustment for important covariates in propensity matching and multivariable analyses, provides an adequate basis for assessing this major public health issue.

As the main conclusion, the present study reasonably demonstrates that pneumococcal vaccination using PPV23 does not provide any relevant benefit, as in primary and in secondary prevention, against ischemic stroke among the general population older than 60 years. A possible cerebrovascular protective role for other new antipneumococcal vaccine formulations (ie, conjugated or protein-based vaccines)³⁰ seems unlikely, but it should be investigated in the next years before excluding it.

References

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Immunization Practices. Updated recommendations for prevention of invasive pneumococcal disease among adults using the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59:1102-1106.
2. Moberley S, Holden J, Tatham DP, et al. Vaccines for preventing pneumococcal infections in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD000422 (review).
3. Madjid M, Miller CC, Zarubaev VV, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: results from 8 years of autopsies in 34,892 subjects. *Eur Heart J* 2007;28:1205-1210.
4. Ramirez J, Aliberti S, Mirsaeidi M, et al. Acute myocardial infarction in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;47:182-187.
5. Madjid M. Acute infections, vaccination and prevention of cardiovascular disease. *CMAJ* 2008;179:749-750.
6. Madjid M, Musher DM. Preventing myocardial infarction with vaccination: myths and realities. *JAMA* 2010;303:1751-1752.
7. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, et al. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-2618.
8. Lamontagne F, Garant MP, Carvalho JC, et al. Pneumococcal vaccination and risk of myocardial infarction. *CMAJ* 2008;179:773-777.
9. Tseng HF, Slezak JM, Quinn VP, et al. Pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction and stroke in men. *JAMA* 2010;303:1699-1706.
10. Eurich DT, Johnstone JJ, Minhas-Sandhu JK, et al. Pneumococcal vaccination and risk of acute coronary syndromes in patients with pneumonia: population-based cohort study. *Heart* 2012;98:1072-1077.
11. Meyers DG, Beahm DD, Jurisich PD, et al. Influenza and pneumococcal vaccinations fail to prevent myocardial infarction. *Heart Drug* 2004;4:96-100.
12. Hung IF, Leung AY, Chu DW, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1007-1016.
13. Siriwardena AN, Gwini SM, Coupland CA. Influenza vaccination, pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction: matched case-control study. *CMAJ* 2010;182:1617-1623.
14. Vila-Corcoles A, Hospital-Guardiola I, Ochoa-Gondar O, et al. Rationale and design of the CAPAMIS study: effectiveness of pneumococcal vaccination against community-acquired pneumonia, acute myocardial infarction and stroke. *BMC Public Health* 2010;10:25.

15. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, et al, EPIVAC Study Group. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up. *BMC Public Health* 2012; 12:222.
16. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodriguez-Blanco T, et al. Ineffectiveness of pneumococcal Vaccination in cardiovascular prevention: the CAPAMIS study. *JAMA Intern Med* 2013;173:1918-1920.
17. Sacco RL, Adams R, Albers G, et al, American Heart Association, American Stroke Association Council on Stroke, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.
18. D'Agostino RB Jr. Propensity score methods for bias reduction in the comparison of a treatment to a non-randomized control group. *Stat Med* 1998; 17:2265-2281.
19. Brookhart MA, Schneeweiss S, Rothman KJ, et al. Variable selection for propensity score models. *Am J Epidemiol* 2006;163:1149-1156.
20. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data.* New York: John Wiley & Sons 1999.
21. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 2010;10:83-92.
22. Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, et al. Acute pneumonia and the cardiovascular system. *Lancet* 2013;9:496-505.
23. Binder CJ, Hökkö S, Dewan A, et al. Pneumococcal vaccination decreased atherosclerotic lesion formation: molecular mimicry between streptococcus pneumoniae and oxidized LDL. *Nat Med* 2003;9:736-743.
24. European Registers of Stroke (EROS) Investigators Heuschmann PU, Di Carlo A, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40:1557-1563.
25. Clua-Espuny JL, Piñol-Moreno JL, Panisello-Tafalla A, et al. Ebrictus study. Functional results, survival, and potential years of life lost after the first stroke. *Aten Primaria* 2012;44:223-231 [in Spanish].
26. Díaz-Guzmán J, Egido-Herrero JA, Fuentes B, et al, Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología. Incidence of strokes in Spain: the Iberictus study. Data from the pilot study. *Rev Neurol* 2009;48:61-65 [in Spanish].
27. Gurfinkel EP, de la Fuente RL. Two-year follow-up of the FLU Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLU-VACS) Registry. *Tex Heart Inst J* 2004;31:28-32.
28. Wang CS, Wang ST, Lai CT, et al. Impact of influenza vaccination on major cause-specific mortality. *Vaccine* 2007;25:1196-1203.
29. Jefferson T, Di Pietrantonj C, Al-Ansary LA, et al. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004876.
30. Vila-Corcoles A, Ochoa-Gondar O. Preventing pneumococcal disease in the elderly: recent advances in vaccines and implications for clinical practice. *Drugs Aging* 2013; 30:263-276.

V. DISCUSIÓN

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

Esta tesis se enmarca dentro del proyecto CAPAMIS (Community Acquired Pneumonia And Myocardial Infaction and Stroke), diseñado con el objetivo principal de evaluar el posible rol de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente en la prevención de eventos cerebrovasculares agudos. El diseño del proyecto permitió, al mismo tiempo, obtener información actualizada sobre la epidemiología del ictus en el área de estudio.

Cabe mencionar que, en este campo y referidas a cualquier ámbito nacional, son escasas las publicaciones con datos recientes de esta relevancia.

La presente tesis, a partir del seguimiento prospectivo durante tres años de una cohorte de base poblacional, proporciona datos actualizados sobre la incidencia, factores de riesgo y letalidad por ictus isquémico entre la población general mayor de 60 años del área de Tarragona.

V.1. Valoración conjunta de los resultados del primer y segundo artículos

V.1.1. Tasa de incidencia global de ictus isquémico

Considerando la totalidad de la población estudiada, nuestros datos muestran una tasa de incidencia que puede calificarse como intermedia: 453 casos por 100.000 personas-año (531 por 100.000 personas-año en el caso de los hombres y 392 por 100.000 personas-año en el caso de las mujeres). Si consideramos únicamente primer episodio de ictus la incidencia global fue de 340 casos por 100.000 personas-año.

V.1.1.1. Comparación con estudios nacionales

Tras revisar los estudios publicados sobre incidencia de ictus en diferentes zonas de España vemos que las tasas reportadas son sustancialmente distintas.

Así, en un estudio asturiano de principios de los 90 que incluía cualquier tipo de ictus en población general, registraron 132 casos por 100.000 personas/año [Caicoya M et al, 1996], mientras que otro estudio de similares características registró, en la misma época, en Girona, 266 casos por 100.000 personas/ año (364/100.000 en hombres frente a 169/100.000 en mujeres). [López-Pousa S et al, 1995].

Sin embargo, otro estudio catalán, llevado a cabo en Manresa, en que se realizó seguimiento de una cohorte ocupacional de varones durante 1968-1996, informó de una incidencia de 183 casos totales de ictus (hemorrágicos o isquémicos) por 100.000 personas / año. [Abadal LT et al, 2000].

Puesto que la incidencia de ictus se concentra en los grupos de mayor edad, los estudios que, como el nuestro, se centran en dicha población reportan tasas de incidencia mucho mayores.

En un estudio llevado a cabo en Pamplona, en personas ≥ 70 años, la tasa de ictus totales ascendió a 2.371/100.000 en hombres y 1.493/100.000 en mujeres. [Di Carlo A et al, 2000].

Si nos centramos en ictus isquémicos y en nuestro entorno, en el estudio ISISCOG –estudio de base comunitaria realizado en Santa Coloma de Gramenet (Barcelona) que seleccionó prospectivamente todos los casos de ictus isquémico durante el año 2003– se observó una tasa global de incidencia (todas las edades) de 172 casos por 100.000 personas/año, con incrementos sustanciales en los últimos grupos de edad (271 por 100.000 personas/año en personas de 60-64 años, 788 por 100.000 personas/año en personas de 70-74 años y 1.610 por 100.000 personas/año en mayores de 85 años). [Alzamora MT et al, 2008].

En una revisión sistemática que incluyó trabajos españoles publicados entre 1993 y 2005, se estimó que las tasas de incidencia de enfermedad cerebrovascular (por 100.000 habitantes/año) se situaban en 364/100.000 en hombres y 169/100.000 en mujeres, aunque estas tasas se multiplicaban por 10 en mayores de 70 años. [Medrano MJ et al, 2006].

Para completar esta revisión de estudios españoles sobre incidencia poblacional de ictus es imperativo mencionar el estudio IBERICTUS, más reciente que los previamente citados y de ámbito nacional. Registró la incidencia de ictus durante 2006 en la población mayor de 18 años sin antecedente de ictus previo en Almería, Lugo, Segovia, Talavera de la Reina y Mallorca y objetivó una incidencia global de ictus (hemorrágico o isquémico) de 176 episodios por 100.000 personas/año (190/100.000 en hombres y 159/100.000 en mujeres), con una incidencia media para ictus isquémico de 118 casos por 100.000 personas/año (128/100.000 en hombres y 106/100.000 en mujeres) y un rango desde 86/100.000 en Talavera hasta 310/100.000 en Lugo. [Díaz-Guzmán J et al, 2012].

Debe tenerse en cuenta que, en el estudio IBERICTUS, el 80% de todos los casos de ictus se produjo en la población ≥ 65 años, por lo que las tasas son sustancialmente superiores en estratos etarios más altos: 247/100.000 en el grupo de entre 65 y 74 años, 556/100.000 en el grupo de entre 75 y 84 años y 934/100.000 en mayores de 85 años.

V.1.1.2. Comparación con estudios europeos

En general, los registros europeos de ictus reportan cifras elevadas en países del Este (incidencia de 239,3 por 100.000 personas/año en el caso de los hombres y 158,7/100.000 en el caso de las mujeres para Kaunas, en Lituania) y cifras bajas en países del sur (incidencia de 101,2 por 100.000 personas/año en el caso de los hombres y 63 por 100.000 personas/año en el caso de las mujeres para Sesto Fiorentino, en Italia). [Heussman PU et al, 2009].

Otra revisión más reciente que incluye estudios de Gran Bretaña, Alemania, Francia, Italia y España reporta las menores tasas para Francia (113,5 por 100.000 personas-año) y las mayores para Alemania (350 por 100.000 personas-año). [Zhang Y et al, 2012].

Si nos fijamos únicamente en las franjas de edad más avanzada las tasas de incidencia son mayores. Así, en otro estudio italiano llevado a cabo en el archipiélago Eólico [Musolino R et al, 2005], reportan tasas de 746 para la franja de 65-74 años; 965 para la de 75-84 años y 1218 para los mayores de 84.

En un estudio llevado a cabo en el norte de Portugal las tasas de incidencia son todavía mayores a partir de los 75 años: 759 para la franja de 65 a 74, 1334 para la franja entre 75 y 84 y 1697 para los de 85 o más años. [Correia M et al, 2004].

Hay que considerar que incluyen sólo primer episodio de ictus pero tanto isquémico como hemorrágico.

V.1.1.3. Comparación con estudios de ámbito mundial

El Global Burden of Disease (GBD) study es un programa de investigación global que involucra a cientos de expertos en todo el mundo. Publica periódicamente datos sobre incidencia, prevalencia, mortalidad y Años de Vida Ajustados por Discapacidad (AVAD) perdidos, gracias al desarrollo de métodos estadísticos para modelar y calcular estimaciones salvando los problemas de comparabilidad entre los diferentes estudios/registros. Estos datos se utilizan como referencia a nivel mundial, permitiendo estimar la carga de la enfermedad cerebrovascular y posibles variaciones a lo largo del tiempo. De acuerdo con los datos de dicho estudio, durante 2010, la incidencia estimada de ictus isquémico fue de 258 casos por 100.000 personas/año (217/100.000 en países desarrollados frente a 281/100.000 en países en desarrollo). [Feigin VL(2) et al, 2014].

En suma

Con la necesaria cautela que requiere la comparación de datos de incidencia procedentes de estudios con poblaciones y metodologías no homogéneas, podemos llegar a la conclusión que los datos del presente estudio muestran tasas de incidencia de ictus isquémico similares a las publicadas en el ámbito estatal y también en otros países del suroeste de Europa. Nuestras tasas son menores que las de países del este de Europa o las de países en vías de desarrollo si consideramos el marco mundial. Cabe destacar también que, al igual que en la mayoría de estudios publicados, las tasas de incidencia son mayores en hombres que en mujeres.

V.1.2. Tasas de incidencia en subgrupos específicos de pacientes

V.1.2.1. Tasas de incidencia por factores de riesgo

Entre los **factores no modificables** asociados a mayores tasas de incidencia, destacan: el **sexo masculino**, con una incidencia casi el doble que el femenino (531 casos versus 392 casos/100.000 personas/año) y la **edad avanzada** (1.006 casos /100.000 personas/año en el grupo de 80 o más años versus 195 casos/100.000 personas/año en el grupo de 60 a 69 años).

Las mayores tasas de incidencia en individuos de sexo masculino ya las hemos comentado en el apartado anterior, tanto en estudios españoles [Díaz-Guzman J et al, 2012]. como europeos. [Heussmann PU et al, 2009]. Una revisión sistemática de estudios de los 5 continentes encuentra una tasa de incidencia de ictus un 33% superior en hombres que en mujeres. [Appelros P et al, 2009].

En cuanto a la edad, es considerada el principal factor de riesgo no modificable para ictus. En general, se observa un incremento pronunciado en las tasas de incidencia de eventos vasculares a medida que aumenta la edad. El Oxford Vascular Study encontró que el 80% de los ictus ocurrieron en mayores de 65 años. [Rothwell PM et al, 2005]. No obstante los últimos informes del GBD sobre la carga que supone la enfermedad a nivel mundial llaman la atención sobre la contribución a la misma de los “adultos jóvenes”, que representaría casi la mitad de la carga total, aunque a expensas sobre todo de ictus hemorrágicos en países en vías de desarrollo. Los autores enfatizan la necesidad de mejorar la prevención primaria [Krishnamurthi RV et al, 2015].

Por lo que respecta a **factores de riesgo modificables**, el que se asocia a una tasa de incidencia cerca de 5 veces superior a la media (1850 /100.000 personas-año) es la **fibrilación auricular**.

Este factor de riesgo está especialmente presente en pacientes de edad avanzada, como los que se incluyeron en este estudio. Ya en una submuestra del estudio Framingham se observó que la presencia de fibrilación auricular se asociaba a un exceso de riesgo (casi 5 veces superior) de ictus. [Wolf PA et al, 1991]. También está ampliamente descrito un aumento de la prevalencia de fibrilación auricular con la edad [Go AS et al, 2014], de tal modo que ambos factores se conjugarían en nuestra población de estudio, haciéndola especialmente vulnerable. Además el subtipo de ictus isquémico que suele causar la fibrilación es el Cardioembólico, con un peor pronóstico que los otros subtipos. [Grau et al, 2001].

Esto explicaría la elevada proporción de este tipo de ictus en nuestro estudio (42,8%), muy superior a la reportada por estudios que incluían individuos más jóvenes. El adecuado manejo de la fibrilación auricular es, por tanto, clave en la prevención y abordaje de los ictus isquémicos.

De hecho, una de las actuales controversias en este campo gira en torno a la represcripción de terapia anticoagulante a pacientes que sufren ictus hemorrágico en el contexto de anticoagulación preventiva por fibrilación auricular. [Kernan WN et al, 2014].

De entre los **factores de riesgo cardiovascular “clásicos”**, el que asoció mayor tasa de incidencia de ictus fue la **diabetes mellitus** (726 por 100.000). Esto se tradujo, en el análisis ajustado, en una hazard ratio de 1,55 (IC 95%:1,23-1,95).

Podemos considerar este incremento de riesgo similar al reportado por otros estudios: el programa CALIBER (CARDiovascular disease research using LInked Bespoke studies and Electronic health Reports) encuentra una HR de 1,72 (IC 95%: 1,52-1,95). [Shah AD et al, 2015].

En un estudio sueco posterior, se observa que el incremento de riesgo depende de la duración de la enfermedad (DM). Este estudio encuentra una HR de 1,48 para DM de menos de 5 años, y llega a ser de 2,30 para DM de más de 20 años de duración; la HR global para DM2 fue de 1,68 (1,49-1,69) [Larsson SC et al; 2018].

La tendencia de muchos estudios recientes que analizan el exceso de riesgo de ictus en pacientes diabéticos es a diferenciar entre sexos, pero los datos publicados son dispares. Un metanálisis que incluyó 64 estudios de cohortes (todo tipo de ictus) concluyó que el riesgo es mayor en mujeres diabéticas (hazard ratio de 2,29 frente a 1,86 en hombres). [Peters SA(2) et al, 2014].

Sin embargo, un estudio en pacientes españoles hospitalizados por ictus isquémico halló un riesgo ligeramente mayor en hombres: Tasa Relativa de Incidencia (TRI)

ajustada de 2,27 frente a 2,15 en mujeres; aunque en este último estudio la Diabetes Mellitus se asoció, de manera independiente, a mayor mortalidad hospitalaria sólo en mujeres. [Muñoz-Rivas V et al, 2015].

El **tabaco** fue, en nuestro estudio, el otro factor que permaneció asociado a un incremento en el riesgo de ictus tras el análisis ajustado, con una HR de 1,65 (IC 95%: 1,15-2,34). Esto concuerda con los hallazgos de estudios previos que informan en los fumadores un riesgo entre 2 y 4 veces más elevado que en los no fumadores. [Shah RS et al, 2010].

Cabe comentar que, en nuestro estudio, no tuvimos en cuenta a los fumadores pasivos e incluimos en el análisis a los ex-fumadores dentro del grupo de los no fumadores.

Otros clásicos factores de riesgo de arteriosclerosis también se asociaron a tasas de incidencia superiores a la global: 552 por 100.000 en el caso de la **hipertensión**; 498 por 100.000 en el caso de la **hipercolesterolemia** y 494 por 100.000 en el caso de la **obesidad**; sólo la hipertensión se asoció a un incremento significativo del riesgo: Hazard ratio cruda de 1,62 (IC 95%:1,30-2,02) en el análisis bivariado, que no se mantuvo en el ajustado.

Pero tanto la hipertensión como la hipercolesterolemia, fueron mucho más prevalentes, en el análisis basal, entre los pacientes con antecedente de ictus (para la HTA esa diferencia fue de 69,6% versus 52,7% y para la dislipemia de 41,9 versus 36,4%).

Ambas condiciones clínicas (la hipertensión y la dislipemia) son factores de riesgo reconocidos de ictus isquémico. [O'Donnell MJ et al, 2011]. El hecho de que en nuestro estudio no se asociaran de manera significativa e independiente a un riesgo aumentado de ictus puede ser debido, en parte, a que la fracción atribuible de riesgo, en el caso del ictus, para estos factores, disminuye con la edad. [Prospective studies collaboration, 1995]. Por otra parte, correlaciones mutuas entre dichos factores y el antecedente tanto de ictus previo como de coronariopatía han podido "difuminar" la asociación.

V.1.2.2. Tasas de incidencia en pacientes con patologías ya establecidas

Si nos fijamos en el **antecedente de enfermedades vasculares previas** ya establecidas vemos cómo también se asocian a tasas de incidencia significativamente superiores: más del doble (1.104 casos/100.000 personas-año) en el caso de la **cardiopatía isquémica** y, en caso de antecedente de **ictus previo**, las tasas fueron más de 8 veces superiores (2.962 casos/100.000 personas-año).

Esto concuerda con el hecho bien establecido de que el antecedente de ictus previo (incluido el AIT), es el principal predictor de riesgo de un nuevo episodio (de ictus isquémico). Una revisión sistemática a partir de 13 estudios que reportan datos de recurrencia acumulada de ictus estimó un riesgo combinado de 3,1% a los 30 días, 11,1% al año, 26,4% a los 5 años y 39,2% a los 10 años. [Mohan KM et al, 2011].

Los autores llaman la atención sobre importantes diferencias entre estudios; por ejemplo, si nos fijamos en la incidencia acumulada al año puede variar desde un 7,1% en South London [Hillen T et al, 2003]. hasta un 16% en Perth (Australia) [Hardie K et al, 2004]. o un 20,6% en Naijing (China) [Xu G et al, 2007], aunque atribuyen en parte estas diferencias a las diversas metodologías utilizadas.

Los autores concluyen, también, que se observa una reducción temporal del riesgo acumulado a 5 años desde un 32% a un 16,2 % a través de los estudios.

Esta revisión incluye un estudio realizado en España, concretamente en el Bajo Aragón, que reporta los siguientes riesgos acumulados: 2,1% el primer mes, 9,5% el primer año y 26% a los 5 años [Modrego PJ et al, 2004].

En cualquier caso, varias publicaciones apuntan que estos índices son mayores en determinados subtipos de ictus (arteriosclerosis de grandes arterias y cardioembólico) y también aumentan con la edad y las comorbilidades.

Según las estadísticas de la AHA correspondientes a 2014, aproximadamente uno de cada cuatro ictus ocurre en personas que han tenido un accidente cerebrovascular previo. [Go AS et al, 2014].

En el presente estudio, los individuos con historia de ictus representan el 4,8% de los miembros de la cohorte y sufrieron el 28,3% de todos los accidentes cerebrovasculares observados durante el seguimiento.

En mayores de 80 años los ictus recurrentes podrían suponer hasta un 30% del total. [Russo T et al, 2011].

En cuanto al antecedente de coronariopatía, la asociación entre enfermedad coronaria e ictus isquémico es bien conocida y, de hecho, la arteriosclerosis es un factor de riesgo común (aunque en el caso del ictus -concretamente en algunos subtipos- su contribución no es tan definitiva).

En nuestro estudio, en el subgrupo de 1.733 pacientes con antecedente de cardiopatía isquémica se dieron 51 ictus; lo que equivale a decir que un 2,94% sufrieron el evento durante el seguimiento.

En un metanálisis que incluyó más de 500.000 pacientes con antecedente de síndrome coronario agudo, el 1,3% sufrió un ictus durante el seguimiento, que ocurrió a los 9 meses de mediana (Rango intercuartílico: 1-12 meses). [Guerra F et al, 2018].

En pacientes con **antecedente de otras patologías**, aunque las incidencias fueron algo superiores (salvo en el caso de la **hepatopatía** -subgrupo poco representado), no se encontró, para las diferencias, significación estadística ni en el análisis bivariante (excepto para nefropatía, demencia e institucionalización) ni en los 2 modelos de análisis multivariante aplicados.

En el caso de la **nefropatía**, aunque mostró un riesgo significativamente aumentado en el análisis no ajustado, éste no se mantuvo en el multivariante. Cabe comentar que en este grupo el número de pacientes era pequeño (658) y no se puede descartar que, con una muestra mayor, se pudiera haber obtenido significación estadística a favor de una mayor tasa de incidencia en este grupo.

De hecho, los resultados de diferentes estudios apuntan en este sentido. Un metaanálisis que incluyó 83 estudios y más de 30.000 ictus encontró una relación lineal e inversa entre la ratio estimada de filtrado glomerular (eGFR) y el riesgo de ictus, con incrementos del 7% en el riesgo por cada 10 mL/min/1.73 m² de descenso en la eGFR.

La misma revisión señala que la albuminúria, como factor independiente, también comportó mayor riesgo: cada 25 mg/mmol de incremento en el cociente albúmina-creatinina se asoció a un aumento del 10% en el riesgo de ictus. [Masson P et al, 2015].

En relación a la escasa representación de este grupo de pacientes en nuestro estudio (suponían un 2,4% de la cohorte), merece la pena mencionar, que, según el estudio EPIRCE [Otero A et al, 2010], la prevalencia de enfermedad renal crónica (estadios 3 y superiores) en España se estima en un 21,4% en personas de 65 y más años.

Por tanto, debemos pensar en un importante infrarregistro. A raíz de la adopción y generalización de los nuevos criterios y clasificación de la Enfermedad Renal Crónica (ERC) en base al eGFR y al cociente albúmina/creatinina (en lugar de las clásicas y poco específicas cifras de creatinina séricas) es posible que se revisen y mejoren los registros en la historia clínica de primaria de esta patología.

En el subgrupo de pacientes con **demencia**, como ya hemos anticipado, se observa también una tasa de incidencia mucho mayor (y claramente significativa) en el análisis bivariado que no se mantiene tras el ajuste.

Esto podría ser explicado por el hecho de que en este grupo de pacientes (al igual que en el de **institucionalizados**, que tienen un comportamiento similar en el análisis) se concentran los pacientes con mayor edad y mayor número de comorbilidades/factores de riesgo.

Por otra parte, algunos estudios señalan que sólo las demencias de tipo vascular (no las degenerativas tipo Alzheimer) conllevan un riesgo aumentado de ictus. [Imfeld P et al, 2013].

En suma

En nuestro estudio se asocian de manera significativa e independiente (en los análisis multivariantes) a un riesgo aumentado de ictus: el antecedente de ictus previo (HR:5,08), la fibrilación auricular (HR: 2,96), el antecedente de enfermedad coronaria (HR: 1,65), el tabaquismo activo (HR:1,64), la diabetes mellitus (HR: 1,55) y la edad (HR. 1,06). En el análisis crudo aparecen también la hipertensión, la demencia, la institucionalización y la nefropatía.

V.1.3. Incidencia de los distintos tipos etiopatogénicos de ictus isquémico

Respecto al subtipo de ictus, clasificado en un 86,6% de los casos en nuestro estudio (297/343), llama la atención que la mayoría (42,8%) se catalogó como de origen cardioembólico, aunque esto se debe probablemente a que éste es el mecanismo más frecuente en esta franja de edad [Grau AJ et al, 2001]. frente al aterotrombótico, que es el más prevalente en estudios que consideran población adulta en general [Díaz-Guzmán J et al, 2012]. o únicamente población “joven”. [Balci K. et al, 2011].

No obstante, un reciente metanálisis (de alcance mundial) sugiere que en individuos de raza blanca el mecanismo cardioembólico sería ya el predominante (28%) y con tendencia a aumentar, frente a la arteriosclerosis de grandes arterias que predomina (33%) y tiende a aumentar en asiáticos. [Ornello R et al, 2018].

Es posible que muchos de los casos clasificados como indeterminados o criptogenéticos correspondan a infartos lacunares, ya que en otros estudios sobre incidencia de ictus en personas mayores éstos suponen alrededor de un 20% del total [Feigin VL(3) et al, 2003; Díaz-Guzmán et al, 2012], y en nuestro estudio sólo alcanzan el 2%. En este sentido vale la pena comentar que cada vez se le está dando más importancia a la determinación del subtipo (mecanismo fisiopatológico) del ictus tanto de cara al manejo terapéutico inicial como al pronóstico. Aún así, más del 20% de los ictus isquémicos se etiquetan como “de causa indeterminada”.

Es conocido que el mecanismo cardioembólico es el predominante en individuos mayores (como ya hemos mencionado) y también conlleva un peor pronóstico: mayor extensión del infarto, alta mortalidad intrahospitalaria (6-27%), mayor grado de discapacidad y notable índice de recurrencia (1-10%) [Arboix A(2) et al, 2010].

V.1.4. Estancia hospitalaria media y letalidad

La estancia hospitalaria media (11,6+/-10,4 días) fue mayor a la que informan otros estudios españoles llevados a cabo en la misma época, aunque reportan medianas en lugar de medias: mediana de entre 7 y 9 días (rango intercuartílico -IQR- entre 8 y 10) en un estudio que incluyó más de 400.000 altas por ictus isquémico en toda España [Muñoz-Rivas N et al, 2015]. y de 8 días (rango entre 5 y 17) en otro estudio madrileño con una muestra menor. [Serrano-Villar S et al, 2013].

En nuestro estudio, la estancia media fue mayor en los grupos etarios más jóvenes (14+/-13,6 días en el grupo de 60 a 69 años frente a los 10,4+/-6,9 en los mayores de 80), al contrario de lo que sucedió en el de Serrano-Villar, en que la estancia mediana fue de 8 días (IQR entre 5 y 15) en los menores de 85 años y de 12 días (IQR entre 6 y 24) en los de 85 o más años.

También, en nuestro estudio a diferencia de en el suyo, la estancia fue mayor en hombres que en mujeres (12+/-10,7 días frente a 11,1+/-10,1 días)

La tasa de letalidad global a los 30 días fue de 13,1%, algo mayor que la que reporta Serrano-Villar (11%) o las halladas en el estudio Iberictus (11,5%) aunque ambos estudios se refieren a mortalidad durante el ingreso, que en nuestro estudio fue del 9,9%. En cuanto a sexos, aunque la mortalidad fue mayor en mujeres (14,5% frente a 11,8% en hombres), esta diferencia no resultó significativa; el estudio de Muñoz-Rivas, que habla también de mortalidad intrahospitalaria, encuentra diferencias similares entre mortalidad masculina (9-11%) y femenina (13-14%).

Una revisión sistemática de estudios de los 5 continentes, que analiza diferencias en la epidemiología de ictus en función del sexo, encuentra que en la mayoría de ellos la mortalidad a los 28-30 días es mayor en las mujeres aunque las tasas no están ajustadas por posibles confusores. Atribuyen estos resultados a la mayor edad de las mujeres en el momento de padecer el evento y a un mayor porcentaje del subtipo cardioembólico (con peor pronóstico) en las mujeres. [Appelros et al, 2009].

La letalidad aumentó de manera significativa con la edad, siendo de 7,1% en el grupo de 70 a 69 años, de 8,1% en el de 70 a 79 y del 21% en el grupo de edad igual o superior a 80 años. El estudio de Serrano-Villar et al sobre ictus en pacientes muy ancianos (≥ 85 años) encuentra una mortalidad intrahospitalaria del 27% en dicho grupo, frente a un 6% en los menores de 85 o al 11-12% de mortalidad intrahospitalaria global. Sin embargo, en su análisis la edad no aparece como uno de los factores que se asocian de manera independiente a mortalidad.

V.1.5. Fortalezas y limitaciones

La principal fortaleza de este estudio radica en su diseño, con base poblacional, y en la rigurosidad a la hora de validar los casos identificados (mediante la revisión de informes de alta e historias clínicas por parte de 2 miembros del equipo investigador), antes de incluirlos en el registro.

El hecho de incluir en la definición de ictus un criterio objetivo, como es la prueba de neuroimagen, garantiza que se reportan únicamente casos confirmados pero, por otra parte, podría suponer una cierta infraestimación en las cifras de incidencia. A dicha infraestimación podría contribuir también el hecho de no haber contabilizado como incidentes aquellos casos que no llegaron al hospital, aunque dadas las características de nuestro sistema sanitario (gran accesibilidad y gratuidad de la atención) cabe pensar que estos posibles casos serían mínimos e incluirían básicamente a aquellos pacientes que fallecieron en su domicilio sin llegar a ser atendidos en el ámbito hospitalario.

Esto significa que las tasas de letalidad también podrían estar ligeramente subestimadas.

Otra importante fortaleza de nuestro estudio es que fue capaz de estimar la incidencia y tasas de mortalidad de ictus isquémico tanto entre personas sanas como entre aquéllas con condiciones específicas: factores de riesgo y antecedentes patológicos, incluyendo el de accidente cerebrovascular previo.

Muchos estudios epidemiológicos reportan únicamente datos de primer episodio de ictus, de acuerdo con los criterios de calidad de Malmgren y Sudlow [Malmgren R et al, 1987; Sudlow CLM et al, 1996]. para estudios poblacionales “ideales”.

Sin embargo, en este trabajo nos pareció especialmente relevante incluir episodios sucesivos, ya que en estos estratos etarios la prevalencia de pacientes con antecedente de ictus es notable y contribuyen en buena medida a la “carga por enfermedad” que supone el ictus a nivel poblacional.

De hecho, como ya hemos comentado en apartados previos, de acuerdo con las publicaciones [Go AS et al, 2014], uno de cada 4 ictus ocurre en pacientes con antecedente previo de enfermedad cerebrovascular. En nuestro estudio los pacientes con historia de ictus suponían un 4,8% de los miembros de la cohorte y sufrieron el 28,3% del total de eventos cerebrovasculares observados durante el período de seguimiento.

Este hecho ha podido dificultar, por otra parte, la comparabilidad de nuestros datos con los procedentes de otros estudios. También el hecho de incluir únicamente población de 60 o más años afecta a la comparabilidad y puede suponer una limitación.

Como otras posibles limitaciones cabe mencionar que el estudio no recogió datos acerca de la gravedad de los episodios ni sobre el grado de discapacidad de los pacientes tanto previa como posterior al evento.

Tampoco ajustamos las tasas de incidencia ni por el grado de control de los factores de riesgo ni por los posibles tratamientos farmacológicos.

Por último, el tamaño de algunos de los subgrupos estudiados era demasiado pequeño para obtener diferencias significativas en las tasas de incidencia respecto a la general.

No es descartable un infrarregistro de pacientes con nefropatía o con consumo excesivo de alcohol por dificultades en la codificación de estas patologías a nivel de la historia clínica electrónica de atención primaria.

V.1.6. Futuras líneas de investigación

Pronto llevaremos 10 años siguiendo a la cohorte CAPAMIS. Es una buena oportunidad para volver a calcular los índices epidemiológicos que hemos comentado en este trabajo: tasas de incidencia de ictus, globales y en subgrupos específicos de pacientes e índices de letalidad. El largo período de seguimiento nos permitirá calcular también los tiempos de supervivencia y las causas de mortalidad a largo plazo. La comparación de datos de los últimos años respecto a los iniciales contribuirá a estimar la posible repercusión del “código ictus” que, si bien ya estaba implantado al inicio del estudio, su activación en ese momento era mínima. De hecho, desestimamos incluir la variable dicotómica activación código ictus (sí/no) o bien tratamiento fibrinolítico (sí/no) por el escaso número de casos. Hay que tener en cuenta que, aún cuando la activación del código ictus se ha generalizado en la actualidad, sólo un 60% de las casos activados acaban confirmándose como ictus isquémicos y, de estos, menos del 50% son tributarios de tratamiento específico; el 18% aproximadamente son derivados a un hospital terciario para tratamiento endovascular y el 28-30% reciben fibrinólisis primaria o de rescate. En números absolutos, para nuestro hospital de referencia, se reportaron 318 trombolisis entre 2009 y 2016 (56 correspondían a 2016) [Moreno A et al, 2017; póster]. En los 2 últimos años esta cifra parece haberse estabilizado en torno a 50 trombolisis anuales.

El papel de la primaria es clave no sólo para la activación precoz del código ictus sino también para la educación de la población general en el reconocimiento de los síntomas. Y, por supuesto, en los distintos niveles de prevención. Otra de las oportunidades que nos ofrecerá esta ampliación del período de seguimiento será valorar en qué medida las “calculadoras” de riesgo actualmente disponibles (Framingham, Regicor, SCORE...), más enfocadas por otra parte a la enfermedad cardiovascular, son adecuadas para nuestra población.

V. 2. Valoración del tercer artículo

Del tercer artículo cabe destacar, como principal hallazgo, que la PPV23 no mostró efectividad en la prevención de ictus isquémico (tanto primer episodio como recurrente), ni en mortalidad por ictus ni en mortalidad general (por todas las causas). La vacunación antigripal, por el contrario, sí se asoció, de manera significativa, a una reducción en el riesgo de mortalidad por ictus y por todas las causas.

Estos resultados coinciden esencialmente con los reportados por un estudio que utilizó una gran base de datos de Gran Bretaña [Siriwardena AN et al, 2014]; sus autores concluyen que la vacuna antineumocócica no se asoció a una disminución del riesgo de ictus o Accidente Isquémico Transitorio (AIT) mientras que la vacuna antigripal sí se asoció a un 24% de reducción de ictus (Odds Ratio –OR- ajustado: 0,76; Intervalo de confianza –IC- 95% : 0,72 – 0,80), aunque no de AIT.

Cabe mencionar, sin embargo, que en un metaanálisis de estudios de cohortes [Vlacholopoulos CV et al, 2015]. sí encontraron un efecto protector de la vacuna antineumocócica tanto frente a ictus (Riesgo Relativo –RR-: 0,86; IC 95%: 0,75-0,99) como frente a infarto de miocardio pero sólo en ancianos; el efecto protector fue mayor en los individuos de mayor riesgo y decreció con el tiempo (tras vacunación).

VI. CONCLUSIONES

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

Tras 3 años de seguimiento, nuestros datos muestran una tasa de incidencia de ictus isquémico en población general de 60 o más años del área del Tarragonés que puede calificarse como intermedia (453 casos por 100.000 personas/año).

El índice de letalidad a los 30 días fue de 13,1%, similar al reportado por otros estudios.

El índice de letalidad fue mucho mayor en los grupos de más edad: 21% en el grupo de 80 o más años frente a 8,1% en el grupo de 70 a 79 años o 7,1% en el grupo de 60 a 69 años.

La incidencia de ictus isquémico fue más de 8 veces superior en aquellos individuos con antecedente de ictus o Accidente Isquémico Transitorio (AIT) previos (2.962 casos por 100.000 personas/año) que en aquéllos sin dicho antecedente (340/100.000 personas/año).

La incidencia de ictus isquémico fue mayor en hombres (531 casos por 100.000 personas/año) que en mujeres (392 casos por 100.000 personas/año), aunque esta diferencia no resultó significativa tras el análisis ajustado.

La incidencia de ictus isquémico aumenta con la edad, pasando de 195 casos por 100.000 personas/año, en el grupo de 60 a 69 años a 1.006 casos por 100.000 personas/año en el grupo de 80 o más años.

Centrándonos en grupos específicos de pacientes, las mayores tasas de incidencia se dieron en aquellos con fibrilación auricular (1.850 casos por 100.000 personas/año), con historia previa de enfermedad coronaria (1.104 casos por 100.000 personas/año), institucionalizados (1.014 casos por 100.000 personas/año) o con diagnóstico de demencia (1.004 casos por 100.000 personas/año).

En el análisis crudo (bivariado) muchos factores se asociaron, de manera significativa, a un mayor riesgo de ictus isquémico: la edad, el sexo masculino, la institucionalización, el antecedente tanto de cardiopatía isquémica como de ictus, la fibrilación auricular, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la demencia y la nefropatía.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS

Tras el análisis ajustado (multivariante) se asociaron de manera significativa e independiente a mayor riesgo de ictus isquémico los siguientes factores (de mayor a menor incremento del riesgo): ictus previo (Hazard ratio: 5,8); fibrilación auricular (Hazard Ratio: 2,96); cardiopatía isquémica (Hazard ratio: 1,65); tabaquismo activo (Hazard ratio: 1,64); diabetes mellitus (Hazard ratio: 1,55) y edad (Hazard ratio: 1,06).

El subtipo etiopatogénico de ictus fue determinado en el 86,6% de los casos (297) aunque 96 (32,2%) se etiquetaron como de causa indeterminada.

El mecanismo patogénico más común fue el cardioembólico, en 42,8% (127 casos), seguido de la arteriosclerosis de grandes arterias en 21,5% (64 casos)

De acuerdo con nuestros datos, la vacuna antineumocócica PPV23 no es efectiva en prevención, ni primaria ni secundaria, de ictus en población de 60 o más años.

La vacunación antineumocócica con PPV23 no se asoció a menor mortalidad ni por ictus ni por cualquier causa.

La vacunación dual (antineumocócica y antigripal) tampoco demostró efectividad en prevención (primaria o secundaria) de ictus.

La vacunación antigripal sí se asoció, de manera significativa, a menor riesgo de mortalidad por ictus y por todas las causas en población de 60 o más años.

VII. BIBLIOGRAFÍA

**EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS**

Abadal LT, Puig T, Balaguer-Vintro I. Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 15-20.

Adams HP(1) Jr, Davis PH, Leira EC, Chang KC, Bendixen BH, Clarke WR, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*. 1999;53:126-131.

Adams HP(2) Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41.

Almdal T, Scharling H, Jensen JS, Vestergaard H. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med*. 2004;164:1422-1426.

Alzamora MT, Sorribes M, Heras A, Vila N, Vicheto M, Fores R; ISISCOG Study Group. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study. *BMC Neurol* 2008; 8: 5.

Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, Goldstein LB, Hennerici, Rudolph AM; The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2006; 355:549-559.

Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86.

Appelros P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke* 2009;40:1082-90.

Arboix A (1), Díaz J, Pérez-Sempere A, Álvarez Sabín J. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En: Díez Tejedor E, editor. Guía para el diagnóstico y el tratamiento del ictus. Barcelona: Prous Science; 2006. p. 1-23

Arboix A (2), Alió J. Cardioembolic stroke: Clinical features, specific cardiac disorders and prognosis. *Curr Cardiol Rev* 2010;6:150-61.

Asplund K, Karvanen J, Giampaoli S, Jousilahti P, Niemelä M, Broda G, et al; MORGAM Project. Relative risks for stroke by age, sex, and population based on follow-up of 18 European populations in the MORGAM Project. *Stroke*. 2009;40:2319-2326.

Balci K, Utku U, Asil T, Celik Y. Ischemic stroke in young adults: risk factors, subtypes, and prognosis. *Neurologist*. 2011;17(1):16-20.

Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, et al; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2017;135(10):e146.

Bonita R, Duncan J, Truelsen T, Jackson RT, Beaglehole R. Passive smoking as well as active smoking increases the risk of acute stroke. *Tob Control*. 1999;8:156-160.

Brea A, Laclaustra M, Martorell E, Pedragosa A. Epidemiology of cerebrovascular disease in Spain. *Clin Investig Arterioscler*. 2013;25(5):211-7.

Caicoya M, Rodriguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blazquez B. Incidencia del accidente cerebrovascular en Asturias: 1990-91. *Rev Neurol* 1996; 24: 806-11.

Clua-Espuny JL (1), Ripolles-Vicente R, Forcadell-Arenas T, Gil-Guillen VF, Queralt-Tomas ML, González-Henares MA; Ebrictus Group. Sex Differences in Long-Term Survival after a First Stroke with Intravenous Thrombolysis: Ebrictus Study. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5(3):95-102.

Clua-Espuny JL (2), Lechuga-Duran I, Bosch-Princep R, Roso-Llorach A, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Prevalence of undiagnosed atrial fibrillation and of that not being treated with anticoagulant drugs: the AFABE study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013; 66(7):545-52.

Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet*. 1990;335(8693):827-38.

Correia M, Silva MR, Matos I, Magalhães R, Lopes JC, Ferro JM, et al. Prospective community-based study of stroke in Northern Portugal: incidence and case fatality in rural and urban populations. *Stroke*. 2004;35:2048–2053.

Cox AM, McKevitt C, Rudd AG, Wolfe CD. Socioeconomic status and stroke. *Lancet Neurol*. 2006;5(2):181-88.

Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362:1575-1585.

Chandratheva A, Mehta Z, Geraghty OC, Marquardt L, Rothwell PM. Population-based study of risk and predictors of stroke in the first few hours after a TIA. *Neurology* 2009;72:1941-1947.

Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Neurology*. 2005;65:1193-7.

de Jong G, van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality. A follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(3):262-8.

Dhamoon MS, Sciacca RR, Rundek T, Sacco RL, Elkind MS. Recurrent stroke and cardiac risks after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study. *Neurology*. 2006;66:641-646.

Diaz-Guzman J, Egido JA, Gabriel-Sanchez R, Barbera-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernandez-Perez C; IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 272-81.

Di Carlo A, Launer LJ, Bretler MBB, Fratiglioni L, Lobo A, Martínez-Lage J, et al. Frequency of stroke in Europe: A collaborative study of population based cohorts. *Neurology* 2000; 54 (Suppl 5): S28-S33.

Dinesh Shah A, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of a wide range of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet*. 2015;385(Suppl 1):S86

Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, et al. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get With The Guidelines–Stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6:262-269.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arós F; PREDIMED study investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet. *N Engl J Med* 2013; 368:1279-1290.

Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387:957-967.

Feigin VL (1), Mensah GA, Norrving B, Murray CJ, Roth GA; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Atlas of the Global Burden of Stroke (1990-2013): The GBD 2013 Study. *Neuroepidemiology* 2015;45(3):230-6.

Feigin VL (2), Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245-54.

Feigin VL (3), Lawes CMM, Bennett DA, Anderson CS. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century. *Lancet Neurol* 2003; 2: 43-53.

Félix-Redondo FJ, Grau M, Baena-Díez JM, Décano IR, de León AC, Guembe MJ, et al. Prevalence of obesity and associated cardiovascular risk: the DARIOS study. *BMC Public Health*. 2013;13:542.

Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (II). Recommendations according to aetiological sub-type. *Neurologia*. 2014; 29:168-183.

Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001;285:2864-2870.

Gallofre M, Abilleira S, Tresserras R, de la Puente ML. The stroke programme of Catalonia. *Med Clin* 2009;133:589-93.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:399-410.

Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel DW, Mitchell PJ, Demchuk AM, et al; HERMES Collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387:1723-1731.

Grau AJ, Weimar C, Bugge F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001;32:2559-66.

Guerra F, Scappini L, Maolo A, Campo G, Pavasini R, Shkoza M, et al. CHA2DS2-VASc risk factors as predictors of stroke after acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2018;7(3):264-274.

Gutiérrez-Fisac JL, Suárez M, Neira M, Regidor E. Tendencia de los principales factores de riesgo de enfermedades crónicas. España, 2001-2011/12. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.

Hankey GJ, Spiesser J, Hakimi Z, Bego G, Carita P, Gabriel S. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke. *Neurology*. 2007;68(19):1583-7.

Harbison J, Hossain O, Jenkinson D, Davis J, Louw SJ, Ford GA. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke*;34:71-6.

Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004;35:731-735.

Hart RG, Pearce LA, Halperin JL, Hylek EM, Albers GW, Anderson DC, et al; Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation. *Neurology*. 2007;69:546-554.

He K, Song Y, Daviglius ML, Liu K, Van Horn L, Dyer AR, et al. Fish consumption and incidence of stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Stroke*. 2004;35:1538-42.

Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C; European Registers of Stroke (EROS) Investigators. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40: 1557-63.

Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke* 2003;34:1457-1463.

Hosmer DW, Lemeshow S. Applied survival analysis. Regression modeling of time to event data. New York: John Wiley & Sons, 1999;159-80.

Hung IF, Leung AY, Chu DW, Leung D, Cheung T, Chan CK, et al. Prevention of acute myocardial infarction and stroke among elderly persons by dual pneumococcal and influenza vaccination: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2010;51:1007-1016.

Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2007;30(7):1730-35.

January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Jr et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(21):e1-76.

Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Rosner B, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women. *JAMA*. 1993;269(2):232-6.

Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:2160-2236.

Koudstaal PJ et al; European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet*. 1993;342:1255-62.

Krishnamurthi RV, Moran AE, Feigin VL, Barker-Collo S, Norrving B, Mensah GA, et al; GBD 2013 Stroke Panel Experts Group. Stroke Prevalence, Mortality and Disability-Adjusted Life Years in Adults Aged 20-64 Years in 1990-2013: Data from the Global Burden of Disease 2013 Study. *Neuroepidemiology*. 2015;45(3):190-202.

Kunst A, Amiri M, and Janssen F. The decline in stroke mortality: exploration of future trends in 7 Western European countries. *Stroke*, 2011;42(8): 2126-30.

Larsson SC, Wallin A, Håkansson N, Stackelberg O, Bäck M, Wolk A. Type 1 and type 2 diabetes mellitus and incidence of seven cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2018;262:66-70.

Lecouturier J, Rodgers H, Murtagh MJ, White M, Ford GA, Thomson RG. Systematic review of mass media interventions designed to improve public recognition of stroke symptoms, emergency response and early treatment. *BMC Public Health* 2010;10:784.

Lee CD, Folsom AR, Blair SN. Physical activity and stroke risk: a meta-analysis. *Stroke*. 2003;34:2475-81.

Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, et al; on behalf of the Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke*. 2016;47:2373-2379.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.

Lin CB, Peterson ED, Smith EE, Saver JL, Liang L, Xian Y, et al. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5:514-522.

Lip GY, Nieuwlatt R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJ. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*. 2010;137:263-272.

Lobos-Bejarano F, Brotons-Cuixart. Factores de riesgo cardiovascular y atención primaria: evaluación e intervención. *Aten Primaria*. 2011;43(12):668-677.

Lopez-Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Incidencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995; 23: 1074-80.

Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004;62:569-573.

MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*. 1990;335(8692):765-774.

Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987;2:1196-200.

Martí-Vilalta JL, Martí-Fàbregas J. Nomenclatura de las enfermedades vasculares cerebrales. En: Martí-Vilalta JL, editor. *Enfermedades vasculares cerebrales*. 2ª ed. Barcelona: Prous Science; 2004. p. 31-42.

Martínez-Vila E, Murie Fernández M, Pagola I, Irimi P. Enfermedades cerebrovasculares. *Medicine*. 2011;10(72):4871-81.

Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(7):1162-9.

Matler JR and The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke. *N Engl J Med*. 1995;333:1581-1587.

Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausen A, Brainin M, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem *Diabetes Care*. 2006;29:792-797.

Medrano MJ, Boix R, Cerrato E, Ramirez M. Incidencia y prevalencia de cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular en España: revisión sistemática de la literatura. *Rev Esp Salud Publica* 2006; 80: 5-15.

Modrego PJ, Mainar R, Turull L. Recurrence and survival after first-ever stroke in the area of Bajo Aragón, Spain A prospective cohort study *J Neurol Sci*. 2004;224:49-55.

Mohan KM, Wolfe CD, Rudd AG, Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Grieve AP. Risk and cumulative risk of stroke recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2011; 42:1489-1494 .

Mora S, Cook N, Buring JE, Ricker PM, Lee IM. Physical activity and reduced risk of cardiovascular events: potential mediating mechanisms. *Circulation* 2007;116:2110-18.

Moreno A, Ribas D, Galvez J, Pugnet G, Guzmán JA, Soltoianu D. Trombòlisi en el codi ictus, podem millorar? [Pòster]. En el XXV Congrés català d'urgències i emergències. Reus, 27 -28 d'abril 2017.

Morgenstern LB, Smith MA, Lisabeth LD, Risser JM, Uchino K, Garcia N, et al. Excess stroke in Mexican Americans compared with non-Hispanic Whites: the Brain Attack Surveillance in Corpus Christi Project. *Am J Epidemiol.* 2004;160(4):376.

Muñoz-Rivas N, Méndez-Bailón M, Hernández-Barrera V, de Miguel-Yanes JM, Jiménez-García R, Esteban-Hernández J, et al. Time Trends in Ischemic Stroke among Type 2 Diabetic and Non-Diabetic Patients: Analysis of the Spanish National Hospital Discharge Data (2003-2012). *PLoS One.* 2015;10(12):e0145535.

Musolino R, La Spina P, Serra S, Postorino P, Calabro S, Savica R, et al. First-ever stroke incidence and 30-day fatality in the Sicilian Aeolian archipelago, Italy. *Stroke.* 2005;36:2738-41.

Myint PK, Sinha S, Luben RN, Bingham SA, Wareham NJ, Khaw KT. Risk factors for first-ever stroke in the EPIC-Norfolk prospective population-based study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15:663-669.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P; INTERSTROKE Investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010;376:112-123.

Ornello R, Degan D, Tiseo C, Di Carmine C, Perciballi L, Pistoia F, et al. Distribution and Temporal Trends From 1993 to 2015 of Ischemic Stroke Subtypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2018;49(4):814-819.

Organización Mundial de la Salud (OMS). Recomendaciones mundiales sobre actividad física para la salud. OMS, Ginebra, 2010.

Otero A, De Francisco A, Gayoso P, García F, en representación del grupo del estudio EPIRCE. Prevalencia de la enfermedad renal crónica en España: resultados del estudio EPIRCE. *Nefrología* 2010;30:78-86.

Peters SA (1), Huxley RR, Woodward M. Smoking as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 81 cohorts, including 3,980,359 individuals and 42,401 strokes. *Stroke* 2013;44(10):2821-8.

Peters SA (2), Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973-80.

Philp I, Brainin M, Walker M, Ward A, Gillard P, Shields A, et al; Global Stroke Community Advisory Panel. Development of a Post stroke Checklist to standardize follow-up care for stroke survivors. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013;22(7):173-180.

Pohjasvaara T, Vataja R, Leppävuori A, Kaste M, Erkinjuntti T. Cognitive functions and depression as predictors of poor outcome 15 months after stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14(3-4):228-33.

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001;358:1033-41.

Prospective studies collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13,000 strokes in 450,000 people in 45 prospective cohorts *Lancet*. 1995;346:1647-53.

Prvu Bettger JA, Stineman MG. Effectiveness of multidisciplinary rehabilitation services in postacute care: state-of-the-science. A review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(11):1526-34.

Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethcott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;373:1765-1772.

Rothwell PM, Coull AJ, Silver LE, Fairhead JF, Giles MF, Lovelock CE, et al; Oxford Vascular Study. Population-based study of event-rate, incidence, case fatality, and mortality for all acute vascular events in all arterial territories (Oxford Vascular Study). *Lancet*. 2005;366(9499):1773-83.

Russo T, Felzani G, Marini C. Stroke in the very old: a systematic review of studies on incidence, outcome, and resource use. *J Aging Res* 2011; 2011: 108785.

Sacco RL, Adams R, Albers G, Alberts MJ, Benavente O, Furie K, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/ American Stroke Association Council on Stroke: cosponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006;37:577-617.

Saposnik G, Kapral MK, Liu Y, Hall R, O'Donnell M, Raptis S, et al; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network, Stroke Outcomes Research Canada (SORCan) Working Group. IScore: a risk score to predict death early after hospitalization for an acute ischemic stroke. *Circulation*. 2011;123(7):739-49.

Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E; Emerging Risk Factors Collaboration Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative metaanalysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375:2215-2222.

Saver JL, Goyal M, van der Lugt A, Menon BK, Majoie CB, Dippel DW, et al; HERMES Collaborators. Time to treatment with endovascular thrombectomy and outcomes from ischemic stroke: a meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1279-1288.

Serrano-Villar S, Fresco G, Ruiz-Artacho P, Bravo A, Valencia C, Fuentes-Ferrer M, et al. El ictus en pacientes muy ancianos: mitos y realidades. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 53-8.

Siriwardena AN, Asghar Z, Coupland CC. Influenza and pneumococcal vaccination and risk of stroke or transient ischaemic attack-matched case control study. *Vaccine*. 2014;32:1354-61.

Schneider AT, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Miller R, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence rates among blacks and whites. *Stroke*. 2004;35(7):1552-6.

Seshadri S, Wolf PA, Beiser A, Vasan RS, Wilson PW, Kase CS, et al. Elevated midlife blood pressure increases stroke risk in elderly persons: the Framingham Study. *Arch Intern Med*. 2001;161(19):2343-50.

Shah RS, Cole JW. Smoking and stroke: the more you smoke the more you stroke. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010;8:917-32.

Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.

Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004;351:2611-2618.

Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhäger WH, et al; The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet*. 1997;350(9080):757-764.

Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: meta-analysis of prospective studies. *BMJ*. 2009;339:b4567.

Sudlow CLM, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what make studies comparable? *Stroke* 1996;27:550-8.

Tseng HF, Slezak JM, Quinn VP, Sy LS, Van den Eeden SK, Jacobsen SJ. Pneumococcal vaccination and risk of acute myocardial infarction and stroke in men. *JAMA* 2010;303:1699-1706.

Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Aznaouridis KA, Pietri PG, Stefanadis CI. Association between pneumococcal vaccination and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22:1185-99.

Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, Walker M. Smoking cessation and the risk of stroke in middle-aged men. *JAMA*. 1995;274(2):155-60.

Wardlaw JM (1), Brazzelli M, Miranda H, Chappell F, McNamee P, Scotland G, et al. An assessment of the cost-effectiveness of magnetic resonance, including diffusion-weighted imaging, in patients with transient ischaemic attack and minor stroke: a systematic review, meta-analysis and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2014;18(27):1-368.

Wardlaw JM (2), Murray V, Berge E, del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014:CD000213.

Weimar C, König IR, Kraywinkel K, Ziegler A, Diener HC; German Stroke Study Collaboration. Age and National Institutes of Health Stroke Scale Score within 6 hours after onset are accurate predictors of outcome after cerebral ischemia: development and external validation of prognostic models. *Stroke*. 2004;35(1):158-62.

White H, Boden-Albala B, Wang C, Elkind MS, Rundek T, Wright CB, et al. Ischemic stroke subtype incidence among whites, blacks, and Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Circulation*. 2005;111(10):1327-31.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR ISQUÉMICA EN MAYORES DE 60 AÑOS
DEL ÁREA DE TARRAGONA: DATOS DEL ESTUDIO CAPAMIS

Wolf PA (1), D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality: the Framingham Study. *Stroke* 1992;23:1551-5.

Wolf PA (2), D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-9.

Wolf PA (3), Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for Stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991;22:983-98.

Xu G, Liu X, Wu W, Zhang R, Yin Q. Recurrence after ischemic stroke in chinese patients: impact of uncontrolled modifiable risk factors. *Cerebrovasc Dis* 2007;23:117-120.

Yaghi S, Elkind MS. Lipids and Cerebrovascular Disease: Research and Practice *Stroke*. 2015;46(11):3322-8.

Zhang Y, Chapman AM, Plested M, Jackson D, Purroy F. The incidence, prevalence, and mortality of stroke in France, Germany, Italy, Spain, the UK, and the US: a literature review. *Stroke Res Treat* 2012;2012:436125.

VIII. ANEXOS

VIII.1. Anexo 1. Otras publicaciones y comunicaciones científicas relacionadas con el estudio

Vila-Córcoles A, Hospital-Guardiola I, Ochoa-Gondar O, de Diego C, Salsench E,, Raga X, et al. Rationale and design of the CAPAMIS study: effectiveness of pneumococcal vaccination against community-acquired pneumonia, acute myocardial infarction and stroke. BMC Public Health 2010;10:25.

Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, de Diego C, Satué E; EPIVAC Study Group. Ineffectiveness of pneumococcal vaccination in cardiovascular prevention: the CAPAMIS study. JAMA Intern Med. 2013;173(20):1918-20.. Erratum in: JAMA Intern Med. 2013 Nov 25;173(21):2014.

Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Rodríguez-Blanco T, Gutiérrez-Pérez A, Vila-Rovira A, Gómez F, Raga X, de Diego C, Satué E, Salsench E; EPIVAC Study Group. Clinical effectiveness of pneumococcal vaccination against acute myocardial infarction and stroke in people over 60 years: the CAPAMIS study, one-year follow-up. BMC Public Health. 2012 ;12:222.

Ochoa-Gondar O, Vila-Córcoles A, Rodríguez-Blanco T, de Diego-Cabanes C, Hospital-Guardiola I, Jarrod-Pamies M; EPIVAC Research Group. Evaluating the clinical effectiveness of pneumococcal vaccination in preventing myocardial infarction: The CAPAMIS study, three-year follow-up. Vaccine. 2014 ;32(2):252-7.

Forcadell MJ, Vila-Córcoles A, de Diego C, Ochoa-Gondar O, Satué E. Incidence and mortality of myocardial infarction among Catalanian older adults with and without underlying risk conditions: The CAPAMIS study. Eur J Prev Cardiol. 2018;2047487318788396. doi: 10.1177/2047487318788396. [Epub ahead of print].

Comunicaciones a Congresos

Satué Gracia EM, Vila Córcoles A, Ochoa Gondar O, Cabré Vila J J, Forcadell Peris M J, Villavicencio Luján, Giovanni. Factores de riesgo y primer episodio de Ictus en ancianos. 37 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Familiar Y Comunitaria (semFYC), Madrid 2017.

Satué EM, González B, Cabré J J, Forcadell M J, de Diego C, Salvador AM. Diferencias en la prevalencia de factores de riesgo en pacientes con ictus isquémico en función del sexo. 38 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Familiar Y Comunitaria (semFYC), Madrid 2018.

Forcadell M J, de Diego C, Cabré J J, Satué EM, Ochoa O, González B. Factores de riesgo de infarto agudo de miocardio en mayores de 60 años. 38 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Familiar Y Comunitaria (semFYC), Madrid 2018.

VIII.2. Anexo 2. Becas y proyectos financiados relacionados

Satué Gracia EM. Epidemiologia de la malaltia cerebrovascular isquèmica en majors de 60 anys de l'àrea de Tarragona. (codi d'expedient 7Z17/013). Premiado con la 17a Beca ICS per a la capacitació en investigació i realització del doctorat a l'Atenció Primària de l'IDIAP Jordi Gol i l'Institut Català de la Salut

Vila Córcoles A, Hospital-Guardiola I, Ochoa-Gondar O, Salsench E, Vilanova A, de Diego C, Ochoa Gondar O. Evaluación de la efectividad de la vacuna antineumocócica 23-valente para prevenir neumonía y eventos vasculares agudos en la población mayor de 60 años. Proyecto financiado con beca del fondo de investigaciones Sanitarias (FIS) del Instituto Carlos III del Ministerio de Sanidad (expediente: PI09/0043)

