

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Fisiología



**TESIS DOCTORAL**  
**Estudio de la incidencia y mortalidad de la enfermedad**  
**cerebrovascular en el anciano: estudio epidemiológico poblacional en**  
**la cohorte NEDICES**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Antonio Martínez Salio**

Directores

**Jaime Díaz Guzmán**  
**Félix Bermejo Pareja**

**Madrid, 2017**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA

**ESTUDIO DE LA INCIDENCIA Y  
MORTALIDAD DE LA ENFERMEDAD  
CEREBROVASCULAR EN EL ANCIANO.  
Estudio epidemiológico poblacional en la cohorte  
NEDICES**

**TESIS DOCTORAL**

**Antonio Martínez Salio**

Directores:

Prof. Jaime Díaz Guzmán

Prof. Félix Bermejo Pareja

Madrid, 2015

*A mis padres*

## **AGRADECIMIENTOS**

*A todos mis compañeros del Servicio de Neurología del Hospital Universitario “12 de Octubre”, a los que lo crearon y me guiaron, jubilados o fallecidos, a los que me acompañaron en la residencia, a los que comparten la actividad diaria, a mis residentes, gracias a ellos he podido ser neurólogo .*

*A mis directores de Tesis, los Dres. Félix Bermejo Pareja y Jaime Díaz Guzmán. El Profesor Bermejo es el creador y el alma del estudio NEDICES, al que me incorporé siendo residente, viajando por los pueblos de Ávila para valorar pacientes y merced al cual ha sido posible esta Tesis. Al Dr. Jaime Díaz Guzmán, que fue mi primer adjunto, luego coordinador y finalmente amigo, el que me introdujo el interés por la enfermedad cerebrovascular y que con su tesis y guía ha permitido el estudio que se presenta.*

*A los Dres. Alberto Villarejo y Jesús Hernández Gallego, sin cuyo aliento y ayuda no hubiera culminado esta tarea.*

*A Rocío Trincado y al Dr. Julián Benito León, que me proporcionaron gran parte de los datos y el análisis estadístico de esta tesis.*

*A Alicia y a Roberto, que han sabido entender las horas pasadas frente al ordenador, sin poder jugar con ellos.*

*A Irene, por su paciencia, apoyo y comprensión, por entender este oficio sin final, y el robo de tiempo y de sobrecarga, que han permitido escribir esta tesis.*

*A mis padres, que son mi ejemplo y de los que soy obra.*

*En Madrid, a 31 de Julio de 2015.*

# **ÍNDICE GENERAL**

I. INTRODUCCIÓN.....	12
1. PERSPECTIVA GENERAL.....	13
2. CONCEPTO DE ICTUS.....	14
2.1 Concepto de accidente cerebrovascular agudo o ictus.....	14
2.2 Diagnóstico de ictus.....	16
2.3 Diagnóstico del ictus en el anciano.....	18
2.4 Problemas del diagnóstico en estudios epidemiológicos.....	19
3. ENVEJECIMIENTO.....	20
3.1 Concepto de envejecimiento.....	20
3.2 El envejecimiento demográfico en España.....	21
3.3 Envejecimiento e ictus.....	24
4. JUSTIFICACIÓN DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.....	25
4.1 La necesidad de estudios epidemiológicos.....	25
4.1.1 Generalidades.....	26
4.1.2 El conocimiento sanitario de las enfermedades neurológicas crónicas.....	26
4.2 Estudios poblacionales y neuroepidemiológicos en el anciano.....	27
4.2.1 Generalidades.....	27
4.2.2 Estudios transversales o de prevalencia.....	28
4.2.3 Estudios longitudinales o de cohorte.....	29
4.2.4 Dificultades de los estudios poblacionales neuroepidemiológicos.....	30
4.3 Estudios poblacionales en el ictus.....	31
4.3.1 Interés de los estudios poblacionales en el ictus.....	31
4.3.2 Estudios poblacionales en el mundo.....	32
4.3.3 Estudios poblacionales en España.....	34
5. PREVALENCIA.....	36
5.1 Interés y limitaciones de la determinación de la prevalencia.....	36
5.2 Estudios de prevalencia en el mundo.....	36

5.3 Estudios de prevalencia en España.....	37
	<b><u>Pág.</u></b>
6. INCIDENCIA.....	38
6.1 Criterios de calidad metodológica en los estudios sobre incidencia de ictus.....	38
6.2 Estudios de incidencia en el mundo.....	39
6.3 Estudios de incidencia en España.....	40
7. FACTORES DE RIESGO.....	41
7.1 Factores de riesgo en las enfermedades cerebrovasculares.....	42
7.2 Impacto poblacional de los factores de riesgo en enfermedades cerebrovasculares.....	43
7.3 Factores de riesgo en el anciano.....	44
8. MORTALIDAD.....	45
8.1 Medidas de mortalidad.....	45
8.2 Mortalidad a largo plazo.....	46
8.3 Factores de riesgo de la mortalidad a largo plazo.....	47
8.4 Causas de muerte.....	48
II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	49
1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....	50
2. OBJETIVOS.....	51
2.1 Objetivos primarios.....	51
2.2 Objetivos secundarios.....	51
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	52
1. METODOLOGÍA GENERAL.DISEÑO DEL ESTUDIO.....	53
1.1 Tipo de estudio. Estudio poblacional longitudinal basado en censo. Estudio puerta a puerta.....	53
1.2 Estudio en dos fases.....	55
1.3 Primer corte. Estudio de prevalencia de enfermedades neurológicas.....	56

1.3.1 Prevalencia puntual.....	56
	<b><u>Pág.</u></b>
1.3.2 Cuestionarios y recogida de información.....	56
1.3.3 Detalles de la realización de las dos fases del estudio.....	57
1.4 Segundo corte. Estudio de incidencia de enfermedades neuroológicas.....	58
1.4.1 Tasa de incidencia.....	58
1.4.2 Cuestionario y recogida de información.....	59
1.4.3 Detalles de la realización de las dos fases del estudio.....	59
1.5 Aspectos éticos.....	60
1.6 Ayudas recibidas por el estudio NEDICES.....	61
1.7 Miembros del estudio NEDICES.....	61
2. POBLACIÓN Y SUJETOS DEL ESTUDIO. MUESTRA.....	62
2.1 Selección de áreas geográficas y de sus poblaciones.....	62
2.2 Justificación de la elección de las áreas y tamaño poblacional.....	65
2.3 Condiciones de elegibilidad.....	66
3. ESTUDIO DE PERSONAS CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.....	67
3.1 Fase I. Instrumentos de cribado.....	67
3.2 Fase II. Diagnóstico clínico.....	68
3.3 Criterios diagnósticos. Definición de casos.....	69
3.4 Otras variables de estudio.....	70
4. TERCER CORTE. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA MORTALIDAD Y SUS CAUSAS.....	71
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	72
5.1 Incidencia.....	72
5.2 Mortalidad.....	73
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>75</b>
1. PREVALENCIA.....	77
1.1 Diagrama de flujo.....	77
1.2 Datos demográficos de los sujetos de estudio.....	79

1.3 Prevalencia de ictus.....	81
	<b><u>Pág.</u></b>
1.4 Prevalencia por edad y sexo. Distribución por zonas.....	81
1.5 Otros datos.....	84
1.6 Factores de riesgo.....	85
2. INCIDENCIA.....	86
2.1 Diagrama de flujo.....	86
2.2 Datos demográficos de los sujetos de estudio.....	89
2.3 Incidencia de ictus.....	90
2.4 Incidencia por edad y sexo. Distribución por zonas.....	91
2.5 Otros datos.....	94
2.6 Factores de riesgo.....	94
3. MORTALIDAD Y CAUSAS DE MUERTE EN LOS ICTUS PREVALENTES.....	96
3.1 Prevalencia de ictus. Descripción de los ictus prevalentes.....	96
3.2 Mortalidad.....	98
3.2.1 Mortalidad general de la cohorte.....	98
3.2.2 Mortalidad de los pacientes con ictus.....	102
3.3 Riesgo de muerte asociado a ictus y factores de riesgo.....	103
3.3.1 Riesgo de muerte asociado a ictus.....	103
3.3.2 Factores que condicionan el riesgo de muerte en personas con ictus.....	105
3.4 Tiempo de supervivencia.....	106
3.5 Causas de muerte.....	111
4. MORTALIDAD Y CAUSAS DE MUERTE EN LOS ICTUS INCIDENTES.....	112
4.1 Incidencia de ictus. Descripción de los ictus incidentes.....	112
4.2 Mortalidad de los pacientes con ictus.....	114
4.3 Riesgo de muerte asociado a ictus y factores de riesgo.....	115
4.3.1 Riesgo de muerte asociado a ictus.....	115
4.3.2 Factores que condicionan el riesgo de muerte en personas con ictus.....	116
4.4 Tiempo de supervivencia.....	117

4.5 Causas de muerte.....	122
	<b><u>Pág.</u></b>
<b>V. DISCUSIÓN.....</b>	<b>123</b>
1. ASPECTOS METODOLÓGICOS.....	124
1.1 Representatividad de la cohorte NEDICES.....	124
1.2 Limitaciones y fortalezas del estudio.....	125
2. PREVALENCIA.....	127
2.1 Principales resultados.....	127
2.2 Comparación con la literatura.....	128
3. INCIDENCIA.....	129
3.1 Principales resultados.....	129
3.2 Comparación con la literatura.....	130
4. MORTALIDAD.....	132
4.1 Descripción de la cohorte inicial y su mortalidad.....	133
4.1.1 Descripción de la cohorte: los ictus prevalentes e incidentes.....	133
4.1.2 Mortalidad general de la cohorte.....	133
4.2 Mortalidad de los pacientes con ictus. Riesgo de muerte asociado al ictus.....	134
4.2.1 Mortalidad de los pacientes con ictus.....	134
4.2.2 Riesgo de muerte asociado al ictus.....	135
4.2.3 Comparación con la literatura.....	135
4.3 Factores que condicionan el riesgo de muerte en personas con ictus.....	137
4.3.1 Factores de riesgo en la cohorte NEDICES.....	137
4.3.2 Comparación con la literatura.....	138
4.4 Tiempo de supervivencia.....	140
4.4.1 Resultados de la cohorte NEDICES.....	140
4.4.2 Comparación con la literatura.....	141
4.5 Causas de muerte.....	141
4.5.1 Causas de muerte en la cohorte.....	141
4.5.2 Comparación con la literatura.....	142

	<b><u>Pág.</u></b>
5. CONCLUSIONES.....	144
 VI.BIBLIOGRAFÍA.....	 147
1. ARTÍCULOS DERIVADOS DE ESTA TESIS.....	147
2. OTROS ARTÍCULOS DEL ESTUDIO NEDICES.....	149
3. ARTÍCULOS NOMBRADOS EN LA TESIS.....	152
 VII. RESUMEN / ABSTRACT.....	 179
Abstract.....	180
Resumen.....	183

INDICE DE TABLAS Y

FIGURAS

## ÍNDICE DE FIGURAS

**Pág.**

### I. INTRODUCCIÓN

Figura 3.1. Evolución de la esperanza de vida al nacer en España.....	22
Figura 3.2. Pirámide de población 2023.....	23
Figura 3.3 Pirámide de población 2049.....	23
Figura 3.4. Incidencia de ictus según la edad en varios estudios epidemiológicos.....	24

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

Figura 2.1 Localización geográfica de las tres poblaciones seleccionadas en el estudio NEDICES.....	64
--	----

### IV. RESULTADOS.

Figura 1.1 Diagrama de flujo (primer corte estudio NEDICES).....	78
Figura 1.2 Datos demográficos. Corte basal.....	80
Figura 1.3. Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular. Tasas crudas por 100 habitantes.....	83
Figura 2.1. Diagrama de flujo del segundo corte.....	88
Figura 2.2 Incidencia de enfermedad cerebrovascular. Tasa por 1000 personas-año. ....	93
Figura 3.1. Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos que han sufrido un ictus y los que no.....	107
Figura 3.2. Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos varones que han sufrido un ictus y los que no. ....	108
Figura 3.3 Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos mujeres que han sufrido un ictus y los que no.....	109
Figura 4.1. Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos que han sufrido un ictus y los que no.....	118
Figura 4.2. Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos varones que han sufrido un ictus y los que no. ....	119

**I. INTRODUCCIÓN**

Tabla 2.1 Tipos de ictus según el mecanismo fisiopatogénico.....	15
Tabla 7.1: Factores de riesgo de las enfermedades cerebrovasculares.....	42

**IV. RESULTADOS.**

Tabla 1.1 Población cribada en el estudio NEDICES por edad, sexo y área (estudio basal, 1994).....	79
Tabla 1.2 Población del corte basal en el estudio NEDICES (tres áreas) clasificada según su tipo de evaluación en el estudio (primer corte).....	80
Tabla 1.3. Prevalencia por 100 habitantes, por edad y sexo, a 1 de Mayo de 1994.....	82
Tabla 1.4. Efecto de las variables demográficas y comorbilidades en el riesgo de enfermedad cerebrovascular (modelo de regresión logística).....	85
Tabla 2.1. Número de pacientes y tasa de incidencia anual por 1000 personas-año (IC 95%) de enfermedad cerebrovascular por grupos de edad y sexo.....	92
Tabla 2.2 Comparación de las características demográficas basales y clínicas de los sujetos con enfermedad cerebrovascular incidente respecto a los controles.....	94
Tabla 2.3. Efecto de las variables demográficas y las comorbilidades en el riesgo de enfermedad cerebrovascular (modelo de los riesgos proporcionales o regresión de Cox).....	95
Tabla 2.4. Relación entre el número de factores de riesgo <sup>a</sup> y la enfermedad cerebrovascular incidente ajustados por edad y nivel educativo.....	96
Tabla 3.1. Descripción de los ictus prevalentes.....	97
Tabla 3.2. Defunciones y tasas ajustadas de mortalidad según factores sociales y estilos de vida.....	99
Tabla 3.3 Mortalidad según estado de salud.....	101
Tabla 3.4. Mortalidad en ictus prevalentes.....	102
Tabla 3.5. Mortalidad cruda. Distribución por sexo y grupos de edad.....	103
Tabla 3.6. Modelo de Cox de mortalidad en toda la muestra. Riesgo de muerte para los pacientes con ictus respecto al resto de participantes ajustado por la edad, sexo y comorbilidad en toda la muestra.....	104

Tabla 3.7. Modelo de Cox. Riesgo de muerte para los pacientes con ictus respecto al resto de participantes, según el sexo y ajustado por la edad y comorbilidad en toda la muestra.....	104
Tabla 3.8. Modelo de Cox de mortalidad en sujetos con ictus prevalentes. Factores de riesgo de muerte en sujetos con ictus.....	105
Tabla 3.9 Modelo de Cox de mortalidad en sujetos sin ictus prevalente. Factores de riesgo de muerte en sujetos sin ictus.....	106
Tabla 3.10 Mortalidad año a año, comparando ictus / no ictus.....	110
Tabla 3.11. Causas de muerte en personas con y sin ictus.....	111
Tabla 4.1. Descripción de los ictus incidentes.....	113
Tabla 4.2. Mortalidad en ictus incidentes.....	114
Tabla 4.3. Mortalidad cruda. Distribución por sexo y grupos de edad.....	114
Tabla 4.4 Modelo de Cox de mortalidad en toda la muestra. Riesgo de muerte para los pacientes con ictus respecto al resto de participantes ajustado por la edad, sexo y comorbilidad en toda la muestra.....	115
Tabla 4.5. Modelo de Cox. Riesgo de muerte para los pacientes con ictus respecto al resto de participantes, según el sexo y ajustado por la edad y comorbilidad en toda la muestra.....	116
Tabla 4.6. Modelo de Cox de mortalidad en sujetos con ictus incidentes. Factores de riesgo de muerte en sujetos con ictus.....	117
Tabla 4.7. Modelo de Cox de mortalidad en sujetos sin ictus incidente. Factores de riesgo de muerte en sujetos sin ictus.....	117
Tabla 4.8. Mortalidad año a año, comparando ictus / no ictus desde fecha de incidencia a muerte a 13 años.....	121
Tabla 4.9 Causas de muerte en personas con y sin ictus.....	122

## V. DISCUSIÓN.

Tabla 3.1 Tabla comparativa estudios españoles de incidencia en ancianos.....	131
---	-----

## INTRODUCCIÓN.

## 1. PERSPECTIVA GENERAL.

El accidente cerebrovascular (o ictus) es una entidad terrible. Es una de las enfermedades más frecuentes y devastadoras que hay en todo el mundo, el problema de salud pública más importante al que se dedica la Neurología, y el motivo más frecuente de hospitalización neurológica.

Los ictus son la segunda causa de muerte en todo el mundo, tras la enfermedad cardiaca, según los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), originando el 8,6 % de la mortalidad global (WHO, 2011). Si se toman todas las enfermedades neoplásicas como grupo, sería la tercera causa (Di Carlo, 2009). En España, según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) son la primera causa de muerte en la mujer y la tercera en los varones (INE, 2012). Además son la primera causa de discapacidad permanente en adultos, reducen la calidad de vida de aquellos que sobreviven, y así, ocupan el segundo lugar en cuanto a la carga de enfermedad en Europa, estimada en años de vida perdidos ajustados a discapacidad (Mathers et al, 2000). Haber sufrido un ictus aumenta el riesgo de sufrir un nuevo ictus, cardiopatía isquémica o desarrollar demencia, depresión o dolor crónico (Warlow, 2003).

La alta mortalidad y sobre todo sus secuelas, que hacen que la mitad de los pacientes que han sufrido un ictus no puedan volver a ser independientes y requieran asistencia a largo plazo (Sturm et al, 2004), causan un enorme coste económico. En una revisión de ocho países desarrollados, el 0,27% del producto interior bruto se gastaba en los pacientes con ictus, representando el 3% del coste sanitario total (Evers et al, 2004). Y es en el anciano, por el aumento del riesgo de sufrir un ictus con la edad y el progresivo envejecimiento de la población, donde este grupo de enfermedades es más importante, originando junto a las enfermedades neurológicas degenerativas (enfermedades de Parkinson y Alzheimer) la mitad de las discapacidades en esta franja de edad (Bermejo Pareja y Tolosa, 1992). Dado que la edad es el principal factor de riesgo no modificable para todos los tipos de ictus, se calcula que más del 75% de los ictus ocurren en sujetos mayores de 65 años (Feigin et al, 2003).

Este es el ánimo principal que conduce este trabajo de investigación, el estudio de la epidemiología del ictus en el anciano, conocer la magnitud del problema en nuestro medio, la prevalencia, la incidencia, los factores de riesgo y la mortalidad de los sujetos estudiados.

## 2. CONCEPTO DE ICTUS.

### 2.1 Concepto de accidente cerebrovascular o ictus.

Según la definición de la OMS, el accidente cerebrovascular o ictus, es una *disfunción neurológica focal (o a veces global) de inicio súbito, que dura más de 24 horas (o acaba con la vida del paciente) de presumible origen vascular* (WHO, 1968). El término ictus, proveniente del latín (golpe) y equivalente al inglés (stroke) es el que se prefiere actualmente en vez de apoplejía, accidente cerebrovascular agudo o ACVA, implicando brusquedad y gravedad, englobando sin pretensiones etiológicas cualquier déficit, sin que haya mediado traumatismo, de naturaleza vascular, ya sea isquémica o hemorrágica. Por ese motivo se utilizará de modo preferente en esta Tesis. Desde un punto de vista operativo, en este estudio se utilizó como criterio de clasificación el usado en el proyecto MONICA de la OMS, que define 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 causa aparente distinta a su origen cerebrovascular* (Asplund et al, 1988).

Según la naturaleza de la lesión encefálica, se distinguen dos grandes tipos de ictus: isquémicos y hemorrágicos; estos últimos, divididos en hemorragia cerebral intraparenquimatosa y subaracnoidea. Dentro de la clasificación fisiopatogénica, se distinguen diversos subtipos según el mecanismo causante de la enfermedad (tabla 2.1)

Tabla 2.1 Tipos de ictus según el mecanismo fisiopatogénico

---

Afectación arterial.

Isquemia

Isquemia focal

Accidente isquémico transitorio.

Infarto cerebral establecido.

Aterotrombótico.

Cardioembólico.

Lacunar o de pequeño vaso.

De causa inhabitual.

De origen indeterminado.

Isquemia global

Hemorragia

Parenquimatosa

Subaracnoidea

Afectación venosa

Trombosis venosas.

---

(adaptado de Arboix et al, 1998).

En la clasificación de la OMS se excluyen los casos de: hematoma epidural, hematoma subdural, síntomas causados por un traumatismo y envenenamientos. La OMS matiza que los casos de “empeoramiento neurológico o déficit global” a los que se refiere en la definición de ictus son aquellos pacientes que sufren hemorragias subaracnoideas, o pacientes en coma profundo producido por un ictus isquémico o una hemorragia cerebral intraparenquimatosa, pero excluyendo causas sistémicas de coma de origen vascular, como son: shock, síncope o la encefalopatía hipertensiva (WHO, 2006).

Se denomina infarto cerebral establecido a aquel en el que la isquemia cerebral es lo suficientemente prolongada en el tiempo como para producir un área de necrosis tisular, considerando así al que permanece con clínica estable más de 24 horas en territorio carotídeo y 72 horas en vertebrobasilar. Un ictus recurrente se define como un nuevo evento vascular que ocurre más de tres semanas después del primer ictus. Un ictus isquémico es el que se produce por una oclusión súbita de las arterias que irrigan el cerebro, debido a un trombo que se forma: directamente en el sitio de la oclusión (trombótico) o en otra parte del sistema cardiovascular y sigue el torrente sanguíneo hasta que obstruye las arterias del cerebro (embólico). Se denomina hemorragia intracerebral a la hemorragia producida por la ruptura de una de las arterias cerebrales

en el parénquima cerebral. Una hemorragia subaracnoidea es la hemorragia arterial en el espacio que hay entre dos de las membranas meníngeas, la piamadre y la aracnoides.

Se denomina accidente isquémico transitorio (AIT) a una pérdida de la función cerebral focal o de la visión monocular, brusca y no progresiva, causada por una isquemia del parénquima cerebral o retiniano, que dura menos de 24 horas, con recuperación completa del episodio. La definición de la OMS sólo exige el desarrollo de un déficit neurológico focal (o en ocasiones global) de inicio súbito, de duración menor de 24 horas, y de presunto origen vascular. Esta definición ha sido criticada por varios motivos: la mayoría de estos cuadros duran entre 5 y 15 minutos, cuando duran más de una hora suelen causar pequeños infartos, tiene connotaciones erróneas de benignidad, con frecuencia coexisten con lesiones cerebrales establecidas en los estudios de neuroimagen, y por último, se requieren aplicar unos criterios operativos de tiempo más cortos para iniciar tratamientos agudos. Por todo ello, el TIA Working Group redefine al accidente isquémico transitorio como un *episodio de disfunción neurológica causada por una isquemia cerebral, espinal o retiniana, con síntomas clínicos que habitualmente duran menos de una hora, sin evidencia de infarto agudo asociado en la neuroimagen* (Alberts et al, 2002). Sin embargo, esta nueva definición no ha sido recomendada en las guías internacionales hasta tiempos muy recientes (Easton et al, 2009), no se utilizó al planificar el estudio de esta tesis ni se recomienda en la OMS para la realización de estudios epidemiológicos poblacionales, por lo que en este trabajo usaremos la definición clásica para permitir una discusión de los resultados y la comparación con otros estudios epidemiológicos.

## **2.2 Diagnóstico de ictus.**

Según la OMS el diagnóstico del ictus es clínico y no requiere de pruebas complementarias radiológicas. Se basa en una anamnesis y exploración, siendo lo más característico un inicio brusco, ausencia de progresión y sintomatología correspondiente a un territorio vascular, destacando la paresia facial, pérdida de fuerza en un hemicuerpo y trastorno del lenguaje. La definición, realizada para objetivos clínicos y epidemiológicos no ha cambiado en los últimos 40 años, y evita el uso de la neuroimagen, porque dicha tecnología no es accesible en muchas partes del mundo

donde el ictus es un problema creciente. Las pruebas de neuroimagen son de apoyo y pueden confirmar el diagnóstico. Se considera de elección la resonancia magnética cerebral con secuencia de difusión para el diagnóstico del infarto cerebral establecido. Para la diferenciación entre ictus isquémico, hemorragia intracerebral y subaracnoidea se requiere una prueba de imagen, y en ocasiones, para la última, una punción lumbar. Dicha tecnología también es necesaria para el estudio de los distintos subtipos de ictus (Warlow 1998).

Esta definición en la estrategia de la OMS tiene el inconveniente de que pueden confundirse con un ictus otros trastornos neurológicos que causan déficits focales de inicio súbito. Hasta un 13% de los pacientes que inicialmente son diagnosticados como ictus por un especialista sufren otro tipo de patología (Norris y Hachinski, 1982). Destacan entre estos cuadros las crisis epilépticas y los estados postcríticos, cuadros confusionales y síncope, encefalopatías tóxicas metabólicas como la hipoglucemia, lesiones intracraneales expansivas, migraña o trastornos conversivos, pero se pueden incluir también lesiones del sistema nervioso periférico, vértigo, demencia e incluso patología articular (Nor y Ford, 2007).

Descartar estos imitadores ha cobrado mayor importancia en los últimos años, con las terapias de reperfusión aguda, y así se recoge de un 19 a 31 % de sobrediagnóstico de ictus en las principales series internacionales (Hand et al, 2006; Hemmen et al, 2008). En el registro del Hospital Universitario “12 de Octubre” al implantarse el código ictus fue del 33 % (Sierra et al, 2009). Estos errores de diagnóstico son mayores si el diagnóstico inicial es realizado por un médico no neurólogo (Ferro et al, 1998), si es un accidente isquémico transitorio (Ferro et al, 1996) o si el diagnóstico lo hace un personal paramédico (Khotari et al, 1995). Pero incluso, en unidades de ictus, con neurólogos especialistas en patología cerebrovascular, según un metaanálisis de la literatura, reciben tratamiento trombolítico un 4 % de los pacientes (Castaño et al, 2014), proporción que se mantiene en el estudio realizado por nuestro equipo (Díaz Guzmán et al, 2014), aunque la probabilidad de hemorragia intracraneal, el efecto adverso más peligroso de dichos tratamientos, es muy bajo en estos pacientes con cuadros que imitan al ictus (Guillan et al, 2012).

### **2.3 Diagnóstico del ictus en el anciano.**

Los ancianos son los pacientes en los que con más frecuencia se cometen errores diagnósticos, normalmente por exceso. Esto ocurre por la mayor dificultad en la anamnesis, la presencia de síntomas menos específicos en la presentación del cuadro (confusión, incontinencia, trastorno de la marcha), la existencia de pluripatología que origina déficits previos (patologías articulares que dificultan la exploración de la debilidad, pérdida sensorial de visión, audición o vestíbulo que causan déficits sensoriales, cardiopatías o broncopatías cuya reagudización magnifica una focalidad previa), el uso de fármacos, muchos de los cuales pueden causar una intoxicación o efectos cognitivos, la existencia de focalidad neurológica por ictus previos, la alta prevalencia de deterioro cognitivo subclínico o en forma de demencia que se exagera con patologías sistémicas y la propia fragilidad del sujeto anciano. Estos errores aumentan todavía más cuando se trata de accidentes isquémicos transitorios (Rancurel, 2005).

Los síntomas más frecuentes que causan un sobrediagnóstico de ictus en el anciano son el mareo y el vértigo, la inestabilidad, los trastornos de la marcha, las caídas y los cuadros confusionales. En principio, la presencia aislada de un vértigo, una pérdida de equilibrio, acúfenos, amnesia, drop attacks, disartria, disfagia, diplopía, síntomas sensitivos parcelares, escotomas centelleantes, sensación de mareo, debilidad generalizada, visión borrosa con disminución del nivel de conciencia, confusión, incontinencia urinaria o anal o una pérdida de conciencia no deben ser diagnosticados como ictus (Landi, 1992). Un ejemplo es el vértigo, que en un paciente anciano, con factores de riesgo vascular y con lesiones en la neuroimagen puede llevar a un sobrediagnóstico de ictus, aunque si se produce de modo aislado y transitorio, sin otros síntomas o signos de territorio vertebrobasilar, sólo un 0,7% son de causa cerebrovascular (Kerber et al, 2006).

En el extremo contrario están los pacientes ancianos en los que por la inespecificidad de la clínica no se diagnostica un ictus, sufriendo este cuadro. Esto ocurre cuando predomina un deterioro del nivel de conciencia, una agnosia visual o una negligencia, un cuadro confusional agudo, una afasia no detectada, déficits visuales o alteraciones

del comportamiento (Yew y Cheng, 2009). Es importante evitar estas pérdidas, ya que se ha demostrado que estos pacientes, infrarrepresentados en los ensayos clínicos se pueden beneficiar de antiagregación, anticoagulación si hay patología cardioembólica (incluso más que sujetos más jóvenes), terapia trombolítica, tratamiento antihipertensivo o estatinas (Chen et al, 2010).

#### **2.4 Problemas del diagnóstico en estudios epidemiológicos.**

La posibilidad de diagnosticar erróneamente como ictus pacientes que no lo han sufrido, es mayor todavía en los estudios epidemiológicos retrospectivos, sobre todo en el caso de ancianos. El acceso a una historia clínica, el tiempo de evolución (ya que es distinto el diagnóstico del ictus agudo en urgencia para terapia fibrinolítica que el de un estudio) y sobre todo el grado de experiencia del clínico, mejoran el diagnóstico. En este último aspecto, se ha publicado que la fiabilidad diagnóstica (verdaderos positivos más verdaderos negativos) en los neurólogos era del 89 %, en los residentes, de un 77%, y en los médicos de urgencias o personal no sanitario, era de tan sólo un 38%. A la hora de descartar el diagnóstico de ictus, los porcentajes fueron de 76 %, 32 % y 22 % respectivamente (Norris y Hachinski, 1982). Sin embargo, el entrenamiento y la formación mejoran estos porcentajes, y así se ha demostrado que en el ámbito extrahospitalario, incluso entre personal paramédico, el uso de diversos instrumentos diagnósticos sencillos, iguala las cifras de sensibilidad a la de neurólogos formados (Kothari et al, 1999; Bray et al, 2005; Nor et al, 2005). Así, con el uso de una escala, la LAPSS (Los Angeles Prehospital Stroke Screen) se logra una sensibilidad del 91%, especificidad del 97%, valor predictivo positivo del 97% y negativo del 98% (Kidwell et al, 2000). De ahí que la formación del personal participante y la comprobación de su concordancia en el diagnóstico, se haya de tener en cuenta en cualquier estudio epidemiológico, como en este caso se detallará en Material y Métodos, para estimar la validez del mismo.

En todo estudio epidemiológico se debe considerar la validez externa, esto es, si sus resultados son aplicables o extrapolables a poblaciones de similares características, para lo cual hay que tener en cuenta el diseño del estudio y el tamaño muestral, así como la duración del mismo. Por otra parte, la validez interna, amenazada por una serie de

sesgos, se ha de considerar en el estudio. Así se han de estudiar sesgos de selección, como el sesgo de incidencia-prevalencia de Neyman, en el que en el caso del ictus se dejan de valorar episodios breves y fatales además de los casos leves o silentes. Otro sesgo de selección es el sesgo de no respuesta para el que se ha insistido de diversas maneras en la búsqueda de casos. Entre los sesgos de medición, el más importante en un estudio epidemiológico es el sesgo de memoria, sobre todo para medidas retrospectivas, en las que se puede olvidar la exposición a un determinado factor de riesgo en un momento de la vida (de Irala et al, 2005). Todas las respuestas en torno al diseño del estudio se explicarán más adelante y han sido publicadas (Morales et al, 2004; Bermejo Pareja et al, 2008; Bermejo Pareja et al, 2001).

### 3. ENVEJECIMIENTO.

#### **3.1 Concepto de envejecimiento.**

Uno de los mayores logros de la civilización es el aumento de la esperanza de vida, incremento que se debe inicialmente a un descenso de la mortalidad perinatal e infantil, y desde mediados del siglo pasado, a un aumento de la duración de la vida; no sólo los ancianos viven más años, sino que son el grupo poblacional que presenta un mayor crecimiento (Raleigh, 1999). El incremento de la esperanza de vida se debe a la mejora en la calidad de vida y fundamentalmente a los avances en la sanidad que se han producido en las últimas décadas. Los individuos están alcanzando edades que eran impensables en épocas anteriores, y ha aumentado significativamente el número de personas octogenarias. La consecuencia de este alargamiento en la esperanza de vida junto, en algunos países, a la baja tasa de natalidad, es un crecimiento acelerado en el porcentaje de personas mayores, y por ello, un aumento del envejecimiento de la población.

La causa del envejecimiento es la transición demográfica por la cual, en una población concreta, tasas altas de mortalidad y natalidad se transforman en ambos casos en tasas bajas, lo que conduce a dicho envejecimiento poblacional. Los principales efectos de la transición demográfica sobre una población son: un incremento inicial de su tamaño, posterior estabilización, y modificación de su estructura por edad y sexo. Contribuyen a este cambio: la disminución de la mortalidad infantil, el descenso progresivo de la

natalidad, el retraso en la mortalidad y el aumento de la esperanza de vida (Raleigh, 1999). A su vez, el envejecimiento poblacional origina cambios del patrón de enfermedad, que se denomina transición epidemiológica, que consiste en el reemplazo de las enfermedades infecciosas, agudas, de origen exógeno y transmisibles, por enfermedades asociadas a la edad, crónicas, de origen endógeno, degenerativas, no transmisibles (Olshansky, 1986). Esta transición demográfica ha tenido lugar en Europa en los dos últimos siglos, está teniendo lugar en Asia y América, y todavía no ha alcanzado África.

Se considera que una población está envejecida cuando los mayores de 65 años superan el 10% de la población total. A comienzos de este siglo, en Estados Unidos este porcentaje era del 12,6%, en Australia del 11,9% y en Europa del 14,7%. En los países desarrollados, el segmento de la población que crece más rápido es el de los mayores de 65 años, y particularmente los octogenarios y nonagenarios (fenómeno de envejecimiento del envejecimiento) y son este grupo, de mayores de 85 años, los que crecen más que cualquier otro grupo (Naciones Unidas). Dentro de la Unión Europea, Alemania, Francia, Reino Unido, Italia y España son los países con una cifra más alta de personas mayores, como corresponde también a los países más poblados. Alemania, Italia, Grecia y Suecia son los países más envejecidos en cifras relativas. España ocupa una posición intermedia pero, como veremos, con un gran crecimiento. El índice de envejecimiento (el porcentaje de población mayor de 64 años respecto a los menores de 16) ha pasado del 36 por ciento en el año 1975, al 82 por ciento en 1995, hasta alcanzar un 108 por ciento en 2012. Esto ocurre porque, al igual que otros países desarrollados, los mayores de 65 años con el grupo de edad que más está aumentando (INE, 2012).

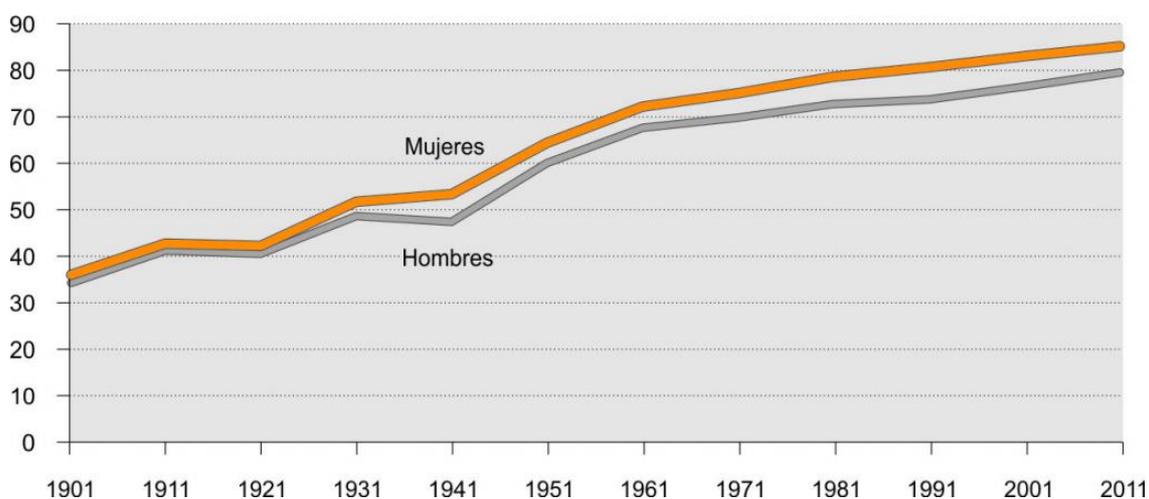
### **3.2 El envejecimiento demográfico en España.**

Los datos actuales en España muestran que a 1 de Noviembre 2011 había 8.116.347 personas mayores (65 y más años), el 17,3% sobre el total de la población (46.815.916), según los Censos de Población y Viviendas 2011 (INE). De ellos, aproximadamente un 25% son octogenarias, representan el 5,2% de toda la población. El sexo predominante en la vejez es el femenino. Hay un 34% más de mujeres que de varones. Nacen más varones que mujeres y este exceso se mantiene durante muchos años. Ahora se alcanza

el equilibrio hacia los 50 años. En las primeras décadas del s. XX, la edad en que mujeres excedían ya en número a los varones era los 14 años.

Los nacidos en España tienen una esperanza de vida de 82,4 años, la segunda más alta de la Unión Europea tras Italia (82,7) y por delante de otros países como Francia (82,2), Reino Unido (81,1) o Alemania (80,8), según la última edición del informe 'Panorama de la Salud 2013' de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE). De los países de la OCDE solo es superada por Suiza (82,8), Japón (82,7) e Italia (82,7). Por sexos, se observa como las mujeres españolas suelen vivir seis años más que los hombres, 85,4 frente a 79,4 años, mientras que la diferencia media de los países desarrollados es de 5,5 años. El aumento de la esperanza de vida desde inicios del siglo pasado se puede observar en la gráfica 3.1.

Figura 3.1. Evolución de la esperanza de vida al nacer en España.



En una proyección realizada a 10 años, se muestra el progresivo envejecimiento al que se enfrenta nuestra estructura demográfica, que se observa de forma evidente en la evolución de la pirámide poblacional de España resultante (gráfico 3.2). La población que más se incrementa es la de la mitad superior de la pirámide de población, así dentro de 10 años residirían en España 9,7 millones de personas mayores de 64 años. El grupo de edad de mayores de 64 años se duplicaría en tamaño y pasaría a constituir el 31,9% de la población total de España. En el año 2023 un total de 23.428 personas superarían los 100 años, casi el doble de los centenarios actuales (CSIC, 2013). En este sentido y según las proyecciones realizadas por el INE, en el año 2050 las personas mayores de 65 años estarán por encima del 30% de la población (con casi 13 millones) y los

octogenarios llegarán a ser más de 4 millones, lo que supondría más del 30% del total de la población mayor (gráfico 3.3).

Figura 3.2. Pirámide de población 2023.

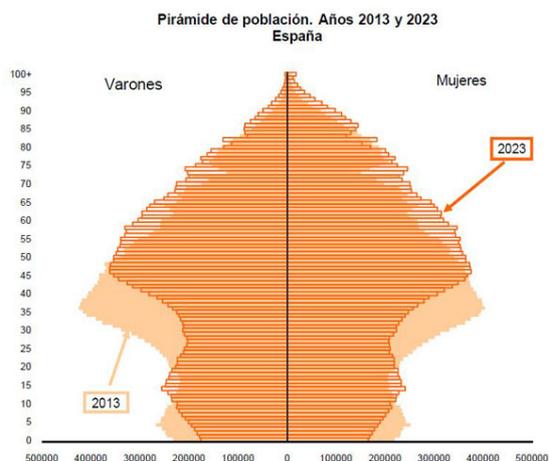
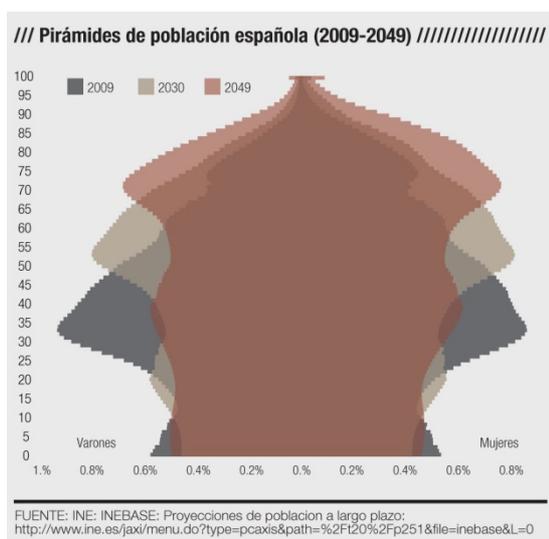


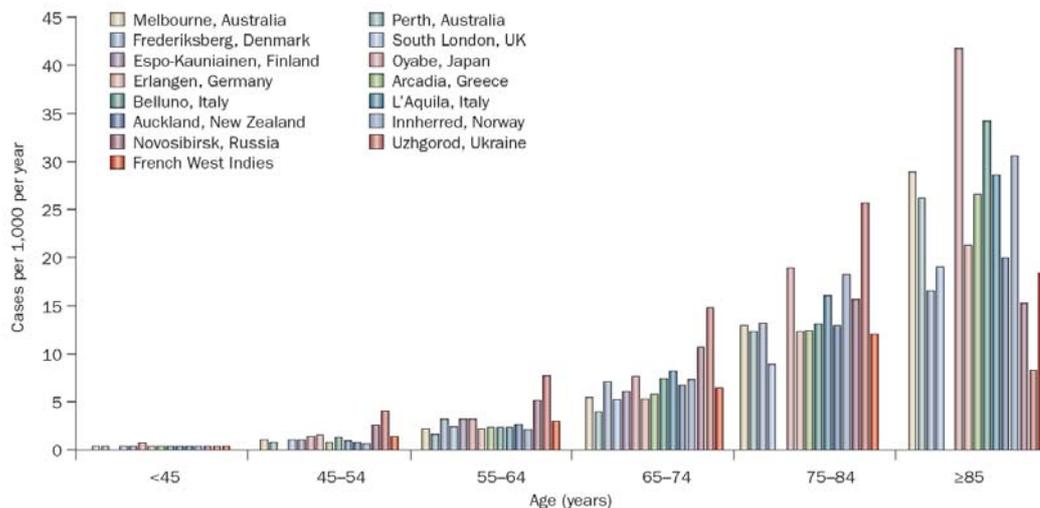
Figura 3.3 Pirámide de población 2049.



### 3.3 Envejecimiento e ictus.

El envejecimiento de la población conlleva el aumento de las enfermedades ligadas a la edad (hipertensión, diabetes, osteoporosis, artrosis, enfermedades degenerativas neurológicas, etc), enfermedades crónicas que dan lugar a un incremento del gasto sanitario y mayor necesidad de cuidados de larga duración (Spillman y Lubitz, 2000). Este es el caso de las enfermedades cerebrovasculares. El ictus puede afectar a individuos de cualquier edad, pero tanto la prevalencia como la incidencia aumentan con la edad. De hecho, la edad es el factor de riesgo más importante no modificable para cualquier tipo de ictus (Goldstein 2006). A partir de los 55 años, cada diez años, se dobla la tasa de ictus, tanto en varones como en mujeres. El 75-89 % de los ictus ocurren en personas mayores de 65 años, de ellos la mitad suceden en mayores de 70 años y casi un 25 % en mayores de 85 años, tal y como se observa en la gráfica 3.4 (Feijin et al, 2003).

Figura 3.4. Incidencia de ictus según la edad en varios estudios epidemiológicos (Feijin et al, 2003).



El ictus en el anciano tiene además varias peculiaridades que lo diferencian del ictus en otras edades. Sufren cuadros más graves y se recuperan más lentamente. Es más frecuente que los ancianos que sobreviven al ictus queden en una situación de dependencia o sean institucionalizados (Di Carlo et al, 1999). Además, los sujetos

mayores suelen tener comorbilidad, es decir, más de la mitad de los pacientes sufren dos o más enfermedades crónicas, lo que aumenta la posibilidad de dependencia. Las personas mayores de 65 años que han tenido un ictus tienen un riesgo mayor de recurrencia en los diez años siguientes, en comparación con los menores de dicha edad (Kammersgaard et al, 2004). Es más, la edad, es un factor independiente para el aumento de la mortalidad tanto a corto como a largo plazo tras un ictus. Así, la mortalidad es mayor en los mayores de 75 años (Marini 2004), aunque no se conoce la causa (se especula con el aumento de porcentaje de los ictus cardioembólicos que tienen mayor mortalidad, la comorbilidad o la polimedicación) (Sharma et al, 1999). Por último, los pacientes ancianos suele recibir una peor asistencia que los sujetos jóvenes y en ellos se incumplen con mayor frecuencia las guías clínicas. Este hecho contrasta con la demostración en la literatura del beneficio de la antiagregación, anticoagulación, terapia trombolítica, tratamiento antihipertensivo o estatinas como prevención secundaria (Chen et al, 2010).

#### 4. JUSTIFICACIÓN DE UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO.

##### 4.1 La necesidad de estudios epidemiológicos.

###### 4.1.1 Generalidades

El envejecimiento de la población, consecuencia del aumento de la esperanza de vida y la disminución de la natalidad, da lugar a un incremento de las enfermedades asociadas a la vejez, especialmente las enfermedades neurológicas crónicas, tanto las degenerativas (demencia, parkinson, temblor) como las enfermedades cerebrovasculares. Sin embargo, de modo paradójico, la gran frecuencia de estos trastornos coexiste con el desconocimiento de su importancia por parte de la población y de los sistemas sanitarios.

Esto se debe a múltiples causas: la dificultad en la detección y diagnóstico de estas enfermedades; a la escasez de tiempo médico que prioriza otros trastornos; a que algunos pacientes, en razón de la incurabilidad, su edad y la alta prevalencia, no acuden a los sistemas sanitarios (Wallace et al, 1992), aunque esto pueda estar cambiando en

los últimos años (Martínez Salio et al, 2008); a la institucionalización de una parte de los mismos, a la mortalidad precoz o a un cierto nihilismo diagnóstico y terapéutico ante los ancianos (Fried y Wallace, 1992). Todas estas circunstancias motivan que el conocimiento descriptivo de estas enfermedades (simplemente de cuántos casos hay en la población, esto es, prevalencia e incidencia, así como de la mortalidad) no pueda realizarse con los datos de los sistemas sanitarios ni tampoco con simples encuestas poblacionales, y se requiera de estudios poblacionales médicos, para su adecuado conocimiento.

España es un país que ha envejecido rápidamente y de ser, en las primeras décadas del siglo pasado, una nación con mayoría de jóvenes, ha pasado a ser un país con una larga esperanza de vida (como se ha mostrado anteriormente), junto con una de las menores tasas de natalidad del mundo (poco más de 9 nacimientos por mil habitantes y 1,2 por mujer), lo que motiva que nos hayamos convertido en una sociedad de ancianos con escasa cultura histórica al respecto.

El estudio del impacto de estas enfermedades crónicas neurológicas es importante por su alta mortalidad, por la carga en forma de años perdidos por mortalidad prematura y años de vida ajustados por incapacidad (medidos por el índice DALY disability-adjusted life year) (López et al, 2006), por su coste sanitario y por los costes sociales en forma de necesidad de servicios sociales e instituciones para ancianos (Wallace et al, 1992). Es por ello necesaria la realización de estudios en nuestro medio.

#### 4.1.2 El conocimiento sanitario de las enfermedades neurológicas crónicas.

La necesidad de información sobre las enfermedades neurológicas crónicas en el anciano no puede ser obtenida de los datos extraídos (datos clínicos, registros de atención primaria u hospitalaria, datos de mortalidad) de los sistemas sanitarios, dado el escaso conocimiento que muestran para la detección de estas enfermedades (Grundy et al, 1998). Así, en cuanto a las enfermedades analizadas en este estudio: demencia y deterioro cognitivo, enfermedad de Parkinson, temblor e ictus, prácticamente la mitad de los casos no son diagnosticados en el ámbito clínico (Bermejo Pareja et al, 2007; Benito León et al, 2003). En el caso de los ictus, su alta importancia contrasta con su desconocimiento por la población general, así un 63,5% no es capaz de identificar

ningún síntoma de ictus y menos de un 50% llamaría a los servicios de emergencias o acudiría al hospital (Pérez Lázaro et al, 2013).

La solución es el desarrollo de estudios poblacionales, que pueden ser de dos tipos: encuestas e investigaciones epidemiológicas socio y biomédicas. Las encuestas a los ancianos se han mostrado muy fiables en la detección de enfermedades crónicas y consistentes con los diagnósticos médicos (Ferber et al, 1986; Fried y Wallace, 1992). Sin embargo, en el ámbito neurológico, para precisar estadios iniciales de la enfermedad (las enfermedades degenerativas tienen periodos clínicos paucisintomáticos) o de enfermedades infrecuentes o de diagnóstico problemático (como los ictus del anciano) las encuestas no son suficientes por estar basadas en datos subjetivos del paciente (o de un informador) y sujetas, por tanto, a diferentes sesgos. Por ello, esta investigación requiere de estudios poblacionales biomédicos (con marcadores biológicos) o sociomédicos (fases de estudio de evaluación por personal médico o sanitario) de mayor envergadura (The Italian Study of Aging Working Group, 1997).

Los estudios poblacionales mejoran el conocimiento de las enfermedades neurológicas crónicas, permitiendo: mayor precisión de su frecuencia real, mejor delimitación de su historia natural (hay muchos casos de la población que no han recibido ningún tratamiento), el establecimiento de un pronóstico más preciso (al estudiar todos los casos existentes) (Tanner et al, 2004) y el análisis de los factores de riesgo. Dichos factores de riesgo son difíciles de detectar en estudios de casos y controles en estas enfermedades con tan largo periodo de incubación (Koepsell y Weiss, 2003), pueden diferir de los detectados en otros grupos etarios (como se discutirá en el caso de los ictus) y son necesarios para la prevención de estas enfermedades.

## **4.2. Estudios poblacionales y neuroepidemiológicos en el anciano.**

### **4.2.1. Generalidades.**

La epidemiología es la ciencia que estudia la frecuencia y distribución de las enfermedades en las poblaciones humanas y las causas que las provocan (Rothman, 1985). Los estudios epidemiológicos analizan, en las poblaciones que estudian: sus

características demográficas (edad, sexo), datos biológicos, sociales (educación, clase social), hábitos de vida (tabaco, alcohol) o características genéticas (Lilienfeldt y Stolley, 1994). El diseño de estas investigaciones es tan variado como los objetivos de estos estudios (Koepsell y Weiss, 2003), pero en general los estudios epidemiológicos poblacionales suelen ser de observación (no se introducen terapias u otras modificaciones en la evolución natural), y los más frecuentes pueden ser transversales (o de prevalencia), y longitudinales (o evolutivos).

#### 4.2.2. Estudios transversales o de prevalencia.

Los estudios transversales tienen la finalidad de estimar la frecuencia de algún suceso en un momento dado (prevalencia, o proporción de casos concretos en un grupo de personas en un tiempo concreto). La información que se obtiene de los participantes corresponde, habitualmente, a las características (enfermedad u otra variable) que éstos tienen en un momento concreto, lo que proporciona una fotografía instantánea de la realidad (Last, 2001). Si este período es un día se denomina “prevalencia puntual”, si es un año u otro lapso de tiempo largo se llama “prevalencia de período”, y si es a lo largo de toda la vida, “prevalencia en la vida o acumulada”.

Estos estudios requieren una metodología propia de una investigación, lo que está fuera del alcance de la práctica clínica habitual (Koepsell y Weiss, 2003). La población a estudiar (tamaño, ubicación) debe ser seleccionada específicamente para la obtención de los objetivos. Con frecuencia se ha de iniciar con un muestreo (selección) de una población de estudio dentro de una gran población de partida: censo de una ciudad o semejante. Una vez seleccionada la población de estudio se establece el método para detectar los posibles casos de la enfermedad o rasgo que se analiza y, a continuación, se obtiene la información de los casos detectados para, finalmente, inferir los resultados obtenidos en el estudio a la gran población de partida (Lilienfeldt y Stolley, 1994). Los estudios de prevalencia en enfermedades no frecuentes (por ejemplo, las enfermedades neurológicas) requieren un estudio en dos o tres fases. Primero se hace un cribado de la población a estudio (fase I), a continuación, el diagnóstico de la enfermedad a estudiar (fase II), que en estas enfermedades neurológicas crónicas precisa de un especialista, y,

en ocasiones, en tercer lugar, una revisión hospitalaria (fase III) (Anderson y Kalton, 1990).

Los estudios transversales son: relativamente rápidos y económicos; proporcionan el valor de la prevalencia (de una enfermedad o de un factor de riesgo); pueden constituir el inicio de un estudio de cohortes; y definen las características clínicas y demográficas del grupo estudiado, pudiendo revelar, en ocasiones, relaciones causales de interés. Una de las principales limitaciones de estos estudios es la posible ausencia de representatividad de la población elegida con respecto a la totalidad de los individuos de una comunidad. Otros inconvenientes son: la dificultad, en ocasiones, para establecer relaciones causales con los factores de riesgo detectados, su insuficiencia en el estudio de enfermedades muy infrecuentes o raras, la imposibilidad de estudiar el pronóstico y la historia natural de las enfermedades, y su vulnerabilidad a diversos sesgos, como se ha recogido anteriormente (Newman et al, 1993).

#### 4.2.3. Estudios longitudinales o de cohorte.

Los estudios longitudinales o de cohorte permiten determinar la ocurrencia de un evento en un grupo de individuos inicialmente libres del evento (o enfermedad). En este tipo de investigaciones se analiza a una población durante un determinado período de tiempo (normalmente, años) y se registran cambios de interés durante ese período (Morales et al, 2004). La incidencia de una enfermedad es el número de casos nuevos (por ejemplo de ictus) en una población definida y en un tiempo especificado. Los estudios de cohortes se efectúan habitualmente después de un estudio transversal inicial (o basal) tras el que se establecen mecanismos de seguimiento de los sujetos de la cohorte, según cuáles sean los objetivos del estudio. El seguimiento suele incluir, al menos, un nuevo corte transversal de toda la cohorte para detectar nuevos casos (habitualmente en el lapso de varios años).

La incidencia puede ser cuantificada por dos tipos de medida: “incidencia acumulada”, proporción de una cohorte de sujetos que desarrolla la enfermedad en un tiempo dado, y la “tasa de incidencia o densidad de incidencia”, concepto más complejo, que define con más exactitud el riesgo de una enfermedad, o con palabras técnicas, el potencial

instantáneo de cambio en el status salud-enfermedad. Mide la velocidad con que las personas de una población pasan de estar sanas a estar enfermas por unidad de tiempo. Estima la fuerza de morbilidad o velocidad de enfermar. Se calcula con un numerador (casos nuevos de la enfermedad) y un denominador (personas en riesgo multiplicados por el tiempo de observación de cada una). La cuantía de personas-tiempo de observación es la suma de los tiempos que cada persona permanece en observación en la cohorte libre de enfermedad. Esta tasa ajusta en las cohortes con movilidad (por mortalidad o por otra causa) el denominador, pues habitualmente la población que se analiza no es estable (hay sujetos que se mueren o se pierden) en el período de tiempo investigado (habitualmente de varios años). Las tasas de incidencia suelen precisar tanto la morbilidad (nuevos casos no fatales) como la mortalidad (nuevos casos fatales) en un período de tiempo, que se suele especificar en personas-año (Rothman, 1985).

Los estudios de cohorte son normalmente prospectivos, pero también pueden ser retrospectivos (reconstruyen la cohorte en el tiempo si se dispone de registros adecuados) (Kelsey et al, 1996). En las cohortes prospectivas es el equipo investigador quien documenta el evento, y por esto, la calidad de las mediciones puede ser controlada. Las cohortes estudiadas pueden ser fijas (población definida ab initio) o dinámicas (permiten la entrada y salida de nuevos sujetos de estudio durante la fase de seguimiento). Un estudio de cohortes tiene calidad si la pérdida de sus miembros es reducida y está bien identificada (Deeg et al, 2002).

#### 4.2.4. Dificultades de los estudios poblacionales neuroepidemiológicos.

La realización de estudios poblacionales en los ancianos tiene dificultades específicas: precisar el inicio de la enfermedad, problemas para la realización de exámenes especiales si son necesarios, detección de la frecuente comorbilidad y pérdida de participantes (muerte, institucionalización y otras) (Fried y Wallace, 1992). A éstas se añaden las propias de todos los estudios neuroepidemiológicos (Anderson et al, 1998). Las más importantes son la pérdida de sujetos (mengua, desgaste o atrición de la cohorte), y la necesidad del diagnóstico del caso neurológico por un experto (normalmente un neurólogo o por un consenso entre varios). Además, este diagnóstico ha de ser estandarizado (Tanner y Ross, 2004). Dado que la Neurología es una especialidad en la que la mayoría de los diagnósticos son cognitivos o clínicos, y no se

basan en marcadores biológicos, la presencia en el estudio de campo de neurólogos con experiencia en las enfermedades a estudiar es la norma. Esta necesidad de diagnóstico "experto" (que aun así sólo garantiza en el ictus, por ejemplo, poco más del 91 % de eficacia) (Norris y Hachinski, 1982) se traduce en la práctica en el alto coste de personal (Tanner y Ross, 2004).

Cuando estudiamos en concreto las enfermedades neurológicas crónicas en el anciano, existe una dificultad añadida de índole práctica, y es que la participación suele disminuir en los muy ancianos, un segmento de la población en el que la incidencia y prevalencia de estas enfermedades sigue aumentando. Esto se debe a que la institucionalización, cambios de domicilio, la fragilidad o muerte (a veces lejos del domicilio habitual) son frecuentes en ellos (Matthews et al, 2004). Por todas estas razones, el coste de estos estudios suele ser más elevado. En síntesis, un estudio poblacional de cohortes para detectar las enfermedades neurológicas crónicas del anciano, es largo (años de diseño, desarrollo y análisis), complejo, y costoso económicamente (sobre todo por gastos de personal). También el análisis de los resultados es con frecuencia difícil (Bermejo Pareja et al, 2001).

### **4.3 Estudios poblacionales en el ictus.**

#### **4.3.1 Interés de los estudios poblacionales en el ictus.**

Los estudios epidemiológicos poblacionales descriptivos son el primer paso para generar hipótesis etiológicas, identificación de factores de riesgo, medidas preventivas y terapéuticas, que después han de ser comprobadas en estudios y ensayos clínicos randomizados. Permiten cuantificar la carga de la enfermedad. Establecen las necesidades sanitarias necesarias para atender esos problemas. Por último, evalúan la efectividad y contribución de las medidas preventivas para la reducción de la enfermedad estudiada. De ahí la importancia de contar con buenos registros poblacionales prospectivos en unas enfermedades tan prevalentes y devastadoras como son las cerebrovasculares (Feigin y Howard, 2008).

Prácticamente hasta los años 50 del siglo pasado no existen estudios poblacionales para las enfermedades cerebrovasculares. Es a partir de la 21 asamblea de la OMS en 1968, cuando se alcanza una definición clínica de ictus para estudios epidemiológicos, que no ha cambiado en los últimos 40 años y que evita las pruebas de neuroimagen, por ser una tecnología no accesible en todos los países (WHO, 1968). A partir de ese momento, se inician varios estudios poblacionales, siendo el más conocido y ambicioso, el proyecto MONICA (Multinational Monitoring of Determinants and Trends in Cardiovascular Disease), para el estudio de las causas de las diferencias de mortalidad entre distintas poblaciones y la influencia de los cambios en los factores de riesgo vascular. El estudio se planificó para 39 poblaciones, pero solo se analizaron los ictus en 14, a pesar de lo cual sirvió para unificar conceptos y para que ante la diferencia de la calidad de los datos clínicos entre países desarrollados y aquellos en vías de desarrollo (Asplund et al, 2005), la OMS planificara la estrategia de estudio escalonada STEPS (Stepwise Approach to Surveillance) en el que se definen tres tipos de estudios: ingresos hospitalarios, registros de causas de muerte y estudios en la comunidad, para poder comparar resultados (Truelsen et al, 2007).

#### 4.3.2 Estudios poblacionales en el mundo.

Existe un gran número de estudios poblacionales epidemiológicos sobre enfermedades cerebrovasculares en el mundo, realizados fundamentalmente en los últimos 25 años, si bien son muy heterogéneos en cuanto a la calidad, población estudiada y método de estudio, a pesar de lo cual es posible hacer comparaciones tanto de las cifras de incidencia, prevalencia y mortalidad entre diferentes poblaciones, como de las tendencias de las mismas. En la revisión más grande, comprendida entre 1990 y 2010, se identificaron 16 558 estudios, de los cuales sólo cumplían criterios de calidad suficientes 119: 59 para incidencia y mortalidad, 34 para prevalencia y 26 para mortalidad (Feijin et al, 2014). Existen estudios comparativos para Europa (Truelsen et al, 2006, Heuschmann et al, 2009) y otros que incluyen datos americanos (Zhang et al, 2012), así como cohortes bien estudiadas a lo largo del tiempo, como son las de Dijon (Benatru et al, 2006), Oxford (Rothwell et al, 2004), Lund (Hallström et al, 2007) o Kuopio-Turku (Sivenius et al, 2004).

Analizando los principales estudios epidemiológicos desarrollados en todo el mundo en los últimos 25 años se pueden concluir varios datos como tendencia (Giroud et al, 2014; Truelsen et al, 2010; Feijin et al, 2014; Mukherjee y Patil, 2011). De modo global hay un aumento absoluto a lo largo del tiempo tanto del número de ictus, como del número de pacientes supervivientes, de muertes debidas a las enfermedades cerebrovasculares y de su morbilidad medida como DALYs (disability-adjusted life-years). Dicho aumento se debe, por una parte al envejecimiento de la población, sobre todo en los países desarrollados, dado que los ancianos son el grupo etario en el que más aumenta el número de supervivientes, de muertes por ictus y de pérdida de DALYs; y por otro, a la transición epidemiológica que están sufriendo los países en vías de desarrollo, en los que la presencia de factores de riesgo vascular asociados al modo de vida occidental (diabetes, hipercolesterolemia, obesidad, sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo) explicarían el aumento de ictus en adultos entre 20 y 64 años, cuya incidencia triplica en estos países respecto a los de renta alta.

Hay una disminución de la incidencia de ictus en los países del primer mundo frente a un importante aumento en los países de menor renta (Feijin et al, 2009). Se aprecia una disminución, tanto de la mortalidad, como de las secuelas, en todos los estudios, mucho mayor en los países de alta renta, aunque también en países de renta media y baja, probablemente por la mejoría en el manejo médico de los pacientes con ictus. Ello conlleva un aumento de la prevalencia en los primeros países, especialmente entre los mayores de 75 años. La mortalidad es mucho mayor en los países de renta baja y media, así como en los ancianos. Existen además llamativas disparidades entre regiones del mismo continente, como son las mayores incidencias en los países de Europa del Este frente a los países occidentales de éste continente (Truelsen et al, 2006), o la mayor mortalidad dentro de Estados Unidos de los once estados que constituyen el cinturón del ictus (*stroke belt*) frente a los otros 39, ambas explicables por las diferentes características demográficas, socioeconómicas y de mayor presencia tanto de factores de riesgo (sobrepeso, tabaquismo) como de enfermedades crónicas (hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía) (Horner et al, 2009). Un ejemplo del efecto de la transición epidemiológica lo constituye el aumento de la mortalidad por ictus de los nativos inuit de Alaska, en paralelo con la adopción de una dieta occidental con

aumento del índice de masa corporal, la intolerancia a la glucosa y la hipertensión arterial (Liao et al, 2009).

#### 4.3.3 Estudios poblacionales en España.

En los últimos 25 años se han realizado numerosos estudios epidemiológicos sobre el ictus en España, que, salvo excepciones, son de pequeño tamaño (por tanto con escasa potencia estadística), tienen carácter local, poca duración y son muy heterogéneos en lo que se refiere a los grupos de edad estudiados y a los criterios diagnósticos empleados. Esto hace que las comparaciones con estudios europeos y mundiales y su tendencia sea difícil de hacer ya que faltan fuentes de datos estables, exhaustivas y fiables (Masjuán et al, 2010). Esta ausencia de datos es todavía más llamativa para poblaciones de ancianos, en los que las enfermedades cerebrovasculares son más prevalentes, de ahí la justificación principal del trabajo actual, parte del estudio NEDICES. Se han revisado de modo exhaustivo todos los estudios publicados.

Hemos identificado diez estudios de prevalencia. Cuatro son estudios puerta a puerta en dos fases realizados en ancianos y orientados a otras enfermedades: estudio Pamplona, orientado a demencia de tipo Alzheimer y otras demencias (Manubens et al, 1995), estudio Bidasoa, orientado a la enfermedad de Parkinson y parkinsonismos (Bergareche et al, 2004), estudio ZARADEMP en Zaragoza, orientado a la demencia y depresión (Lobo et al, 2007), estudio PRATICON orientado a la demencia en el Prat de Llobregat (Gascón-Bayarri et al, 2007). Otros tres estudios, puerta a puerta, se desarrollaron específicamente para la detección de ictus, uno desarrollado en Gerona en una muestra aleatoria de mayores de 65 años (López-Pousa et al, 1995) y dos en población adulta, el primero en tres localidades de Alcoy (Matías-Guiu et al, 1994) y otra en Muro d'Alcoi (Matías-Guiu et al, 1995). Un estudio se realiza con registros hospitalarios y de centros de atención primaria en Badalona (Fernández de Bobadilla et al, 2008). Por último, está el estudio piloto (Bermejo Pareja et al, 1997) y el estudio NEDICES (Díaz Guzmán et al, 2008) que forman parte de esta tesis, que se comentarán más adelante, y que son los únicos revisados en el mayor estudio global (Feigin et al, 2014). Existen dos revisiones

de la prevalencia que reúnen los resultados de los estudios puerta a puerta (del Barrio et al, 2005; Boix et al, 2006).

Hemos identificado diecinueve estudios de incidencia, de tipología más variada que en el caso de la prevalencia. Hay cuatro basados en registros hospitalarios: Sabadell (Marco et al, 1996), Cantabria (Leno et al, 1993), Lérida (Jover-Saénz et al, 1999), Cataluña (Marrugat et al, 2007). Dos estudios se basan en el seguimiento de la salud cardiovascular de una cohorte: Estudio Manresa (Abadal et al, 2000) y estudio DRECE (Gutiérrez Fuentes et al, 2000). Uno está basado en una red de médicos centinela en varias zonas de España (Vega et al, 2009). La mayoría son registros en consultas de atención primaria, normalmente de un año de duración: Lugo (Romero et al, 1991), Girona (López-Pousa et al, 1995), Asturias (Caicoya et al, 1996), Segovia (Pérez Sempere et al, 1996), Badalona (Fernández de Bobadilla et al, 2008) y Menorca (Heuschmann et al, 2009) parte del estudio europeo EROS. Aporta datos un estudio ya nombrado realizado para determinar la prevalencia de diferentes tipos de demencia en Pamplona (Manubens et al, 1995). Existe un estudio puerta a puerta de un año de duración en Cocentaina (Matías-Guiu, 2007). Tres estudios buscan múltiples fuentes de obtención de datos: Santa Coloma de Gramenet (Alzamora et al, 2008), éste seleccionado para la revisión de estudios mundiales (Feijin et al, 2014), el estudio IBERICTUS, desarrollado en cinco zonas diferentes del país (Díaz Guzmán et al, 2012) y el estudio de Tarragona (Vila-Córcoles et al 2014) que excluye ictus hemorrágicos y accidentes isquémicos transitorios. Por último, el único estudio puerta a puerta, en población anciana, de varios años de duración, es el estudio NEDICES, base de esta tesis (Martínez-Salio et al, 2010). Varios trabajos hacen una revisión de parte de estos estudios (Pérez-Sempere 1999; Medrano-Albero 2006; Zhang et al, 2012).

Además, existen múltiples estudios de otros aspectos del ictus como son: mortalidad, normalmente basados en los datos oficiales de los registros de defunción (Olalla et al, 1999; Barrado-Lanzarote et al, 1993; Barrado-Lanzarote et al, 1996), estudios de factores de riesgo vascular (Medrano et al, 2005; Del Barrio et al, 2007), hospitalización (Alvaro et al, 2009), coste (Carod-Artal et al, 1999; Beguiristain et al, 2005; Alvarez Sabin et al, 2013) y secuelas (Durán, 2004).

## 5. PREVALENCIA.

### 5.1. Interés y limitaciones de la determinación de la prevalencia.

La prevalencia (proporción de enfermos en una población en un momento determinado) depende de dos factores: la incidencia y la mortalidad del ictus. Los estudios de prevalencia nos permiten estimar de modo sencillo la carga que supone la enfermedad para la sociedad, especialmente desde el punto de vista de los servicios sociales y programas de rehabilitación, pues más de la mitad de los supervivientes al ictus presentarán algún tipo de discapacidad (Díaz Guzmán y Pérez Sempere, 2012).

A pesar de ello, los estudios de prevalencia presentan varias limitaciones: existe un sesgo de infrarrepresentación de los casos mortales, los estudios de prevalencia son muy costosos, ya que requieren una gran población que haya tenido un ictus en el pasado, con la dificultad de saber si en realidad han tenido un ictus y de qué tipo, ofrecen datos que son difíciles de comparar, ya que las variaciones en la incidencia y la mortalidad tienen causas diferentes y pueden variar según el lugar de estudio y el tiempo, y por último, el mayor interés, que es conocer la prevalencia de la discapacidad causada por las enfermedades cerebrovasculares, para planificar las necesidades asistenciales, se ve solapado por la coexistencia de otras enfermedades crónicas (demencia, artrosis) que también causan discapacidad (Warlow et al, 1998).

### 5.2 Estudios de prevalencia en el mundo.

En un estudio de revisión mundial tomando nueve estudios bien realizados, la prevalencia de ictus ajustada por edad en la población mayor de 64 años oscila entre 4,6% y 7,3%, siendo mayor en los hombres (5,9-9,3) que en las mujeres (3,2-6,1) (Feijín et al, 2003). Las tasas de prevalencia son un 41% más elevadas en los hombres que en las mujeres, con variaciones entre los grupos de edad y las diferentes poblaciones (Appelros et al, 2009). En una revisión del estudio anterior, con inclusión de 34 estudios, la prevalencia global en 2010 es de 4,5% a 5,7 %, mayor en ancianos (4,8-5,4) que en jóvenes (3,3-4,2), y mayor también en países desarrollados (6,6-7,9) frente a países en vías de desarrollo (3,3-4,8). La comparación entre países es muy

difícil por la heterogeneidad de la calidad de los estudios, pero se mantiene siempre la mayor prevalencia en varones, en ancianos y en países desarrollados, lo que se relaciona tanto con la incidencia como la mortalidad, que es mayor en los países de renta baja y media, así oscila entre 82 supervivientes de ictus por 100.000 habitantes en Burundi a los 1187 de Canadá, reflejo del nivel socioeconómico y la asistencia sanitaria (Feijin et al, 2014). En cuanto al accidente isquémico transitorio, la prevalencia poblacional en los países occidentales estaría entre los 1 – 1,5 casos por 100 habitantes ancianos (Díaz Guzmán 2009).

### **5.3 Estudios de prevalencia en España.**

En una revisión de cinco estudios poblacionales, puerta a puerta, de prevalencia de ictus en España, realizados hasta el año 2005 en ancianos, mostraba una prevalencia del 6,4%, mayor en varones (7,3 %) que en mujeres (5,6 %) (Boix R et al, 2006). La prevalencia aumenta con la edad, sobre todo en las mujeres, para caer en los mayores de 90 años, sobre todo en los varones. Así, las mujeres sufren los ictus a una edad más tardía, los varones tienen mayor mortalidad, y esta menor supervivencia masculina es más evidente a edades más tardías. Existe una notable variación entre las distintas áreas geográficas analizadas, siendo mayor en la población del Prat de Llobregat y menor en la de Arévalo, especialmente en las mujeres de esta última población. Estas diferencias, según los autores, se pueden explicar por dos motivos: en primer lugar por factores metodológicos (la primera población fue estudiada por neurólogos en sus dos fases, y en la segunda hubo una pérdida de sujetos que pueden infrarrepresentar la muestra); en segundo lugar por la presencia de factores de riesgo: así la población de El Prat de Llobregat está formada por emigrantes de Extremadura y Andalucía, las regiones con mayor mortalidad por ictus (Barrado-Lanzarote et al, 1995) y mayor presencia de factores de riesgo vascular clásico (hipertensión arterial, diabetes, tabaquismo, dislipemia), y por el contrario, la población de Arévalo representa un área rural con menor presencia de dichos factores de riesgo vascular clásicos (Gascon Bayarri et al, 2007; Bermejo Pareja et al, 2001). De confirmarse estas diferencias geográficas, subrayarían la importancia de una intervención preventiva en la corrección de esos factores de riesgo vascular modificables.

## 6. INCIDENCIA.

### 6.1 Criterios de calidad metodológica en los estudios sobre incidencia de ictus.

La epidemiología del ictus ha estado marcada por las discrepancias metodológicas. Las cuestiones sobre si hay diferencias entre poblaciones distintas y la repercusión de los factores de riesgo en las mismas han obligado a disponer de estudios con datos epidemiológicos comparables. Así, se establecieron unos criterios ideales para el análisis de la epidemiología del ictus, que obligaban a estudios poblacionales muy intervencionistas, evitando la pérdida de casos o los sesgos que conllevaban los registros hospitalarios o de defunción (Malmgren et al, 1987). Estos criterios fueron actualizados posteriormente y aceptados por la comunidad científica (Bonita et al, 1995; Sudlow y Warlow, 1996).

Estos criterios aconsejan usar la definición de ictus de la Organización Mundial de la Salud, confirmar el diagnóstico mediante neuroimagen en el 80% de los casos, contabilizando solo el primer episodio. Respecto a la metodología se sugiere realizar un estudio lo más exhaustivo posible de la población, usando múltiples fuentes de información que se solapen (hospitales, consultas, atención primaria, certificados de defunción), con un diseño prospectivo, en poblaciones grandes, estables y bien definidas (que permitan 100.000 personas-año de observación), seguimiento del estatus vital del paciente al menos un mes, usando como denominador un censo reciente (no más antiguo de cinco años). La presentación de los datos se debe hacer con años naturales, presentando de modo separado varones y mujeres, con grupos etarios a mitad de década (65-74, 75-84), promediar los datos de cinco años, incluir los mayores de 85 años y usar intervalos de confianza del 95% en las tasas e incidencia. De modo complementario, si es posible, se deben clasificar los ictus en subtipos, recoger los ictus recurrentes de modo diferenciado, hacer una búsqueda en caliente de los ictus, comprobar los ictus en bases de datos de atención primaria, urgencias y radiología, incluir los accidentes isquémicos transitorios y dejar bandas de edad de 5 años no publicados disponibles para la comparación con otros estudios.

## 6.2 Estudios de incidencia en el mundo.

En una revisión de estudios mundiales de alta calidad, que analiza 15 estudios poblacionales realizados en la década de 1990, muestra unas tasas de incidencia de ictus ajustadas por edad, para sujetos mayores de 54 años, entre 420 y 650 casos por 100.000 habitantes-año, excepto tres estudios: en Japón, Ucrania y Rusia, con cifras más elevadas (Feijin et al, 2003). La tasa de incidencia de ictus en los hombres es un 33 % más elevada que en las mujeres (Appelros et al, 2009), con una edad media de ictus en varones de 69,8 años (60,8-75,3) y de 74,8 en mujeres (66,6-78,0). La incidencia del ictus aumenta progresivamente con cada década de la vida. Así, la incidencia anual por 100.000 habitantes es de 10 a 30 casos en menores de 45 años, y pasa a 1200-2000 en personas entre 75 y 84 años. Si un hombre vive hasta los 65 años, su riesgo de sufrir un ictus (incidencia acumulada) es del 3%, si vive hasta los 75 años es del 10%, y si vive hasta los 85 años, su riesgo se eleva hasta el 24 %. Para las mujeres, las cifras correspondientes son: 3% a los 65 años, 6% a los 75 años, y 18% a los 85 años. Más de la mitad de los ictus ocurren en personas mayores de 75 años (Feijin et al, 2003).

La ampliación del estudio incluyendo 59 estudios de incidencia realizados entre 1990 y 2010 muestra unas cifras de incidencia de 257,96 (234,40-284,11) por 100.000 personas-año, mayor en ancianos (2850,95-3403,57) que en jóvenes (152,43-187,09) y en países en vías de desarrollo (244,51-322,28) frente a países desarrollados (204,41-230,67). Como tendencia, la incidencia de ictus ajustada por edad va disminuyendo en estos países de renta alta un 12% (95% 6-17) mientras aumentan en los países de renta media y baja en un 12% (-3-22). La tasa de incidencia oscila entre 60 casos (Kuwait) a 504 (Lituania) (Feijin et al, 2014). En la comparación de estudios europeos, se aprecia un gradiente en la incidencia de Noreste a Suroeste (Bejot et al, 2007) que se confirma en un estudio multicéntrico que compara seis zonas de Europa mostrando diferencias regionales, con cifras más elevadas en los países del Este (239,3 en varones y 158,7 en mujeres en Kaunas –Lituania-) frente a los países del sur de Europa (Menorca-España- y Sesto –Italia- con tasas de 101,2 en varones y 63,0 en mujeres). Cuando se analizan las diferencias en los factores de riesgo, destaca la mayor prevalencia de hipertensión en los países del Este frente a los del Sur de Europa (Eros, 2009). En cuanto a la incidencia de los ataques isquémicos transitorios, una revisión de diversos estudios de países

occidentales estima que estaría comprendida entre los 0,37 y 1,1 por 1.000 habitantes y año (Díaz Guzmán, 2009). De la misma manera que la incidencia de ictus, la del AIT aumenta de modo exponencial con la edad en todos los estudios, independientemente de raza y sexo, llegando a observarse en un estudio realizado en Reino Unido tasas de 641 casos por 100.000 personas de edad igual o superior a los 85 años (Rothwell y Warlow, 2005).

### **6.3 Estudios de incidencia en España.**

Como se ha descrito previamente, existen diecinueve estudios de incidencia publicados sobre población española, si bien, ninguno cumple criterios de estudio ideal (Matías-Guiu et al, 2007), solo acercándose a los mismos, tres estudios posteriores a éste: el estudio ISISCOG (Alzamora et al, 2008), el estudio IBERICTUS (Díaz-Guzmán et al, 2012) que no superan un año de registro, y el estudio del área de Tarragona (Vila-Córcoles et al, 2014) que excluye accidentes isquémicos transitorios e ictus hemorrágicos. Una revisión sistemática de estudios de incidencia de ictus hasta el año 2006 que incluye estudios tanto de base poblacional (Asturias, Girona, Pamplona), como de registros hospitalarios (Cantabria, nacionales) y cohortes (Manresa, multicéntricos-DRECE) permite estimar que la incidencia de ictus (todas las edades) para ambos sexos en España oscilaría entre 120 y 350 casos anuales por 100.000 habitantes. La incidencia sería menor en mujeres (169/100.000) que en hombres (364/100.000) y se multiplica por 10 en la población mayor de 70 años de edad (Medrano et al, 2006). El estudio de Santa Coloma de Gramenet muestra unas cifras en el rango más bajo (139/100.000, 165 para varones y 139 para mujeres) frente al estudio IBERICTUS que está en el rango más alto (176/100.000, 190 para varones y 159 para mujeres), probablemente por diferente metodología de recogida de datos (Alzamora et al, 2008, Díaz Guzmán et al, 2012). Todos muestran unos datos de incidencia similares o menores a otros países europeos. El estudio NEDICES, del que forma parte esta Tesis, es el único que satisface los criterios de estudio ideal para recogida de incidencia (Martínez-Salio et al, 2010).

Las estadísticas basadas en los registros de morbilidad hospitalaria, aunque de peor calidad metodológica, no difieren de modo significativo de los datos obtenidos en los

estudios poblacionales, probablemente, por el aumento de la concienciación ciudadana sobre el ictus y la necesidad de su atención hospitalaria urgente. Estas estadísticas, así como el estudio IBERICTUS, siempre muestran unas diferencias regionales en la incidencia de enfermedades cerebrovasculares, que son mayores en las regiones del Sur y Noroeste frente a zonas centrales y del Mediterráneo, probablemente por la combinación de causas socioeconómicas y factores de riesgo (Díaz Guzmán y Pérez Sempere, 2012). Respecto al accidente isquémico transitorio, el estudio poblacional de Segovia cuantificó la incidencia anual de AIT e ictus isquémico menor en 98 y 63 casos anuales por cada 100.000 hombres y mujeres respectivamente (Sempere et al, 1996), frente al estudio IBERICTUS que obtuvo unas tasas crudas de AIT de 37,1 para hombres y 36,4 para mujeres (Díaz Guzmán et al, 2007).

## 7. FACTORES DE RIESGO.

### 7.1 Factores de riesgo en las enfermedades cerebrovasculares.

Se denomina factor de riesgo a aquel elemento cuya presencia se asocia a un incremento de aparición de la enfermedad y su ausencia o reducción disminuye la probabilidad de padecerla. Para medir la fuerza de la asociación de un factor de riesgo a una enfermedad se utiliza la odds ratio (OR) y el riesgo relativo (RR). Los factores de riesgo los podemos clasificar en modificables y no modificables, así como en bien documentados y menos documentados, según se detalla en la tabla 7.1.

Entre los no modificables, el más importante es la edad, a partir de los 55 años, cada década dobla el riesgo de aparición de ictus. En cuanto al sexo, hay un predominio masculino que se iguala en los ancianos. De los modificables el más importante es la hipertensión arterial (OR 3,1 en varones y 2,9 en mujeres) seguido de las cardiopatías (trastornos del ritmo como la fibrilación auricular, valvulopatías como la estenosis mitral, miocardiopatías como el infarto agudo de miocardio o la miocardiopatía dilatada, y la presencia de foramen oval permeable). La diabetes mellitus aumenta el riesgo (OR 1,8 en varones y 2,2 en mujeres), así como el tabaquismo y la hipercolesterolemia, si bien, estos factores, son más importantes en la cardiopatía

isquémica. Las arteriopatías incluyen la estenosis carotídea asintomática, la estenosis de arterias intracraneales, la ateromatosis del cayado aórtico, el aumento del grosor íntima-media o la presencia de enfermedades cardiovasculares ateromatosas a otros niveles. Algunas revisiones incluyen como factores de riesgo el accidente isquémico transitorio o el ictus previo (Fuentes et al, 2012; Belvis Nieto y Martín Vilalta, 2012).

Tabla 7.1: Factores de riesgo de las enfermedades cerebrovasculares.

---

1. No modificables.	
Edad	Sexo
Raza/etnia	Herencia.
2. Modificables.	
Hipertensión arterial	Cardiopatías
Diabetes mellitus	Dislipemia
Tabaquismo	Alcoholismo
Obesidad	Dieta
Actividad física	Arteriopatía
Combinación: síndrome metabólico.	
3. Peor documentados.	
Estados hematológicos protrombóticos.	
Hiperhomocisteinemia.	
Fármacos y drogas	
Tratamiento hormonal sustitutivo y anticoncepción	
Embarazo y puerperio	
Migraña	
Síndrome de apnea obstructiva del sueño.	
Marcadores biológicos.	
Estrés	
Humor.	

---

## **7.2 Impacto poblacional de los factores de riesgo en enfermedades cerebrovasculares.**

La importancia relativa de un factor de riesgo en los estudios poblacionales se mide mediante la fracción de riesgo atribuible poblacional (FRAP) que depende tanto de la fuerza de la asociación (OR o RR) como de la frecuencia o prevalencia de dicho factor de riesgo en la población). Sería la proporción de enfermedad que, afectando a la población, podría desaparecer en caso de controlarse o eliminarse el factor de riesgo.

Aunque los estudios poblacionales tienen como uno de sus objetivos la identificación de los factores de riesgo, para medir su asociación al ictus en países de renta diferente, se ha diseñado un estudio internacional en 22 países, multicéntrico, de casos y controles, para los distintos subtipos de ictus (Estudio Interstroke) del que sólo se ha publicado el estudio piloto, que muestra cómo diez factores de riesgo están asociados con el 90% de riesgo de ictus. Son la hipertensión arterial referida o comprobada (>160/90), tabaquismo activo, ratio elevada cintura-cadera, dieta, ejercicio físico regular, diabetes mellitus, consumo moderado de alcohol, estrés psicosocial y depresión, cardiopatías y ratio apolipoproteína B1/A. Hay muchos estudios que intentan analizar los factores de riesgo para explicar las diferencias de mortalidad o incidencia de las enfermedades cerebrovasculares, mostrando una mayor presencia de los mismos como en el “cinturón del ictus americano” (Liao et al, 2009), en su equivalente español, Andalucía y Murcia donde la mortalidad es un 50 % mayor que en otras comunidades autónomas (Castilla-Guerra et al, 2010), o en la comparativa entre un estudio sueco y uno ruso (Stegmayr et al, 2000). En todos estos estudios se muestran unas tasas más altas de enfermedades crónicas (hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria), factores de riesgo (sobrepeso, obesidad, tabaquismo), pero sobre todo unos peores datos socioeconómicos (educación, ingresos) que parecen ser de mayor importancia que los factores de riesgo clásicos en la predicción de las enfermedades cerebrovasculares, como también muestra el análisis del estudio MONICA original (Asplund et al, 2005).

### 7.3 Factores de riesgo en el anciano.

Aunque, como se ha referido previamente, los ancianos son el segmento de población de mayor crecimiento, y que la edad es el factor de riesgo no modificable más importante para las enfermedades cerebrovasculares, es el peor estudiado en cuanto a factores de riesgo, frecuencia y características de los subtipos de ictus, la respuestas al tratamiento, o el pronóstico funcional (Arboix, 2013). A pesar de ello, con los datos actuales en la literatura, respecto a los factores de riesgo, hay algunas diferencias respecto a los pacientes más jóvenes.

El ictus es más frecuente en varones de 65 a 79 años, al igual que ocurre en edades más jóvenes, pero a partir de los 80 años las mujeres son el sexo predominante. Esto se debe a las diferencias en la esperanza de vida, que hace que sobrevivan más mujeres en esas edades, y a que las mujeres sufren los ictus a una edad más tardía que los varones. Aunque la causa fundamental del ictus en el anciano es la aterotrombosis, con sus factores de riesgo clásico (hipertensión arterial, diabetes, hipercolesterolemia, tabaquismo), aumenta la proporción de ictus por enfermedad de pequeño vaso, y sobre todo, de ictus cardioembólicos por fibrilación auricular, enfermedad que se asocia a la edad, que llega a ser la causa más frecuente en pacientes muy ancianos (> 80 años), lo que además se asocia a mayor mortalidad. Otras enfermedades cardiovasculares, como son la cardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca congestiva, siguen siendo factores de riesgo para el ictus, incluso en pacientes muy ancianos. La estenosis carotídea es un factor de riesgo que no disminuye con la edad, incluso en octogenarios, a pesar de lo cual, en estos pacientes se investiga con menos frecuencia en la práctica rutinaria el estado arterial, y sobre todo, es menos probable que sean sometidos a cirugía o angioplastia (Jacquin et al, 2012).

La hipertensión arterial es un factor de riesgo importante en los ancianos, pero parece perder importancia en los muy ancianos (> 80 años), aunque este hecho no tiene una absoluta evidencia. Lo mismo ocurre con la hipercolesterolemia, sigue siendo un factor de riesgo cerebrovascular, pero su importancia va disminuyendo con la edad y probablemente no lo es en los muy ancianos. El síndrome metabólico es un factor de riesgo independiente a todas las edades, al menos respecto a los ictus isquémicos aterotrombóticos. Sin embargo, la diabetes, el tabaquismo y la obesidad son menos

importantes en los muy ancianos. Todos estos datos y la constatación de que las medidas de prevención primaria y secundaria (incluyendo antiagregación, anticoagulación, endarterectomía o angioplastia) son muy eficaces en los ancianos, obliga a replantear todas las iniciativas conservadoras o nihilistas que en la práctica clínica se producen en este grupo etario (Arboix et al, 2006; Rojas et al, 2007; Chen et al, 2010).

## 8. MORTALIDAD.

### 8.1 Medidas de mortalidad.

Dentro de la mortalidad del ictus se pueden medir varios parámetros. El primero es la tasa de letalidad o mortalidad a un mes que se suele definir como el número de muertes a los 28 días dividido entre el número de ictus incidentes. Dicha tasa osciló entre un 17 y el 30 % en los países desarrollados y entre el 18 al 35% en los países en vías de desarrollo, como muestra de la distinta atención sanitaria (Feigin et al, 2009). En general, un cuarto de los pacientes fallecen durante el primer mes, las dos terceras partes como consecuencia directa de la lesión cerebral (Hardie et al, 2003). Dicha mortalidad depende del tipo de ictus, siendo mayor en el ictus hemorrágico que en el isquémico, y dentro del isquémico, mayor en el cardioembólico sobre el aterotrombótico y el debido a enfermedad de pequeño vaso (Petty et al, 2000). Para el ictus isquémico, además de la ateromatosis de grandes vasos y la fibrilación auricular, son factores de riesgo de mortalidad: la edad, la comorbilidad, la situación funcional previa, la gravedad del ictus y la presencia de ictus o accidentes isquémicos transitorios previos (Hankey et al, 2000; Carter et al, 2007). A los seis meses, los factores de mortalidad a largo plazo son: la edad, sexo masculino, comorbilidad, imposibilidad de regreso al alta al hogar y reingreso (Bravata et al, 2003).

El segundo parámetro, el más utilizado, es la tasa de mortalidad específica o bruta por ictus, que es la proporción de personas que mueren por ictus en un período determinado y en una población, normalmente expresado en 100.000 habitantes/año. Este dato se

puede obtener de estadísticas oficiales en los países desarrollados (el Instituto Nacional de Estadística en España o Eurostat en Europa) y de datos de la Organización Mundial de la Salud para comparaciones mundiales. Así, las enfermedades cerebrovasculares, con 63,12, son la primera causa de muerte en mujeres (72,0) y la tercera en varones (53,9) (INE, 2014). Dentro de Europa tenemos unas tasas bajas, siendo las mayores las correspondientes a los países del Este de Europa, con un gradiente de noreste a suroeste (Truelsen et al, 2006; Müller-Nordhorn et al, 2008). Fuera de Europa, el porcentaje de mortalidad por ictus es mayor en el norte de Asia, África central y región sur del Pacífico (Johnston et al, 2009). Dentro de nuestro país, se perciben diferencias regionales estables en los últimos 25 años, siendo la mortalidad mayor en las regiones del sur (Andalucía, Extremadura y Murcia). Estas diferencias se justifican por factores socioeconómicos y en menor grado por la prevalencia de factores de riesgo vascular. Uno de las tendencias presentes en todas las partes del mundo, mayores en los países desarrollados y que también se perciben en España es la disminución de la tasa de mortalidad por enfermedades cerebrovasculares (Feijin et al, 2014), que se ha atribuido al mejor control de hipertensión y tabaquismo y al mejor manejo de los ictus.

De lo que menos datos hay es del pronóstico a largo plazo de los pacientes con ictus, lo que incluye el tiempo de supervivencia, los factores de riesgo y las causas de muerte. Sólo nueve estudios poblacionales estudian estos factores en comparación con la población general por sexo y edad: Framingham study (Sacco et al, 1982), Moscú (Schmidt et al, 1988), Akita (Kojima et al, 1990), Oxfordshire (Burn et al, 1994), Holanda (Loor et al, 1999), Estudios MONICA sueco (Peltonen et al, 1988) y danés (Brønnum-Hansen et al, 2001), Perth (Hankey et al, 2000, Hardie et al, 2003) y Copenhague (Boysen et al, 2009). No existe ningún estudio español, hueco que la tesis actual cubre.

## **8.2 Mortalidad a largo plazo.**

Todos los estudios poblacionales muestran que la mayor mortalidad se produce en los primeros treinta días y luego en el primer año (cinco veces superior a la población control) y que, aunque luego disminuye con el tiempo, siempre es unas dos veces mayor que la población control (incluso en estudios a diez años), riesgo que es persistente y

significativo. Aunque los datos respecto al sexo no son similares en todos los estudios, parece haber una mayor mortalidad en las mujeres (ajustando la edad, ya que las mujeres con ictus lo sufren a una edad mayor). En cuanto al tipo de ictus, en los ictus isquémicos tienen mayor mortalidad los ictus cardioembólicos que los aterotrombóticos, y éstos que los de causa indeterminada. Los ictus hemorrágicos tienen mayor mortalidad inicial, pero a largo plazo, su pronóstico es mejor. En los estudios poblacionales que analizan periodos de tiempo diferentes (Peltonen et al, 1998; Boysen et al, 2009), se aprecia una disminución de la mortalidad tanto a corto como a largo plazo de los pacientes con enfermedad cerebrovascular, en especial de los ictus leves, isquémicos y en varones. Aunque los ictus en ancianos tienen mayor mortalidad a corto y largo plazo, esta tendencia también se mantiene. Este hecho contrasta con el aumento de ictus debidos a fibrilación auricular y de mayor gravedad de debut (muerte o bajo nivel de conciencia). Las causas de esta disminución de la mortalidad no están claras, se baraja el mejor control de la hipertensión, las unidades de ictus o la prevención secundaria con antiagregación y anticoagulación. A pesar de que el riesgo de mayor mortalidad nunca se iguala al de la población general, los sujetos que sobreviven a largo plazo lo hacen con un buen estado funcional (Schmidt et al, 1988; Anderson et al, 2000).

### **8.3 Factores de riesgo de la mortalidad a largo plazo.**

El análisis de los factores de riesgo para la mortalidad a largo plazo se ha hecho en pocos estudios, varía tanto el tiempo de análisis (en muchos se analizan conjuntamente para la mortalidad a un mes, el primer año y posteriormente) como los factores analizados y por ello, sus resultados son muy divergentes. El único factor de riesgo en el que concuerdan todos los estudios es la edad, siendo mayor a mayor edad, aunque, como es lógico, es mayor el riesgo relativo de muerte en personas jóvenes respecto a los controles de la población general. No hay acuerdo respecto al sexo. Muchos, confundiendo los tiempos de análisis destacan: la gravedad del ictus (medida como hemiparesia, incontinencia urinaria, disfagia, escala de Rankin), la comorbilidad (diabetes, obesidad, enfermedad renal, pulmonar, cardiaca), la carga ateromatosa (claudicación intermitente, ictus recurrente, cardiopatía isquémica), la enfermedad cardiaca (fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca) y la demencia (Tatemichi et al, 1994). Respecto a otros factores de riesgo, no hay acuerdo en la hipertensión (lo es para

algunos estudios, en especial en ictus hemorrágico (Kojic et al, 2009), pero no para la mayoría), algunos señalan el tabaquismo, tampoco lo es para la hipercolesterolemia (que incluso podría ser un factor de protección (Markaki et al, 2014) y en lo que concuerdan la mayoría de los estudios es en la presencia de diabetes (Van Wijk et al, 2005; Han et al, 2008; Eriksson et al, 2012; Rønning et al, 2013).

#### **8.4 Causas de muerte.**

Existe acuerdo en que la mortalidad en los primeros 28 días se debe en su mayoría al ictus (hipertensión intracraneal, neumonía, tromboembolismo), de ahí, la importancia de la calidad en la atención sanitaria y las unidades de ictus. Durante el primer año, la mayor mortalidad también es debida a las consecuencias del ictus. A partir de ahí, los estudios difieren, para algunos, las enfermedades cerebrovasculares son la causa mayoritaria de muerte a lo largo de los años, en otros son las enfermedades cardiovasculares la primera causa (por la coexistencia de enfermedad aterotrombótica especialmente cardiaca), alguno sugiere que los ictus son la causa más importante durante el primer año y las enfermedades cardiovasculares los siguientes años, otros apuntan a que son otras las enfermedades que predominan o que hay un empate entre las tres causas. Solo un estudio señala un exceso de neoplasias (cáncer de pulmón en varones por el tabaquismo), accidentes (por caídas) e incluso suicidios (Brønnum-Hansen et al, 2001).

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

## 1. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.

La incidencia de enfermedad cerebrovascular debería ser similar al esperable en un país desarrollado para este grupo de edad.

El riesgo de muerte de las personas con enfermedad cerebrovascular estaría incrementado con respecto a la población general en la cohorte de ancianos NEDICES.

Las causas de muerte en las personas con enfermedad cerebrovascular podrían ser diferentes a las de la población general.

## 2. OBJETIVOS.

### **2.1 Objetivos primarios.**

Determinar la tasa de incidencia de enfermedad cerebrovascular en las tres poblaciones del centro de España, incluidas en el estudio NEDICES, un estudio poblacional longitudinal de sujetos mayores de 65 años, así como sus diferencias por edad y sexo.

Analizar el riesgo de muerte a trece años de los sujetos con enfermedad cerebrovascular, tanto prevalente como incidente de la cohorte NEDICES, respecto a los participantes que no han padecido esta enfermedad.

Estudiar las causas de muerte de las personas con enfermedad cerebrovascular, y sus diferencias respecto a las causas de muerte de las personas que no han sufrido este cuadro.

### **2.2 Objetivos secundarios.**

Comprobar la influencia de los factores de riesgo vascular en la probabilidad de tener un ictus en esta población.

Identificar aquellas características de las personas con enfermedad cerebrovascular que pudieran modificar el riesgo de muerte y condicionar las potenciales diferencias de mortalidad entre individuos.

Conocer la magnitud del aumento de riesgo de muerte y la duración de dicho riesgo a largo plazo en los sujetos con enfermedad cerebrovascular.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

## 1. METODOLOGÍA GENERAL. DISEÑO DEL ESTUDIO.

### **1.1. Tipo de estudio. Estudio poblacional longitudinal basado en censo. Estudio puerta a puerta.**

El presente trabajo es una parte de un estudio más amplio, el estudio NEDICES (acrónimo en inglés de Neurological Disorders in Central Spain) un estudio poblacional longitudinal, para el estudio de población de 65 y más años, obtenida a partir de censos municipales, en tres zonas de la región centro de España. Este estudio se enmarcó inicialmente dentro de dos proyectos: el World Health Organization Age-Associated Dementia Project (WHO-AAD) (Amaducci et al, 1991) del que deriva también como ejemplo el estudio longitudinal italiano de envejecimiento (Amaducci, 1992) y el estudio EPICARDIAN (Gabriel et al, 1996, Sánchez et al, 2004), estudio biomédico que analiza factores de riesgo cardiovascular y cardiopatía isquémica con el que comparte parte de la población estudiada.

Es un estudio longitudinal o de cohorte para determinar la ocurrencia de un evento en un grupo de individuos inicialmente libres de enfermedad, esto es, en este caso el número de casos nuevos de ictus en una población definida y en un tiempo especificado (Lilienfeldt y Stolley, 1994). Para ello se realizó primero un estudio transversal basal, merced al cual se realizaron los estudios de prevalencia y se establecieron los mecanismos de seguimiento de la cohorte. Se realizó un segundo corte transversal de toda la cohorte para detectar casos nuevos en el lapso de tres años (incidencia), cumpliendo así los criterios recomendados de incluir varios años, para evitar posibles variaciones estacionales y años completos (Malmgrem y Warlow, 1987). El estudio se completó en una tercera fase con un análisis de la mortalidad general de la cohorte con un periodo de seguimiento de 13 años.

Es un estudio basado en el censo. Los estudios epidemiológicos sobre enfermedades crónicas, en especial si el grupo estudiado son ancianos, deben estudiarse con metodología poblacional, esto es, deben incluir a todos los habitantes de una población definida, ya que muchos de estos pacientes no acuden a los servicios sanitarios (Bermejo Pareja et al, 2003). La forma más precisa de seleccionar a la totalidad de una

población son los censos municipales, y éste fue el método utilizado en el estudio NEDICES.

Es un estudio puerta a puerta. Los estudios poblacionales sobre enfermedades para las que no existe un tratamiento curativo, como la enfermedad de Alzheimer o la de Parkinson, o a las que a veces no se les da importancia, como el temblor o el ictus, sobre todo si aparecen en pacientes, con frecuencia muy ancianos, se estudian con metodología puerta a puerta, para revisar a todos los habitantes de una población definida por el censo municipal, con el fin de no perder a los pacientes que no consultan por estas enfermedades. Con esta metodología se investiga a toda la población seleccionada o elegible y de esta manera se determina el número de participantes en un determinado momento (día de prevalencia) tanto para el primer corte como para el segundo corte (Last, 2001; Koepsell y Weiss, 2003).

Es un estudio cerrado, es decir, solo los pacientes cribados al inicio se siguen a lo largo de todo el estudio, no entra ningún participante más, aunque, como mostramos a continuación, se ha intentado por todos los medios, minimizar las pérdidas de sujetos. Es un estudio sociomédico, con escasos datos biológicos, lo que puede influir en la detección de algunos factores de riesgo, tal y como se discutirá más adelante, pero de diagnóstico neurológico por especialistas, entrenados además para tener una concordancia en sus criterios diagnósticos.

El estudio NEDICES tiene dos tipos de objetivos: neurológicos y generales. Los objetivos generales son: el estudio del estado de salud, estilo de vida, factores de riesgo cardiovascular y su evolución (en el tiempo de seguimiento de la cohorte) y su repercusión en la mortalidad de la misma. Los objetivos neurológicos son analizar la incidencia, prevalencia, factores de riesgo y mortalidad de cuatro enfermedades neurológicas crónicas (demencia y enfermedad de Alzheimer, alteración cognitiva, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo, ictus e isquemia transitoria y temblor senil). Para ello se estudian tres zonas de la región centro de España (Margaritas, barrio de Getafe; Lista, Distrito Urbano de Salamanca, barrio de Madrid; y Zona básica de salud de Arévalo en Ávila) mediante selección censal con una metodología “puerta a puerta” en dos fases.

La metodología de dicho proyecto ha ya sido publicada (Bermejo Pareja et al, 2001) así como los principales objetivos neurológicos del mismo (ver anexo de publicaciones del

estudio NEDICES). A continuación se presentarán tanto los aspectos metodológicos generales como aquellos más particulares en cuanto a la detección y estudio de los sujetos con enfermedad cerebrovascular.

### **1.2. Estudio en dos fases.**

Las mencionadas enfermedades neurológicas son padecimientos difíciles de diagnosticar y requieren el concurso de especialistas. No es posible por motivos económicos y de tiempo que un grupo de especialistas estudie a una gran cantidad de participantes, la gran mayoría de los cuales no padece las enfermedades a estudiar, pues tanto la demencia, como la enfermedad de Parkinson, el temblor o el ictus son relativamente raras. Así pues, para que estos estudios epidemiológicos poblacionales sean factibles, se requiere una metodología que se denomina de cribado (*screening*) (Anderson y Kalton, 1990; Bermejo Pareja et al, 2003), que consiste, esencialmente, en realizar un test de detección de la enfermedad a estudiar en toda la población (con conocimiento de su sensibilidad y especificidad). Sólo los sujetos que son positivos en este test son estudiados por los especialistas.

Esta metodología se realiza en dos fases. En la primera o fase I (de cribado o *screening*) se encuesta a toda la población elegible; en la fase II (de diagnóstico) se estudian sólo los posibles casos (con cribado positivo) y se efectúa un diagnóstico. La fase I suele ser realizada por investigadores legos (encuestadores sin capacitación médica, estudiantes o amas de casa del barrio) y la fase II ha de efectuarse por especialistas entrenados en el diagnóstico de las enfermedades que son objeto del estudio (Bermejo Pareja, 2003; Koepsell y Weiss, 2003). Se realiza también un estudio previo de sensibilidad de los instrumentos de cribado efectuados para calcular la eficacia de éste, y un estudio de falsos negativos para el cribado, para verificar de nuevo en el estudio de campo esta eficacia (Anderson et al, 1998; Bermejo Pareja, 2003). En el caso de los ictus se efectuó además un análisis de la variabilidad interobservador entre los neurólogos participantes en el estudio, que mostró una aceptable concordancia para el diagnóstico tanto de accidente isquémico transitorio como de ictus (Díaz Guzmán et al, 1999).

### **1.3. Primer Corte. Estudio de prevalencia de las enfermedades neurológicas.**

#### 1.3.1 Prevalencia puntual.

Se utilizó la prevalencia puntual como la medida de frecuencia más útil en enfermedades crónicas irreversibles (Last, 2001), y se estableció el 1 de Mayo de 1994 como día de prevalencia puntual. Esto es, la presencia de demencia, parkinsonismo, temblor e ictus debía estar presente el día de prevalencia para considerar al participante del estudio afecto de la misma. En el caso del ictus o el accidente isquémico transitorio, éstos debían haber sucedido antes o en el día de prevalencia, y el sujeto haber sobrevivido para ser incluido como afecto para estas enfermedades. Se realizó un estudio piloto sobre la prevalencia de ictus previo al estudio general (Bermejo, 1997).

#### 1.3.2 Cuestionarios y recogida de información.

La evaluación inicial se realizó entre 1994 y 1995. El protocolo del estudio NEDICES en el primer estudio transversal constó de un amplio cuestionario que debía ser cumplimentado por todos los participantes y los allegados en la fase I. Este cuestionario fue realizado por entrevistadores legos entrenados para interrogar de forma uniforme, y con lenguaje no sofisticado médicamente, que visitaron a los participantes en su domicilio o en las residencias cercanas. El cuestionario inicial incluía unos 500 ítems que evaluaban: datos demográficos, estado general de salud (salud subjetiva, principales enfermedades crónicas, capacidad funcional y consumo de fármacos), factores de riesgo vascular y varias características del estilo de vida (ingesta de alcohol, hábito de fumar y práctica de ejercicio físico). Así mismo, constaba de un protocolo de cribado (*screening*) para las enfermedades neurológicas investigadas: temblor esencial, ictus y accidente isquémico transitorio, demencia y parkinsonismo. Se crearon otros tres tipos de cuestionarios: para los pacientes que rechazaron la entrevista cara a cara existía un minicuestionario que se enviaba por correo a dichos participantes (constaba de características demográficas, enfermedades crónicas, enfermedades neurológicas, fármacos y nombre y dirección de su médico de atención primaria); un cuestionario más extenso para el médico de atención primaria si no se realizó el protocolo completo o sólo se respondió al minicuestionario; y un cuestionario de mortalidad para los

pacientes fallecidos en el momento de la entrevista que eran elegibles. Familiares y cuidadores rellenaron los cuestionarios en los casos de personas analfabetas. En la fase II, realizada por neurólogos, se rellenó un documento específico para la enfermedad neurológica detectada en la fase de screening (de las cuatro investigadas) con datos de anamnesis, exploración, escala, pruebas complementarias y diagnóstico final.

### 1.3.3 Detalles de la realización de las dos fases del estudio.

#### a) Fase I

Para la sensibilización de la población se contactó inicialmente con los concejales de sanidad de cada uno de los tres ayuntamientos, se envió una carta de presentación del estudio a cada sujeto elegible solicitando su colaboración y explicando brevemente el objeto del estudio, se divulgó el mismo en prensa y radio local y televisión autonómica y se telefoneó a cada sujeto uno o dos días antes de proceder a la entrevista para toma de contacto y acordar el lugar y hora de la cita. Los encuestadores, en su mayoría estudiantes de trabajo social, recién licenciados de carreras de ciencias sociales o enfermería fueron entrenados durante seis o siete sesiones a lo largo de 15 días, tanto para el pase del cuestionario como sobre todo para la realización de los test neuropsicológicos, con apoyo de seis entrevistas de screening grabadas en video.

Una vez que el ciudadano aceptaba la entrevista, ésta se realizaba en el ambulatorio más cercano o en su domicilio, solicitando que fuera acompañado por un familiar y llevase la medicación actual y los informes médicos disponibles. Antes de la entrevista, el sujeto o familiar debían firmar un consentimiento informado de aceptación del estudio. El cuestionario completo de salud y cribado neurológico estaba muy estructurado, y era leído palabra por palabra, pudiendo ser explicado por parte del entrevistador si no lo comprendía, evitando sesgos de inducción. La duración media de la entrevista fue de 40 a 60 minutos, aunque se podía prolongar hasta dos horas en algunos sujetos. El entrevistador rellenaba los epígrafes del cuestionario y podía escribir al final de la entrevista un comentario libre sobre algún aspecto relevante de la misma.

Si un sujeto elegible no respondía a la carta de presentación o llamada telefónica, se le reenviaba otra carta y se repetían al menos seis llamadas de teléfono a diferentes horas y días. Si no se lograba con este proceder el contacto, se intentó conseguir información de vecinos, familiares o médicos de familia. Para aumentar la confianza en el estudio, los

entrevistadores llevaban una carta de identificación expedida por las autoridades municipales en los barrios de Margaritas y Lista, no así en el área rural. Si el sujeto rechazaba la entrevista, a las dos semanas se intentaba contactar de nuevo por vía telefónica, nueva visita o por correo. En este caso se remitía un minicuestionario como se ha descrito antes y se recogían los datos mediante otro cuestionario a su médico de familia. Para los pacientes fallecidos existía otro cuestionario que podía ser respondido por algún familiar.

#### b) Fase II

Cuando un paciente obtenía una puntuación que se consideraba de cribado positivo para deterioro cognitivo o tenía alguna respuesta positiva a los cuestionarios de cribado de ictus, temblor o parkinsonismo, o estos eran dudosos, se volvía a contactar con los sujetos para ofrecer un examen neurológico, explicando los motivos y ofreciendo un resumen de su situación de salud. Esta fase fue realizada por neurólogos, preferentemente en los ambulatorios o centros de salud más cercanos al domicilio del entrevistado, o en su domicilio cuando esto no era posible. Esta entrevista, que duraba como media unos 20 a 40 minutos, constaba de una anamnesis, una exploración neurológica reglada con instrumental básico y se realizaba o no el diagnóstico como posible/dudoso o probable/confirmado. Si el paciente rehusaba o había fallecido, se intentó una entrevista telefónica o se buscó información válida por otras fuentes (familiares, médico de atención primaria, registros hospitalarios).

### **1.4. Segundo corte. Estudio de incidencia de enfermedades neurológicas.**

#### 1.4.1 Tasa de incidencia.

Con el objeto de determinar la tasa de incidencia o densidad de incidencia de las cuatro enfermedades neurológicas crónicas objeto de estudio (ictus, demencia y deterioro cognitivo, parkinsonismo y temblor) se realizó un segundo corte, determinándose como día de corte el 1 de Mayo de 1997, tres años después del basal, con el doble objetivo de incluir años enteros y varios años para evitar variaciones estacionales. Se intentó determinar así el número de casos nuevos de ictus y accidente

isquémico transitorio (en el caso analizado) en esta población bien definida y en el tiempo analizado.

#### 1.4.2 Cuestionarios y recogida de información.

La metodología del segundo corte fue similar a la del primero: estudio en dos fases en las tres áreas del corte basal, a la misma población cribada en el primer corte y con análogo proceder general de estudio en las dos fases. El análisis del corte basal llevó al equipo del estudio NEDICES a modificar levemente el cuaderno de recogida de datos, incrementando moderadamente el contenido de la información general a recoger (unos 800 items por participante). El resto de los protocolos: minicuestionario postal y cuestionario de fallecimiento no se modificaron, aunque se amplió el cuestionario de evaluación de los médicos de familia a los participantes que no quisieron ser evaluados directamente. El cuestionario de la segunda fase realizado por neurólogos no difirió del realizado en el primer corte.

Las principales modificaciones del protocolo general fueron: matizaciones sobre cuestiones demográficas, estado general de salud, factores de riesgo y características de estilo de vida; se añadió un cuestionario de calidad de vida y una batería psicométrica elemental; se mantuvieron los mismos instrumentos de cribado para las enfermedades neurológicas objeto de investigación pero incluyendo un cuestionario específico con varias preguntas sobre la enfermedad por si un médico u hospital hubiera diagnosticado al participante en el periodo de tres años de alguno de los trastornos mencionados. Los aspectos referentes a la formación del personal investigador, aspectos éticos sobre los participantes, control de calidad e informatización de los datos y resultados fueron semejantes a los realizados en el primer corte. Aunque el equipo general permaneció estable, en este segundo corte se incrementó con nuevos investigadores, entre ellos el autor de esta tesis.

#### 1.4.3 Detalles de la realización de las dos fases del estudio.

Aproximadamente cinco meses antes del día de prevalencia se comenzaron a enviar las cartas de recuerdo de este nuevo estudio y las citaciones para el examen de la fase I a los 5.278 participantes de los que se tenía información de cribado en la primera fase. La

implementación de la investigación resultó muy semejante a como se realizó en el corte basal por lo que me remito al apartado correspondiente previo. La duración del estudio fue de alrededor de un año, como en el corte basal, para la mayoría de los participantes, finalizándose el estudio en 1998, sin embargo, algunos pocos participantes fueron entrevistados con posterioridad y siempre sus diagnósticos neurológicos fueron referidos al día de corte puntual elegido.

Hay que destacar, en esta segunda ola, la investigación que se hizo, por todos los medios de que se disponía (allegados y familiares, médicos de familia e historiales de atención primaria, archivos de hospital, registro de mortalidad de la Comunidad de Madrid) de los datos referentes a la mortalidad y sus causas en todos los participantes de la cohorte. El autor de esta tesis telefoneó a los domicilios de todos los individuos fallecidos con sospecha de haber sufrido o haber muerto por un ictus con el fin de, una vez identificado el entrevistador y el motivo de su llamada, realizar un cuestionario telefónico a sus familiares (siempre que fuera posible, porque muchas casas habían cambiado de dueño tras el deceso) sobre estos aspectos. Fue llamativa la excelente colaboración de los familiares en la práctica totalidad de los casos de información tan sensible sobre seres queridos recientemente fallecidos.

### **1.5 Aspectos éticos.**

El estudio fue aprobado por los comités éticos y de investigación de los Hospitales Universitarios “12 de Octubre” y de “la Princesa” de Madrid. Dado que el estudio es epidemiológico no se hizo correr riesgo alguno a los sujetos participantes. En cambio, se ha ofrecido, de modo gratuito, un resumen de la situación de salud al finalizar la evaluación. Si en el transcurso del cuestionario, entrevista o examen neurológico se detectaba algún proceso patológico desconocido para el paciente y de importancia (por ejemplo, hipertensión arterial, parkinsonismo etc...) se le comunicaba al paciente y se le facilitaba una nota escrita para su médico de atención primaria para el control del caso. Dada la característica observacional de este estudio, en ningún momento se realizaron actitudes terapéuticas directas.

La firma de un consentimiento informado del ciudadano (o de un allegado en el caso de imposibilidad de aquel) fue condición *sine qua non* para la participación en la cohorte, y aquella se obtuvo de los familiares cuando existía afectación cognitiva o sensorial grave del sujeto. Se explicaron previamente a la firma de dicho consentimiento: la naturaleza del proyecto de investigación, el procedimiento del estudio, los riesgos y beneficios potenciales del estudio, remarcando que la participación en el estudio era voluntaria, con garantía de protección de la confidencialidad. Antes de proceder a la entrevista, el encuestador se ofreció para responder a cualquier pregunta sobre el estudio. Se facilitó un impreso con los nombres y el teléfono de contacto del equipo investigador. La información obtenida por el estudio ha sido guardada en archivos numerados (sin nombre) y de forma estrictamente confidencial en ordenadores y despachos accesibles sólo al equipo del estudio, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos (Ley PDP 15/1999 y RD 1720/2007).

### **1.6. Ayudas recibidas por el estudio NEDICES.**

El estudio NEDICES ha sido realizado fundamentalmente con Ayudas de investigación de agencias públicas, como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 93/0773; 96/1993), Comunidad de Madrid (CAM 94/0032 y 05/010/96) y Ministerio de Educación y Ciencia, C. I. de Ciencia y Tecnología (PB 1225-C04). La red CIEN facilitó becarios que han colaborado con las publicaciones y finalmente se dispuso de Ayudas a la investigación 2004 de la Junta de Castilla y León, de la Fundación Mutua Madrileña (2006) y del FIS (07-9/pi061580) para el estudio de la mortalidad de la cohorte. La asociación científica AEINN facilitó a los neurólogos algunos viajes a las áreas de estudio y reuniones, y la Fundación Pfizer y la Fundación Neurociencias y Envejecimiento han contribuido al análisis de los factores de riesgo vasculares y a la presentación de datos en congresos.

### **1.7. Miembros del estudio NEDICES.**

Desde su inicio, el estudio NEDICES ha sido coordinado por el Dr. Félix Bermejo Pareja, en la actualidad jefe de Servicio de Neurología del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid. Durante su desarrollo, numerosos colaboradores han participado en las distintas fases:

- *Coordinadores, monitores, psicólogos*: M. Alonso, J.G. Castilla, C. Gómez, L. Lizarralde, L. López, F. Pérez del Molino, V. Puertas-Martín, C. Rodríguez, C. Saiz, F. Sánchez-Sánchez.
- *Informáticos y estadísticos*: G. Fernández, P. Rodríguez, R. Trincado.
- *Sociólogos*: J.M. Morales, J. Rivera-Navarro.
- *Epidemiólogos*: R. Boix, R. Gabriel, A. Gómez de la Cámara, M. J. Medrano, F. Pozo.
- *Neurólogos*: J. Benito-León, A. Berbel, J.R. García, J. Díaz-Guzmán, C. Fernández, A. Martínez-Salio, J.A. Molina, J. Olazarán, J. Pardo, D. Pérez, I.J. Posada, J. Porta-Etessam, J. Rodríguez, R.A. Saíz, C. Sánchez, M. de Toledo, A. Villarejo.
- *Geriatras*: E. Carrillo, V. Domingo, M.T. Jiménez, S. Vega.
- *Asesores*: DW Anderson, J.I. González-Montalvo, E. Louis, J.M. Morales, A. Portera-Sánchez, W Rocca, J. Rosario.

Esta es una lista breve, ya que el estudio no se hubiera podido llevar a cabo sin la colaboración de los médicos de familia y autoridades sanitarias y municipales de las áreas geográficas donde se llevó a cabo.

## II. POBLACIÓN Y SUJETOS DE ESTUDIO. MUESTRA.

Los participantes objeto de estudio en NEDICES son personas de 65 y más años de edad (el texto se refiere a ellos como “ancianos” o “mayores”). La edad de los participantes y los cálculos de población de las diferentes áreas de estudio seleccionadas se fijaron a fecha 31 de diciembre de 1993.

### **2.1. Selección de áreas geográficas y de sus poblaciones.**

Con la intención de obtener una población que representara de manera adecuada las diferentes características socioeconómicas de nuestro entorno, se seleccionaron tres zonas del centro de España (figura 2.1): dos urbanas de distinto nivel socioeconómico

(Getafe y Madrid) y una rural (Arévalo, provincia de Ávila). Las características demográficas básicas de estas poblaciones son las siguientes:

A) Barrio de Las Margaritas (Getafe).

Getafe es la séptima ciudad más poblada de Madrid, con 140.341 habitantes (en el año 1992), localizada en el Sur de la Comunidad, constituida fundamentalmente por personas de clase trabajadora (trabajadores de “cuello azul”), en su mayor parte emigrantes de regiones del sur de España. El barrio de Margaritas está situado en la zona centro-norte de la ciudad. Es un barrio construido en los años 70, de poca extensión pero con muchas calles concentradas con una densidad de población de 1775,4 hab/km<sup>2</sup>. La principal fuente de empleo la constituye el sector servicios, con maquinaria industrial, eléctricas y electrotecnia, material de transporte, fundiciones y construcciones. Se eligió porque en el momento del estudio con 14800 habitantes, su población anciana (65 y más años) ascendía a 2.134 (el 15,5% de índice de envejecimiento a 31 de Diciembre de 1993). Se seleccionaron todos los mayores del censo municipal del citado barrio.

B) Barrio de Lista.

Está situado en la ciudad de Madrid, dentro del Distrito Urbano de Salamanca, con 147.707 habitantes. El barrio de Lista es uno de los seis barrios bien delimitados por el Servicio de Estadística del Ayuntamiento de Madrid. Dicho barrio tiene su origen a finales del siglo XIX, está localizado en el centro de Madrid, con una densidad de población de 210 hab/km<sup>2</sup>, constituido por un vecindario de clase media y media-alta (trabajadores de “cuello blanco”). La principal fuente de empleo la constituye el sector servicios, dedicado fundamentalmente a la administración y comercio. Se eligió porque con 22.160 habitantes, su población anciana (65 y más años) ascendía a 5.540 (el 25% de índice de envejecimiento). De esa población se seleccionó una muestra proporcional, aleatoria y estratificada, por grupos de 5 años de edad y sexo, integrada por 2.113 mayores, como en el caso anterior, proveniente del censo municipal del barrio.

### C) Zona rural de Arévalo (Ávila).

Es un área rural que consta de 31 municipios y 7 pedanías, todos, excluyendo la ciudad de Arévalo, menores de 1000 habitantes, pertenecientes en su mayoría a la provincia de Ávila (comarca de la Tierra de Arévalo) y algunos a la provincia de Segovia, próximos a Arévalo, situados a 125 km al noroeste de Madrid. Se trata de una población rural, con una densidad de población de 24,83 hab/km<sup>2</sup>. Excluyendo la población de la ciudad de Arévalo (al considerarla urbana), sumaban unos 8.950 habitantes, cuya población anciana (65 y más años) ascendía a 2.148 (24% de índice de envejecimiento). La principal fuente de empleo es la agricultura, siendo el cereal el cultivo predominante. Se seleccionaron todos esos mayores y como en los casos anteriores, la población se obtuvo del padrón municipal, que es cruzado anualmente con el censo médico controlado por cada médico, que es el responsable de actualizar mensualmente su cupo (altas, bajas, defunciones).

Figura 2.1 Localización geográfica de las tres poblaciones seleccionadas en el estudio NEDICES.



## **2.2. Justificación de la elección de áreas y tamaño poblacional.**

Estas tres poblaciones fueron elegidas de acuerdo con los siguientes criterios:

A) Tener una población censal de alrededor de 2.000 personas mayores de 65 años. Es un tamaño adecuado para poder evaluar tanto la prevalencia como la incidencia a tres años de las enfermedades neurológicas investigadas por área. El cálculo del tamaño mínimo para evaluar la enfermedad de interés con menor incidencia (Enfermedad de Parkinson), con los intervalos de confianza usuales (95%), y una disminución calculada de la cohorte del 15-20% anual, era superior a 1.500 participantes. En el caso de la enfermedad cerebrovascular, de acuerdo con los datos previos del equipo investigador (Bermejo Pareja et al, 1993) así como estudios internacionales publicados de prevalencia e incidencia en esta edad (Kutzke, 1985; Warlow, 1998; Feigin y Howard, 2008) la estimación del tamaño muestral era suficiente.

B) Existencia de registros informáticos con datos médicos de atención primaria en el área de salud.

C) Motivos profesionales como eran la buena relación entre el grupo de neurólogos y epidemiólogos del estudio NEDICES y los médicos de atención primaria y autoridades locales, para intentar minimizar el rechazo a participar en la cohorte, y poder completar la información con datos médicos en los casos de rechazo.

D) Existencia de suficientes diferencias de estructura socioeconómica entre las tres áreas que permitieran obtener una población total de estructura social, estilo de vida, nivel educativo y socioeconómico, hábitat, lugar y estilo de vida variados, que facilitara la evaluación de los diferentes factores de riesgo cerebrovasculares en la génesis de las enfermedades a estudiar. La diferente composición social de las poblaciones permitiría *a priori* contar con una mezcla de población anciana con diferentes estilos de vida y verosíblemente de factores de riesgo.

E) Poblaciones que pudieran ser atendidas por un único equipo neurológico (Hospital Universitario “12 de Octubre”) para disponer así de criterios diagnósticos más

uniformes. Como se ha indicado, dicha concordancia en el caso de la enfermedad cerebrovascular fue comprobada estadísticamente (Díaz Guzmán et al, 1999).

### **2.3 Condiciones de elegibilidad.**

En cada municipio (Getafe para el barrio de Margaritas, Junta municipal del distrito de Salamanca para Lista y Arévalo para su zona de influencia) cada ayuntamiento disponía de un censo regular de la población que incluía información con los siguientes datos: sexo, fecha de nacimiento, domicilio, teléfono y nivel académico alcanzado. Con periodicidad anual se modifican de tal modo que se incluyen nacimientos y se retraen fallecimientos y cambios de residencia. Un residente queda definido en el padrón como aquella persona que habita de modo usual en el municipio, de tal manera que vota y se le recaudan impuestos en este lugar de residencia.

El universo muestral se obtuvo de la lista censal de todos los residentes mayores de 64 años a fecha 31 de Diciembre de 1993. En las áreas de Margaritas y Arévalo todas las personas mayores de 65 años y más del censo fueron consideradas elegibles. En el barrio de Lista, como se ha expuesto antes, se realizó un muestreo previo al inicio de unas 2.000 personas, obtenido por edad (grupos de 5 años) y sexo, de modo que fueran representativas del total de la población de dicha zona mayor de 65 años.

Las condiciones precisas de elegibilidad de la población anciana en las tres zonas para poder participar en el estudio fueron: estar vivo y localizable, poseer residencia censal en las áreas a 31 de Diciembre de 1993, y tener residencia real durante seis o más meses en 1993, para evitar los problemas de seguimiento que acarrear los ciudadanos empadronados en un municipio, pero sin residencia habitual en él.

El estudio incluyó como elegibles a los mayores que vivían en su domicilio o en instituciones, si éstas estaban ubicadas en el barrio o cerca de él, excluyendo a los empadronados en el barrio pero institucionalizados fuera de él por razones de factibilidad de la investigación. La investigación obtuvo datos en los dos cortes de la familia y allegados, si estaban implicados en el cuidado de las personas elegibles, en las tres comunidades (Bermejo Pareja et al 2001; Morales et al, 2004).

Las autoridades municipales proporcionaron los padrones correspondientes después de presentar documentación del estudio en los Departamentos de Estadística

correspondientes. Entre otros trámites, se hizo constar que el estudio estaba financiado por la agencia estatal de investigación biomédica mediante beca FIS (formación e investigación en salud), se explicaron los objetivos y metodología del mismo, y se aseguró que el equipo investigador mantendría la debida confidencialidad de los datos. Esta confidencialidad se guardaría mediante llave, claves secretas en los soportes informáticos y codificación de los sujetos a estudio.

### 3 ESTUDIO DE PERSONAS CON ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR.

#### **3.1. Fase I. Instrumentos de cribado.**

El instrumento de cribado utilizado fue la adaptación española del cuestionario propuesto por la OMS para el estudio MONICA). Así, la detección de sujetos que habían sufrido un ictus o un accidente isquémico transitorio antes del primer punto de corte (1 de Mayo de 1994) en el caso del estudio de prevalencia, y los casos incidentes hasta el segundo punto de corte (1 de Mayo de 1997) se realizó mediante la respuesta a estas cuatro preguntas, si alguna resultaba positiva, se hacían nuevos bloques de preguntas:

95. ¿Ha sufrido usted alguna vez un ACV (trombosis, embolia cerebral)?

Si es afirmativo, se completaba con un cuestionario más extenso:

95a ¿qué edad tenía usted cuando el primer ataque ocurrió?

95 b ¿le vio a usted algún médico?

95 c si fue hospitalizado, nombre y lugar del hospital

95 d ¿tiene informe?

Estás preguntas se repiten para cada uno de los episodios

95 ll ¿alguna vez ha tenido dificultad repentina e importante para hablar?

95 m ¿alguna vez se la ha torcido la boca de forma brusca?

95 n ¿alguna vez ha sufrido de repente una parálisis o falta de fuerza en un brazo o una pierna?

Si alguna es afirmativa: ¿le duró más de 24 horas?

Se consideraron como “screening positivo” y por tanto, susceptibles de ser examinados por un neurólogo en una consulta o su domicilio aquellos sujetos que: (1) respondieron positivamente al menos a una de las cuatro preguntas anteriores; o (2) no había respuesta o era errónea a alguna de estas preguntas; o (3) el sujeto o un acompañante narraba una historia de ictus. Para comprobar la validez de este cuestionario de screening, durante el primer corte, se seleccionó una muestra aleatoria de 183 sujetos que hubieran respondido de modo negativo a todas las preguntas, que fueron examinados, sin encontrar ninguno con enfermedad cerebrovascular (Bermejo Pareja et al, 2001).

### **3.2 Fase II. Diagnóstico clínico.**

Cualquier individuo que hubiera contestado afirmativamente a cualquiera de las cuatro preguntas era localizado (en la mayoría de los casos telefónicamente) por el neurólogo. Tras su identificación, se le leían de nuevo las preguntas, y en caso de verificarse que la respuesta era correcta, se procedía a citar al paciente para poder historiarle y examinarle. Si en la entrevista telefónica se detectaba un error en la cumplimentación del cuestionario, se corregía el ítem mal anotado. Por último, si durante dicha entrevista se verificaba que no había tenido un ictus sino otra patología que lo pudiera simular y causase una respuesta positiva a alguna de las preguntas, se anotaba la causa del error. Esto también se hacía si se detectaban estos falsos ictus en la fase de entrevista. También fueron evaluados por un neurólogo los participantes que: daban alguna respuesta positiva en los cuestionarios de cribado en demencia, parkinsonismo o temblor; tenían un cuestionario de cribado incompleto; o existía alguna información contradictoria sobre los datos del cribado (cribado dudoso).

Esta fase se realizó preferentemente en los ambulatorios de atención primaria o en las consultas de los Hospitales Universitarios “12 de Octubre” y “la Princesa”, aunque muchos ciudadanos, sobre todo incapacitados o en cama, fueron visitados en sus domicilios. Se procuró que el neurólogo efectuara la entrevista cara a cara con el paciente. Esta entrevista diagnóstica duraba unos 20-40 minutos de media y en ella se precisaba el comienzo de las enfermedades neurológicas y su relación con el día de

corte. La evaluación incluía una anamnesis semiestructurada en la que se preguntaban los datos abajo referidos, una exploración neurológica, la escala funcional de Rankin modificada (Bamford et al, 1990), el diagnóstico neurológico definitivo y como se obtuvo la información. Todos los casos de ictus fueron evaluados al menos por uno de los neurólogos participantes. Si este neurólogo tenía alguna duda respecto al diagnóstico, el paciente era valorado de nuevo por un neurólogo diferente. Las historias clínicas de los participantes que recibieron el diagnóstico de ictus o accidente isquémico transitorio fueron revisadas por un neurólogo especializado en esta patología (J. Díaz Guzmán en el caso de la prevalencia, este autor en el caso de la incidencia).

Se ha señalado anteriormente las estrategias de búsqueda de información en todos los participantes de la cohorte que no respondieron en el segundo corte, con el fin de minimizar en lo posible las pérdidas de pacientes.

### **3.3 Criterios diagnósticos. Definición de casos.**

El diagnóstico de ictus fue realizado por el consenso de dos neurólogos basado en la entrevista clínica o en la revisión de los informes médicos. Se siguieron los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) usados en el estudio MONICA tanto para la definición de ictus como para la de accidente isquémico transitorio, así como sus subtipos: isquémico, hemorrágico o de subtipo desconocido, tal y como se ha explicado extensamente en la introducción de la tesis. La clasificación del subtipo de ictus fue realizada basándose en informes clínicos, de neuroimagen y la opinión de los neurólogos participantes en el estudio. Para obtener los datos de incidencia, se contabilizó únicamente el primer episodio, de acuerdo con las guías clínicas del comité ad hoc para la clasificación y pronóstico de la enfermedad cerebrovascular (Millikan et al, 1975).

Para evitar errores diagnósticos, se consideraron síntomas claves: (1) debilidad, torpeza o alteración sensitiva en uno o ambos miembros del mismo lado, trastorno del habla o el lenguaje, pérdida de visión en un ojo o en parte del mismo o hemianopsia homónima como síntomas de territorio carotídeo; (2) debilidad o torpeza (ya sea ipsi o contralateral), alteración sensitiva, ceguera o hemianopsia homónima, ataxia o inestabilidad no asociada a vértigo y/o (3) dos o más de los siguientes: diplopía, disfagia, disartria o vértigo como síntomas de territorio vertebrobasilar. Se consideró

accidente isquémico transitorio como un déficit focal neurológico de inicio agudo en la distribución de un territorio cerebrovascular con recuperación sin secuelas en menos de 24 horas, una vez excluidas las causas no vasculares. Síntomas con inicio gradual, fenómenos motores o visuales positivos, rachas de sacudidas, vértigo o diplopia aislados, caídas inexplicadas o parestesias en el contexto de hiperventilación no se consideraron accidentes isquémicos transitorios. Únicamente aquellos pacientes cuyos síntomas duraron menos de 24 horas, pero que presentaron una imagen de infarto en la neuroimagen fueron reclasificados como ictus. El diagnóstico de ictus o accidente isquémico transitorio se consideró definitivo si: (1) otro médico había diagnosticado un ictus o un accidente isquémico transitorio y el neurólogo revisor del estudio lo ratificó y (2) aquellos sujetos incluidos en el estudio que presentaban secuelas consistentes con el diagnóstico de ictus.

### **3.4 Otras variables de estudio.**

El estudio incluía información demográfica, social, salud percibida, cribado de las otras enfermedades neurológicas de interés en el estudio, escalas de demencia (MMSE-37, escala FAQ de Pfeffer, añadiéndose el índice de Katz en el segundo corte) y enfermedades crónicas, fármacos y observaciones, tanto del entrevistador en la primera fase, como del neurólogo en la segunda. De interés para el análisis de los factores de riesgo en las enfermedades cerebrovasculares fueron la recogida de datos sobre factores de riesgo clásicos para enfermedad cardiovascular y los hábitos de vida.

Así se preguntó, tanto en el primer como en el segundo corte, con un cuestionario con preguntas específicas basado en el Proyecto MONICA (MONICA, 1990) sobre:

- Cardiopatía: preguntas condicionadas, con un máximo de 13 preguntas.
- Diabetes mellitus: siete preguntas sobre diagnóstico, duración de la enfermedad y tratamiento.
- Hipertensión arterial: seis preguntas sobre diagnóstico, duración de la enfermedad y tratamiento.
- Hipercolesterolemia: cuatro preguntas sobre diagnóstico, duración de la enfermedad y tratamiento.

Respecto a los hábitos de vida, se preguntó sobre la ingesta de alcohol y el consumo de tabaco adaptándose al español las preguntas del Manual de Procedimientos del estudio WHO-AAD (WHO-Program for Research on Aging, 1990). Así se preguntó sobre:

- Ingesta de alcohol, con diversas preguntas condicionadas, máximo 8 preguntas.
- Tabaquismo, con similar método, máximo 9 preguntas.

Aunque en ambos casos, se intentó recoger la cantidad y la duración del consumo, estos datos fueron muy difíciles de analizar, lo que influye sobre todo, como veremos en los resultados, en la correlación de las patologías con el consumo de alcohol, no así con el tabaquismo que se pudo analizar como una variable dicotómica (haber fumado o no).

La depresión se recogió de modo descriptivo como una enfermedad crónica más (si padecía o no, si había sido diagnosticado o no, cuándo, cuántos episodios y si había sido hospitalizado). No se cumplimentó una escala *ad hoc* ni se contó con un experto que hubiera sido necesario para establecer el diagnóstico de modo definitivo, pues no era un objetivo del estudio, lo que limita la validez de este diagnóstico como factor de riesgo.

#### 4. TERCER CORTE. OBTENCIÓN DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA MORTALIDAD Y SUS CAUSAS.

Se estudió la mortalidad general de toda la cohorte con un período de seguimiento de 13 años, determinando el *status* vida / muerte y fecha de fallecimiento de todos los casos, tomando como fecha inicial la fecha de *screening*, y como fecha de análisis de mortalidad el 1 de Mayo de 2007. Las defunciones ocurridas desde el reclutamiento de la cohorte se obtuvieron a partir de las historias clínicas y mediante el cruce de la base de datos del estudio NEDICES con el Registro Nacional de Defunciones proporcionado por el Instituto Nacional de Estadística (INE). El cruce se realizó mediante la detección de concordancia de sexo, fecha de nacimiento y apellidos (por este orden). En caso de discrepancia en cuanto a fecha de defunción se tomó como correcta la fecha reflejada en el certificado de defunción.

La variable tiempo fue calculada como personas-año desde la fecha de *screening* hasta la fecha de defunción en el caso de los participantes fallecidos (evento a estudio), o hasta el 1 de Mayo de 2007 en los participantes vivos (casos censurados). En el caso de

los 50 sujetos fallecidos desde su selección en el censo, pero antes del inicio del estudio, y que habían sido estudiados a través de un familiar, el tiempo de evaluación se computó como 0,5 meses.

Las causas de muerte se han analizado mediante el "Fichero Nacional Básico de Defunciones según Causa de Muerte" del Instituto Nacional de Estadística, tras obtener los permisos pertinentes. Este registro se realiza con los datos de cada Boletín Estadístico de Defunción, que los médicos rellenan junto con el Certificado de Defunción. Recoge la causa básica o fundamental de muerte, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, la ICE-9 desde 1980 hasta 1999, y la ICE-10 desde esa fecha.

## 5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

### **5.1 Incidencia.**

Se ha utilizado como programa para el análisis estadístico el SPSS versión 18,0 (SPSS, Inc, Chicago, IL). Las tasas de incidencia se calcularon en personas-año. Se define así la incidencia como el número de nuevos casos de enfermedad cerebrovascular que ocurren durante el periodo de estudio (entre el corte basal y el de seguimiento) dividido por el total de personas/tiempo de observación, que es la suma de personas-tiempo contribuidas por cada individuo de la cohorte durante el periodo de estudio. Las tasas por 1000 personas-año se estimaron para grupos de cinco años y por género. Se estimaron intervalos de confianza del 95% (IC95%) calculados según la distribución de Poisson. Las personas-año para los sujetos sin enfermedad cerebrovascular fueron calculados como la suma de los tiempos transcurridos entre el screening en el corte basal (fecha de prevalencia puntual) y el screening en la fecha de final de seguimiento o el fallecimiento. Del mismo modo, las personas-año de los individuos que sufrieron enfermedad cerebrovascular fueron calculadas como la suma de los tiempos entre el screening basal y el momento en que se sufrió el primer evento cerebrovascular, no incluyendo múltiples eventos por persona. Los datos se ajustaron según la población europea estándar (datos de Eurostat, 2010).

Se usó la chi al cuadrado para la comparación de variables categóricas, mientras la edad fue comparada con test no paramétricos. Se usó el análisis de regresión de Cox para estimar el riesgo relativo de ictus asociado a edad, género (varón vs mujer), nivel educativo (años de escolarización), fumador (haberlo sido frente a no haber fumado nunca), consumo de alcohol (haber sido consumidor alguna vez frente a no haber consumido nunca), diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad cardiaca, síntomas depresivos y una variable combinada para el número de factores de riesgo vascular en el momento del corte basal.

## **5.2 Mortalidad.**

Se efectuó un análisis descriptivo de las características sociodemográficas de la cohorte, y de las características específicas de los participantes con enfermedad cerebrovascular prevalente e incidente, y se analizaron las posibles diferencias entre las personas con ictus y la población general. Para las variables categóricas se utilizó el test de la chi-cuadrado de Pearson, y para las variables cuantitativas una comparación de medias con la T de Student. Se procedió del mismo modo en la comparación de los sujetos fallecidos con enfermedad cerebrovascular y sin ella, analizándolos de modo general, por sexo y por grupos etarios. En todos los test se utilizaron niveles de confianza del 95%.

Para el estudio del riesgo de muerte asociado a ictus y los factores de riesgo, se usó un análisis multivariado mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox (Cox y Oaks, 1984). Se estimó el riesgo de mortalidad (razones de tasa o Hazard Ratios, HR) asociado a enfermedad cerebrovascular, con un nivel de significación del 95 %. Un HR mayor de 1 representa un riesgo aumentado de muerte, mientras que si es menor que 1 la probabilidad de muerte disminuye. El modelo se ajustó por diversas covariables (factores de confusión) de interés, que en el caso de la mortalidad asociada a ictus fueron: edad, sexo y comorbilidad (incluyendo hipertensión, diabetes, cardiopatía, hipercolesterolemia, tabaquismo y alcoholismo). Se analizó asimismo por sexos, y de modo separado en el grupo de ictus (prevalentes e incidentes) y en los sujetos que no habían sufrido dicha enfermedad.

El tiempo de supervivencia fue analizado según el método de Kaplan-Meier (Kaplan y Meier, 1958), para poder estimar las tasas de supervivencia en el periodo estudiado, y mediante el estadístico Log-rank test determinar la igualdad o no de las distribuciones de supervivencia. Se analizó de modo separado por sexos, mostrando los resultados mediante curvas de supervivencia. Además se hizo un análisis descriptivo de la mortalidad año a año, comparando ictus / no ictus desde fecha de prevalencia o incidencia a muerte a 13 años con el fin de determinar cuánto tiempo y en qué magnitud duraba el aumento de la mortalidad en los sujetos con enfermedad cerebrovascular en comparación con la población general.

Por último, las causas de muerte de los sujetos con y sin ictus, tanto para los sujetos con ictus prevalente como para los con ictus incidente, se compararon con el test de la chi-cuadrado.

## RESULTADOS.

En la exposición de los resultados, se ha seguido el esquema desarrollado previamente en el apartado de material y métodos de cómo se realizó el estudio NEDICES, presentándose los resultados para el ictus y el accidente isquémico transitorio del primer corte (prevalencia), segundo corte (incidencia) y tercer corte (mortalidad). Los resultados del primer corte se expondrán de manera somera, ya que no son el motivo de este estudio, ya fueron objeto de la tesis doctoral de uno de los directores de ésta (Dr. Jaime Díaz Guzmán) y ya están publicados en la literatura (Díaz Guzmán et al, 2008) pero su presentación es necesaria para comprender tanto el desarrollo del estudio como la mortalidad que está referida a los ictus prevalentes recogidos en el primer corte. Se expondrán con más extensión los datos de incidencia (que es uno de los objetivos de esta tesis), así como la mortalidad de la cohorte (el otro objetivo de la misma), tanto referidos a los sujetos con enfermedad cerebrovascular prevalente como incidente.

## 1. PREVALENCIA.

### 1.1 Diagrama de flujo (Figura 1.1)

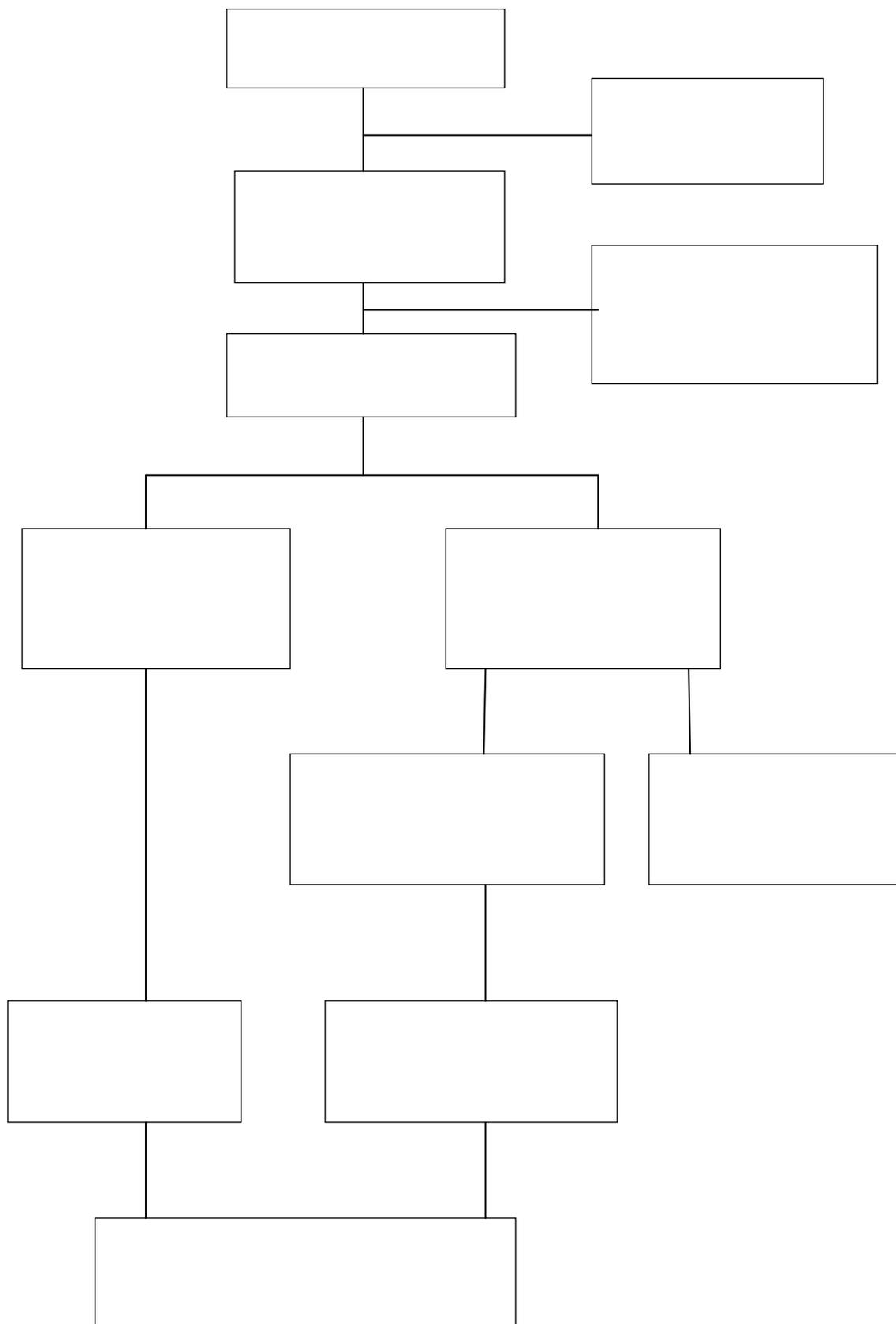
Basado en los censos, como se ha explicado en los métodos, se invitó a participar a inicios de 1994 mediante envío de correo postal a 6,395 sujetos mayores de 65 años. De ellos, 5,914 fueron considerados candidatos para el estudio por cumplir los criterios de inclusión: estar vivos, localizables y residiendo habitualmente en el área de estudio, al menos durante seis meses.

La recogida de datos de la primera fase duró unos 6 a 8 meses, paralelamente a la cual se inició el estudio de la segunda fase, que duró aproximadamente un año desde la fecha de prevalencia puntual (de Mayo de 1994 a Mayo de 1995), aunque con posterioridad se estudiaron sujetos con circunstancias especiales o se completó información con sus médicos de familia o informes hospitalarios.

De este número de candidatos, se cribaron 5,278 personas (el 89,2% de los elegibles). Los 636 sujetos restantes se perdieron por negativa a participar (292, 45,9%), cambio de dirección (292, 45,9%) o fallecimiento (52, 8,2%). De estas negativas, 340 (53,3%) procedieron de Lista, 201 (31,6%) de Las Margaritas y 95 (14,9%) de Arévalo.

De los 5,278 sujetos cribados, 678 (12,8%) dieron positivo en el screening para enfermedad cerebrovascular y fueron invitados a participar en la fase dos. En dicha fase, 630 (92,9%) fueron examinados directamente por un neurólogo y 47 (6,9%) fueron diagnosticados revisando sus historiales. Sólo un sujeto no pudo ser rastreado. De los 677 sujetos investigados, 239 (35,3%) habían tenido un ictus o un accidente isquémico transitorio. Dado que, como se ha explicado, el estudio tenía como objetivo la detección de otras enfermedades neurológicas, se detectaron además 18 sujetos con síntomas de enfermedad cerebrovascular entre los que habían dado un screening positivo para demencia, parkinsonismo o temblor esencial, a pesar de que no habían sido detectados en el screening para ictus.

Figura 1.1 Diagrama de flujo (primer corte estudio NEDICES).



## 1.2 Datos demográficos de los sujetos de estudio.

La estructura de edad y sexo fue similar entre las tres áreas (tabla 1.1) y tanto entre los candidatos como entre los cribados había un claro predominio femenino (figura 1.2). La ausencia de participación en el cribado fue del 10,8% en conjunto, siendo la mayor proporción en zona rural (Morales et al, 2004), en mujeres y en estratos de población más avanzados (tabla 1.2). En comparación entre estas áreas, los sujetos que no fueron cribados fueron más jóvenes en Las Margaritas (media de 74,4 años, mediana 73,0) respecto a Lista (media 75,6, mediana 74,5) y Arévalo (media 78,4, mediana 78,0) con un Kruskal Wallis,  $p < 0,001$ ). El cribado se efectuó de forma directa con el sujeto en 4.503 casos, completándose el cuestionario completo en 4.122, por carta (minicuestionario) en 381 y de forma indirecta (médicos de familia o familiares) en 775 ciudadanos.

Tabla 1.1 Población cribada en el estudio NEDICES por edad, sexo y área (estudio basal, 1994).

Grupos de edad	Lista (n=1.566)		Arévalo (n=1.937)		Margaritas (n=1.775)	
	hombres	mujeres	hombres	mujeres	hombres	mujeres
65-69	216	303	258	284	265	325
70-74	137	225	286	290	198	272
75-79	122	170	161	187	120	198
80-84	88	125	110	169	81	166
85-89	55	75	58	88	38	73
90 y más	20	30	14	32	11	28
Total	638	928	887	1.050	713	1.062

Figura 1.2 Datos demográficos. Corte basal.

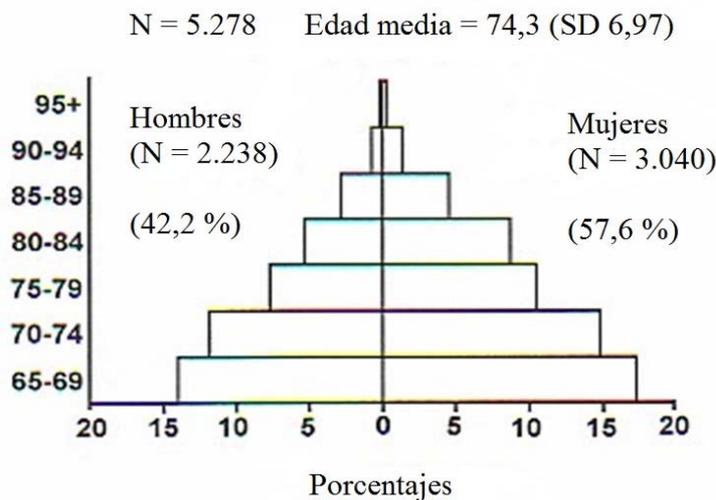


Tabla 1.2 Población del corte basal en el estudio NEDICES (tres áreas) clasificada según su tipo de evaluación en el estudio (primer corte).

N:	Población censal 6.395		Población elegible 5.914		Población cribado 5.278	
	hombres	mujeres	hombres	mujeres	hombres	mujeres
65-69	853(32,3)	1.072(28,6)	808(33,0)	1.009(29,1)	736(32,9)	911(30,0)
70-74	701(26,5)	945(25,2)	673(27,5)	889(25,6)	623(27,8)	788(25,9)
75-79	480(18,2)	688(18,3)	437(17,9)	641(18,5)	404(18,1)	555(18,3)
80-84	342(12,9)	582(15,5)	305(12,5)	533(15,4)	279(12,5)	460(15,1)
85-89	195(7,4)	329(8,8)	165(6,7)	183(8,2)	151(6,7)	236(7,8)
90 y más	72(2,7)	135(3,6)	58(2,4)	113(3,3)	45(2,0)	90(3,0)
Total	2.643(41,3)	3.752(58,7)	2.446(41,3)	3.468(58,6)	2.238(42,4)	3.040(57,6)
	6.395(100%)		5.914(92,5%)		5.278(82,5%)	

G: Grupo (porcentajes entre paréntesis);    N: número de participantes

### **1.3 Prevalencia de ictus.**

Se detectaron 257 pacientes con enfermedad cerebrovascular, de los cuales 117 (45,5%) eran varones y 140 (54,5%) mujeres. De ellos, 186 (72,6%) habían sufrido un ictus y 71 (27,6%) un accidente isquémico transitorio. Hubo seis sujetos clasificados como ictus, que habían sufrido previamente un accidente isquémico transitorio (3,2%). La tasa de prevalencia ajustada a la edad (por cada 100 personas de la población) fue 4,9 para todas las enfermedades cerebrovasculares (intervalo de confianza [IC] 95%: 4,3-5,5), 3,5 para ictus (IC 3,1-4,1) y 1,3 para accidentes isquémicos transitorios (IC 1,1-1,7). La tasa de prevalencia, ajustada para la población europea estandarizada fue de 4,9% para todas las enfermedades cerebrovasculares (intervalo de confianza [IC] 95%: 4,3-5,4), 3,4 para ictus (IC 2,9-3,9) y 1,3 para accidentes isquémicos transitorios (IC 1,0-1,6).

### **1.4 Prevalencia por edad y sexo. Distribución por zonas.**

La prevalencia por edad y sexo para todas las enfermedades cerebrovasculares se recogen en la tabla 1.3. Dicha prevalencia fue mayor para los varones (5,2, IC 4,4-6,2) que para las mujeres (4,6, IC 3,9-5,4) y la prevalencia en ambos géneros aumentó con la edad. Sin embargo, el incremento fue más marcado en las mujeres (figura 1.3). La edad a la que se sufrió la enfermedad cerebrovascular para ambos sexos estuvo en el rango de 25 a 91 años, siendo el percentil 50 los 69 años de edad. Dicha edad fue mayor en la población femenina que en la masculina. El 75% de los pacientes tenía más de 63 años cuando sufrieron el evento. La supervivencia media hasta el punto de corte de los sujetos que sufrieron una enfermedad cerebrovascular fue de 6 años para todas las edades y ambos sexos. Entre las tres comunidades, la prevalencia fue menor en Arévalo (4,3, IC 3,8-5,7), intermedia en Lista (5,3, IC 4,3-6,6) y mayor en Las Margaritas (6,4, IC 5,3-7,6). En un modelo de regresión logística ajustado por edad, género, nivel educativo, hipertensión, tabaquismo en la historia o en la actualidad, diabetes y enfermedad cardiaca, la odds ratio (OR) de enfermedad cerebrovascular fue mayor en Las Margaritas, comparado con Arévalo (OR 0 1,4, IC 1,02-2,0, p=0,04).

Tabla 1.3. Prevalencia por 100 habitantes, por edad y sexo, a 1 de Mayo de 1994.

### Enfermedades cerebrovasculares

Años	65-69	70-74	75-79	80-84	>85	Total		
							Ajustada*	
<b>Varones</b>								
Pacientes (pob)	34 (739)	23 (621)	36 (403)	14 (279)	20 (196)	117 (2.238)		
Prevalencia (IC 95%)	4,6 (3,3-6,8)	3,7 (2,5-5,5)	8,9 (6,5-12,1)	5,0 (3,0-8,2)	10,2 (6,7-15,2)	5,2 (4,4-6,2)	5,5	
<b>Mujeres</b>								
Pacientes (pob)	13 (912)	34 (787)	34 (555)	30 (460)	29(326)	140 (3.040)		
Prevalencia (IC 95%)	1,4 (0,8-2,4)	4,3 (3,1-6,0)	6,1 (4,4-8,4)	6,5 (4,6-9,2)	8,9 (6,3-12,5)	4,6 (3,9-5,4)	4,5	
<b>Total</b>								
Pacientes (pob)	47 (1.651)	57 (1.408)	60 (958)	44 (739)	49 (522)	257 (5.278)		
Prevalencia (IC 95%)	2,8 (2,1-3,8)	4,0 (3,1-5,2)	6,3 (4,9-8,0)	6,0 (4,5-7,9)	9,4 (7,2-12,2)	4,9 (4,3-5,5)	4,7	

\*Ajustada (prevalencia ajustada a la edad, en porcentaje)

### Ictus

Años	65-69	70-74	75-79	80-84	>85	Total		
							Ajustada*	
<b>Varones</b>								
Pacientes (pob)	27 (739)	16 (621)	17 (403)	11 (279)	14 (196)	85 (2.238)		
Prevalencia (IC 95%)	3,7 (2,5-5,3)	2,5 (1,6-4,1)	4,2 (2,7-6,7)	3,9 (2,2-6,9)	7,1 (4,3-11,6)	3,8 (3,1-4,7)	3,7	
<b>Mujeres</b>								
Pacientes (pob)	10 (912)	22 (787)	24 (555)	23 (460)	22(326)	101 (3.040)		
Prevalencia (IC 95%)	1,1 (0,6-2,0)	2,8 (1,9-4,2)	4,3 (2,9-6,4)	5,0 (3,4-7,4)	6,7 (4,5-10,0)	3,3 (2,7-4,0)	3,3	
<b>Total</b>								
Pacientes (pob)	37 (1.651)	38 (1.408)	41 (958)	34 (739)	36 (522)	186 (5.278)		
Prevalencia (IC 95%)	2,2 (1,6-3,1)	2,7 (2,0-3,7)	4,3 (3,2-5,8)	4,6 (3,3-6,4)	6,9 (5,0-9,4)	3,5 (3,1-4,1)	3,4	

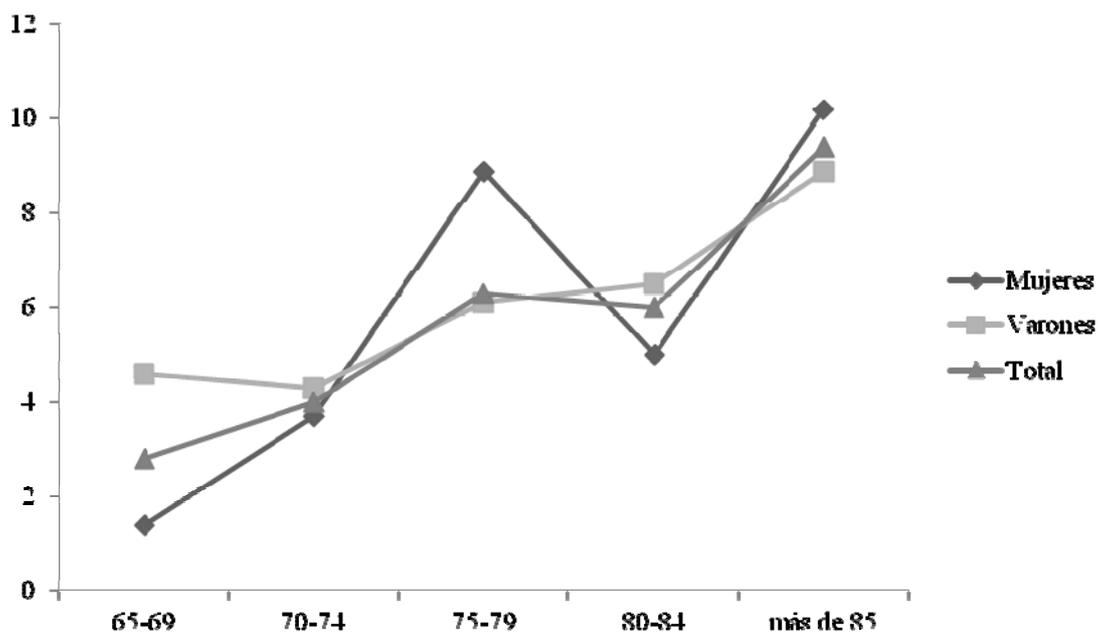
\*Ajustada (prevalencia ajustada a la edad, en porcentaje)

Accidente isquémico transitorio.

Años	65-69	70-74	75-79	80-84	>85	Total	
							Ajustada*
<b>Varones</b>							
Pacientes (pob)	7 (739)	7 (621)	9 (403)	3 (279)	6 (196)	32 (2.238)	
Prevalencia (IC 95%)	0,9 (0,5-1,9)	1,1 (0,5-2,3)	2,2 (1,2-4,2)	1,1 (0,4-3,1)	3,1 (1,4-6,5)	1,4 (1,0-2,0)	1,3
<b>Mujeres</b>							
Pacientes (pob)	3 (912)	12 (787)	10 (555)	7 (460)	7 (326)	39 (3.040)	
Prevalencia (IC 95%)	0,3 (0,1-1,0)	1,5 (0,9-2,6)	1,8 (1,0-3,3)	1,5 (0,7-3,1)	2,1 (1,0-4,4)	1,3 (0,9-1,7)	1,2
<b>Total</b>							
Pacientes (pob)	10 (1.651)	19 (1.408)	19 (958)	10 (739)	13 (522)	71 (5.278)	
Prevalencia (IC 95%)	0,6 (0,3-1,1)	1,3 (0,9-2,1)	2,0 (1,3-3,1)	1,4 (0,7-2,5)	2,5 (1,5-4,2)	1,3 (1,1-1,7)	1,3

\*Ajustada (prevalencia ajustada a la edad, en porcentaje)

Figura 1.3. Prevalencia de la enfermedad cerebrovascular. Tasas crudas por 100 habitantes.



### 1.5 Otros datos.

La mayoría de estos sujetos fueron ingresados en hospital, si bien a medida que pasa el tiempo, existía una mayor probabilidad de ingreso: 50% antes de 1970, 82,2% desde 1975 a 1984 y 83,6% desde 1985 a 1994. De los 257 sujetos detectados con enfermedad cerebrovascular, los neurólogos participantes en la segunda fase disponían de resultado de pruebas de neuroimagen (básicamente tomografía computadorizada) en 136 casos (52,9%). De ellos 127 fueron ictus isquémicos (93,4%) y 9 ictus hemorrágicos (6,6%), 6 hemorragias intraparenquimatosas y 3 hemorragias subaracnoideas. La etiología más frecuente era la aterotrombótica. Tanto los resultados de etiología como topografía del ictus eran mayoritariamente inciertos por la gran proporción de pacientes no ingresados o sin estudio completo.

Los sujetos con enfermedad cerebrovascular, respecto al resto, tenían peor salud autopercebida (en una escala verbal), mayor discapacidad (medida en escala de Rankin), peor capacidad funcional (medida por la escala de Pfeiffer), mayor consumo de fármacos, mayor comorbilidad (mayor número de enfermedades crónicas), y más probabilidad de tener depresión (recogida subjetivamente) y deterioro cognitivo (definido como MMSE menor de 24).

### 1.6 Factores de riesgo.

En el análisis de regresión logística se demuestra la asociación independiente de la enfermedad cerebrovascular con la edad, sexo masculino, hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiaca (tabla 1.4).

Tabla 1.4. Efecto de las variables demográficas y comorbilidades en el riesgo de enfermedad cerebrovascular (modelo de regresión logística).

Pacientes con enfermedad cerebrovascular. (n=257)			
	Odds ratio	IC 95%	valor p
Edad	1,06	1,04-1,08	<0,001
Sexo varón	1,44	1,07-1,92	0,015
Nivel educativo <sup>1</sup>			
Analfabeto	1,11	0,71-1,86	0,682
Puede leer y escribir	0,89	0,63-1,42	0,579
Estudios primarios	0,73	0,45-1,09	0,183
Diabetes mellitus	1,52	1,09-2,11	0,013
Hipertensión arterial	1,65	1,24-2,20	0,001
Enfermedad cardiaca	2,0	1,38-2,88	<0,001
Síntomas depresivos	1,61	1,19-2,18	0,002
Tabaquismo	0,78	0,51-1,20	0,259

Alcoholismo	0,79	0,57-1,11	0,178
-------------	------	-----------	-------

<sup>1</sup> Categoría de referencia: estudios secundarios o universitarios.

Dado que el estudio no fue diseñado para la detección de factores de riesgo vascular, que existió un sesgo de recolección en las variables modificables o cambiantes (gran número de resultados no recogidos) y que en un estudio de prevalencia la determinación de estos factores puede verse alterada por la mortalidad (ya que se asocian a otras enfermedades letales) no se pudo demostrar relación con tabaco, alcohol o hipercolesterolemia.

## 2. INCIDENCIA.

### 2.1 Diagrama de flujo (Figura 2.1).

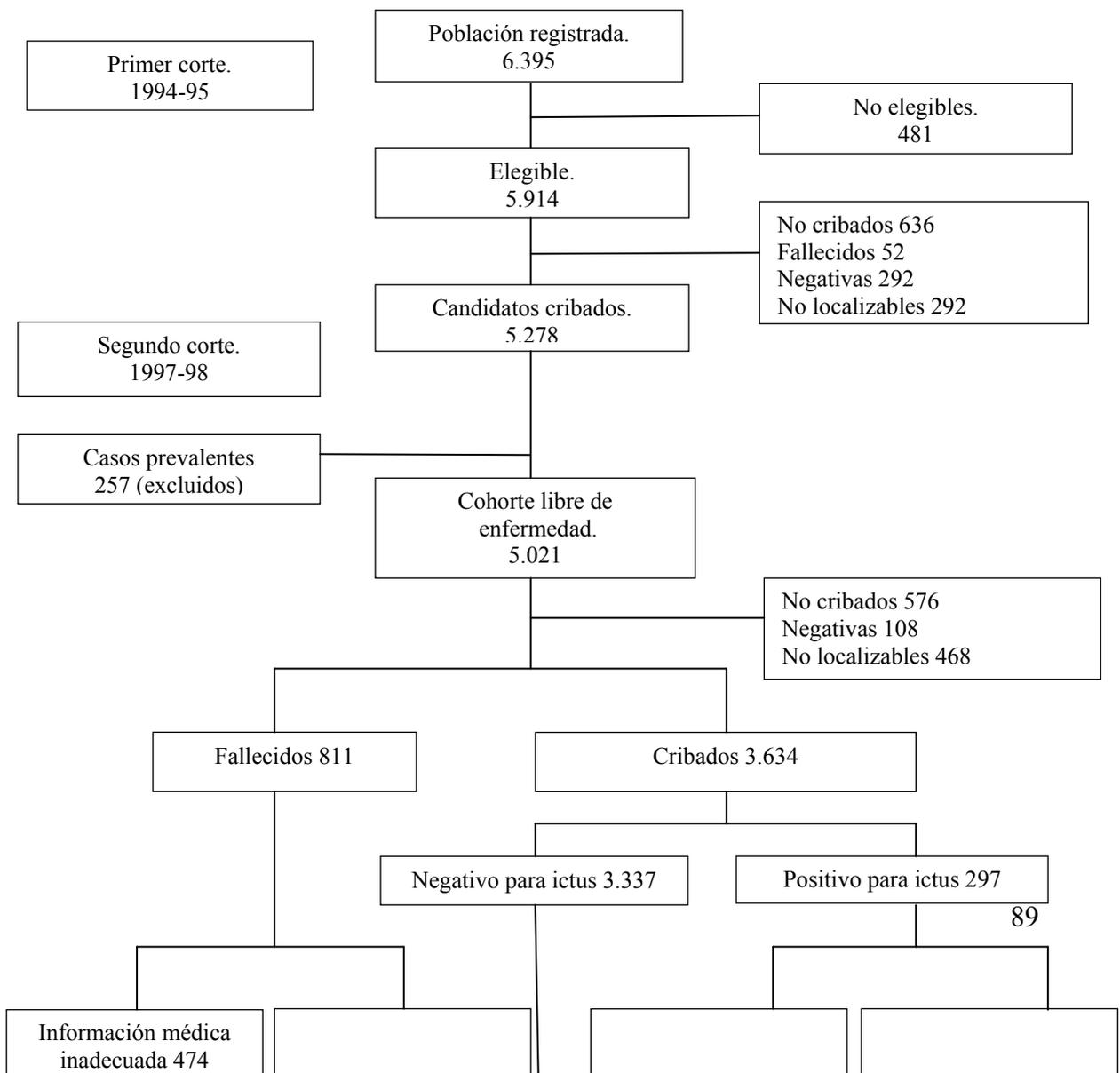
En el primer corte (1994-1995) de los 6.395 sujetos iniciales contactados, sólo fueron cribados 5.278, por los que estos fueron el punto de partida de este segundo corte. Aproximadamente cinco meses antes del nuevo día de corte (1 de Mayo de 1997) se comenzaron a enviar las cartas de recuerdo de este estudio y las citaciones para el examen de la fase uno a esos 5.278 participantes de los que se tenía información de cribado en la primera fase. La implementación de la investigación ya ha sido detallada en material y métodos.

La duración del estudio fue de alrededor de un año, como en el corte basal, para la gran mayoría de los participantes, finalizándose el estudio en 1998; pocos participantes fueron entrevistados con posterioridad y siempre sus padecimientos neurológicos fueron referidos al día de corte. Hay que destacar, en este segundo corte, la investigación que se hizo, por todos los medios de los que se disponía (familiares y allegados, médicos de familia, hospitales, registro de Mortalidad de la Comunidad de Madrid, e incluso telefoneando a los domicilios de los fallecidos –por parte del firmante de esta tesis-) de los datos referentes a la mortalidad y sus causas de todos los participantes de la cohorte.

En el primer corte, en los 5.278 sujetos cribados, se detectaron 257 ictus prevalentes (4,8%), pacientes que fueron excluidos en los cálculos de la incidencia de enfermedades cerebrovasculares. Quedaron, por tanto, 5.021 sujetos sin enfermedad cerebrovascular en la línea de base (cohorte libre de enfermedad). Durante la evaluación de seguimiento (1997-1998), 526 (11,5%) de esos 5.021 se perdieron porque rechazaron participar (108) o fueron ilocalizables (468). Además 811 (16,1%) habían fallecido antes de poder ser entrevistados. Finalmente 3.634 (72,4%) participantes completaron el cuestionarios de screening para enfermedad cerebrovascular, que no difirió del empleado en el primer corte. De los 3.634 participantes, fue negativo el screening para enfermedad cerebrovascular en 3.337 (91,8%) y positivo en 297 (8,2%). De esos 297, 42 (14,1%) no pudieron ser examinados porque se negaron a participar y no pudieron ser incluidos en la cohorte final, ya que tampoco se pudieron obtener informes médicos adecuados de sus médicos de familia, hospitalizaciones o neurólogos. De los 255 sujetos, 174 fueron entrevistados y explorados en persona por los neurólogos participantes en el estudio y de los otros 81 se obtuvieron informes médicos.

En la cohorte también se incluyeron 337 (41,5%) de los 811 fallecidos en los que se tuvo acceso a información médica adecuada (informes de sus médicos de familia, hospitalizaciones o neurólogos). Así se obtuvo una cohorte de 3.914 participantes, de los que 3.337 dieron negativo en el screening, frente a 255 que dieron positivo, y que fueron entrevistados o se valoraron mediante informes médicos. Se detectaron 15 casos prevalentes nuevos (también excluidos de los cálculos de incidencia) y 337 de los fallecidos pudieron ser analizados por disponer de buena información médica. Los 3.914 participantes tuvieron una duración media de seguimiento de 3,3 años (mediana de 3,2 años, rango de 0,03 a 6,6 años).

Figura 2.1. Diagrama de flujo del segundo corte.



## **2.2 Datos demográficos de los sujetos de estudio.**

Aunque se conservó la estructura de edad y sexo, similar a la de la población basal del estudio, en las tres áreas, con un claro predominio femenino, como era de esperar en este segundo corte realizado tres años después del primer corte hubo una mengua de participantes. Así, la pérdida de sujetos pre-cribado (11,4%) fue un poco mayor que en el primer corte (10,8%). Englobando los pacientes con enfermedad cerebrovascular, sumando los pacientes que no pudieron ser cribados, fallecidos sin información médica y cribados en los que no se pudo obtener la información completa en la segunda fase, se perdieron un 21,7% de los sujetos, lo que es similar a los datos de toda la cohorte.

El grupo de los 618 sujetos no respondedores (que incluye los 576 que se perdieron en la segunda ola, ya fuera porque rechazasen participar, o porque fueran ilocalizables, junto a los 42 que fueron positivos en el screening para enfermedad cerebrovascular pero se negaron a ser examinados) era más anciano que la cohorte general de 3.914 participantes (test U Mann-Whitney con  $p < 0,001$ ). Además hubo una mayor proporción de mujeres entre los no respondedores frente a los que pudieron ser analizados en la cohorte final (64,4% vs 57,9%, chi cuadrado de 9,2,  $p = 0,002$ ). Se obtuvieron informes clínicos adecuados de 337 (41,5%) de los 811 participantes que habían fallecido antes

de que pudieran ser reevaluados en el segundo corte. Esos 337 sujetos analizables no difirieron significativamente ni en edad ni en sexo con los otros 474 decesos de los que no se consiguió información médica.

Globalmente, 1092 sujetos no pudieron ser analizados de la cohorte inicial de participantes sin enfermedad cerebrovascular: 618 que no pudieron ser examinados junto a los 474 que fallecieron antes de ser reevaluados en el segundo corte. De esos 1092, la distribución por áreas fue la siguiente: 550 (50,4%) pertenecían a Arévalo (zona rural); 304 (27,8%) eran de Lista (zona urbana de clase alta); y 238 (21,8%) a Las Margaritas (zona urbana de clase trabajadora). Comparándolos, los 238 sujetos de Las Margaritas (edad media de 77,3 años –mediana de 76,0-) eran más jóvenes que los 304 de Lista (edad media 80,9 años –mediana de 81,0-) y que los 550 de Arévalo (edad media de 79,9 años –mediana de 79,0-) con un test de Kruskal Wallis con  $p < 0,001$ .

### **2.3 Incidencia de ictus.**

En el segundo corte se detectaron 90 nuevos casos de enfermedad cerebrovascular que habían ocurrido en el periodo 1994-1997. De estos 90 sujetos, tras la revisión de los casos, se detectó que 15 de ellos habían sufrido el ictus antes de la fecha de prevalencia puntual (1 de Mayo de 1994) y por ello fueron considerados casos prevalentes y excluidos del análisis (ver figura 2.1). Por este motivo, la cohorte final analizada fue de 3.914 individuos. Esta cohorte de 3.914 tuvo un seguimiento medio de 3,3 años (mediana de 3,2 años; rango de 0,01 a 6,6 años). Uno de los participantes falleció cinco días después de la evaluación de screening (duración de seguimiento de 0,01 años) pero fue incluido en la cohorte porque se obtuvo información médica adecuada.

Se detectaron 75 pacientes con enfermedad cerebrovascular, de los cuales 36 (48,0%) eran varones y 39 (52,0%) mujeres. De esos 75 sujetos, 57 (76,0%) habían sufrido un ictus y 18 (24,0%) un accidente isquémico transitorio. Esos 75 sujetos eran la suma de: 42 de los 174 participantes que tuvieron un screening positivo y fueron examinados posteriormente por un neurólogo; 17 de los 81 con screening positivo de los que se obtuvo informes médicos adecuados; 7 de los 337 fallecidos de los que se obtuvo información médica adecuada; y finalmente, dado que el estudio NEDICES, tal y como

se ha explicado previamente, es un estudio epidemiológico para detectar varias enfermedades neurológicas, se detectaron otros 9 pacientes en la evaluación neurológica de sujetos que habían dado positivo en el screening de demencia, temblor o parkinsonismo, a pesar de que habían tenido un screening negativo para enfermedad cerebrovascular. Así, los instrumentos de screening para enfermedad cerebrovascular tuvieron una sensibilidad del 87,0% y una especificidad del 94,0%.

La tasa de incidencia cruda (por mil personas-año) fue de 5,8 (intervalos de confianza [IC] 95%: 4,6-7,3) para todas las enfermedades cerebrovasculares, 4,4 (IC 95% 3,3-5,7) para ictus y 1,0 (IC 95% 0,8-2,2) para accidentes isquémicos transitorios. La tasa de incidencia, ajustada a la población europea estandarizada fue del 5,1 (IC 95%: 3,7-6,6) para todas las enfermedades cerebrovasculares, 4,2 (IC 95% 2,8-5,6) para ictus y 2,2 (IC 95% 1,0-3,3) para accidentes isquémicos transitorios.

#### **2.4 Incidencia por edad y sexo. Distribución por zonas.**

La tasa de incidencia anual por grupos de edad y sexo para las enfermedades cerebrovasculares se recoge en la tabla 2.1. La incidencia tiende a aumentar con la edad tanto en varones como en mujeres. Dicha incidencia fue mayor para los varones (6,9, IC 95% 4,1-9,7) que para las mujeres (3,7, IC 95% 2,3-5,1) y esa mayor incidencia en varones ocurrió en todos los grupos de edad, si bien con los intervalos de confianza estas cifras se solapan. Como ocurre en la prevalencia, el incremento fue más marcado en las mujeres (figura 2.2).

Entre las tres comunidades estudiadas, la tasa de incidencia variaba, siendo las Margaritas (zona urbana de clase trabajadora) la menor (5,1, IC 95% 3,4-7,6), Arévalo (zona rural) intermedio (5,5, IC 95% 3,6-8,1) y Lista (zona urbana de clase alta) la mayor (7,3, IC 95% 4,7-10,8). Estas diferencias contrastan con las de prevalencia que era mayor en la zona urbana de clase trabajadora, a pesar de que se mantienen los dos posibles sesgos señalados en la prevalencia, como es el origen inmigrante mayoritario de regiones del sur de España (Andalucía, Extremadura, Castilla La Mancha) con mayor riesgo cardiovascular y que los sujetos que declinaron participar o se perdieron en el estudio eran más jóvenes en esa zona.

Tabla 2.1. Número de pacientes y tasa de incidencia anual por 1000 personas-año (IC 95%) de enfermedad cerebrovascular por grupos de edad y sexo.

Enfermedades cerebrovasculares

Años	65-69	70-74	75-79	80-84	>85	Total	
						Cruda	Ajustada*
<b>Varones</b>							
Pacientes (pob)	5 (216)	7 (597)	9 (394)	8 (241)	7 (198)	36 (1.646)	40,7
Personas-año	651	1.985	1.312	779	632	5.359	---
Incidencia (IC 95%)	7,7 (2,5-17,9)	3,5 (1,4-7,3)	6,9 (3,1-13,0)	10,3 (4,4-20,2)	11,1 (4,4-22,8)	6,7 (4,7-9,3)	6,9 (4,1-9,7)
<b>Mujeres</b>							
Pacientes (pob)	1 (253)	3 (729)	12 (572)	11 (365)	12(349)	39 (2.268)	76,4
Personas-año	793	2.419	1.940	1.232	1.139	7.503	---
Incidencia (IC 95%)	1,3 (0,0-7,0)	1,2 (0,2-3,6)	6,2 (3,2-10,9)	8,9 (4,4-16,0)	10,5 (5,4-18,4)	5,2 (3,7-7,1)	3,7 (2,3-5,1)
<b>Total</b>							
Pacientes (pob)	6 (469)	10 (1.326)	21 (966)	19 (605)	19 (547)	75 (3.914)	56,6
Personas-año	1.444	4.404	3.232	2.011	1.771	12.862	---
Incidencia (IC 95%)	4,1 (1,5-9,0)	2,3 (1,1-4,2)	6,5 (4,0-9,9)	9,4 (5,7-14,7)	10,7 (6,4-16,7)	5,8 (4,6-7,3)	5,1 (3,7-6,6)

\*Ajustada (a la población europea estándar)

Ictus

Años	65-69	70-74	75-79	80-84	>85	Total	
						Cruda	Ajustada*
<b>Varones</b>							
Pacientes (pob)	4 (216)	6 (597)	7 (394)	8 (241)	6 (198)	31 (1.646)	64,3
Personas-año	651	1.985	1.312	779	632	5.359	---
Incidencia (IC 95%)	6,1 (1,7-15,7)	3,0 (1,1-6,6)	5,3 (2,1-11,0)	10,3 (4,4-20,2)	9,5 (3,5-20,7)	5,8 (3,9-8,2)	5,8 (3,3-8,4)
<b>Mujeres</b>							
Pacientes (pob)	1 (253)	2 (729)	6 (572)	9 (365)	8 (349)	26 (2.268)	32,1
Personas-año	793	2.419	1.940	1.232	1.139	7.503	---
Incidencia (IC 95%)	1,3 (0,0-7,0)	1,2 (0,1-3,0)	6,2 (1,1-6,8)	8,9 (3,3-13,9)	10,5 (3,0-13,8)	5,2 (2,3-5,1)	3,7 (1,4-4,4)
<b>Total</b>							
Pacientes (pob)	5 (469)	8 (1.326)	13 (966)	17 (605)	14 (547)	57 (3.914)	46,5
Personas-año	1.444	4.404	3.232	2.011	1.771	12.862	---
Incidencia (IC 95%)	3,4 (1,1-8,1)	1,8 (0,8-3,6)	4,0 (2,1-6,9)	8,4 (4,9-13,5)	7,9 (4,3-13,3)	4,4 (3,3-5,7)	4,2 (2,8-5,6)

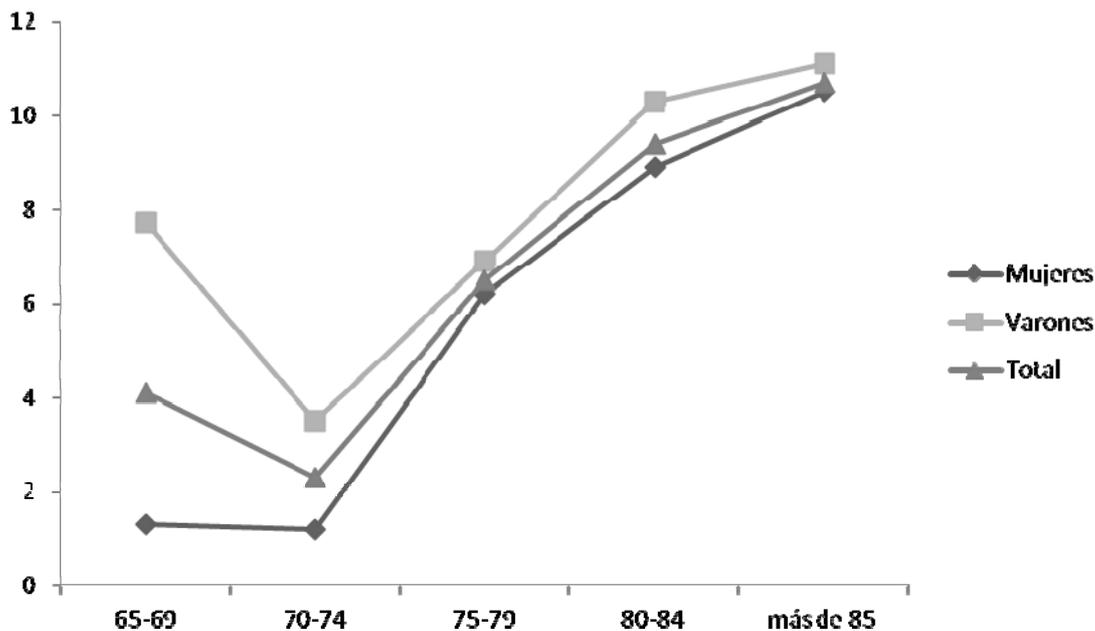
\*Ajustada (a la población europea estándar)

#### Accidentes isquémicos transitorios.

Años	65-69	70-74	75-79	80-84	>85	Total	
						Cruda	Ajustada*
<b>Varones</b>							
Pacientes (pob)	1 (216)	1 (597)	2 (394)	0 (241)	1 (198)	5 (1.646)	12,3
Personas-año	651	1.985	1.312	779	632	5.359	---
Incidencia (IC 95%)	1,5 (0,0-8,5)	0,5 (0,0-2,8)	1,5 (0,2-5,5)	0,0 (0,0-4,7)	1,6 (0,0-8,8)	0,9 (0,3-2,2)	1,1 (0,0-2,3)
<b>Mujeres</b>							
Pacientes (pob)	0 (253)	1 (729)	6 (572)	2 (365)	4 (349)	13 (2.268)	12,6
Personas-año	793	2.419	1.940	1.232	1.139	7.503	---
Incidencia (IC 95%)	0,0 (0,0-4,6)	0,4 (0,0-2,3)	3,1 (1,1-6,8)	1,6 (0,2-5,9)	3,5 (1,0-9,0)	1,7 (0,9-3,0)	1,1 (0,5-1,8)
<b>Total</b>							
Pacientes (pob)	1 (469)	2 (1.326)	8 (966)	2 (605)	5 (547)	18 (3.914)	24,0
Personas-año	1.444	4.404	3.232	2.011	1.771	12.862	---
Incidencia (IC 95%)	0,7 (0,0-3,8)	0,4 (0,0-1,6)	2,5 (1,1-4,9)	1,0 (0,1-3,6)	2,8 (0,9-6,6)	1,0 (0,8-2,2)	2,2 (1,0-3,3)

\*Ajustada (a la población europea estándar).

Figura 2.2 Incidencia de enfermedad cerebrovascular. Tasa por 1000 personas-año.



### 2.5 Otros datos.

Se obtuvieron estudios de neuroimagen que pudieran ser revisados (normalmente, tomografía computadorizada) en 52 de los 57 pacientes con ictus (91,2%). Para analizar el tipo de ictus (isquémico o hemorrágico) sólo se analizaron estos casos con neuroimagen disponible. Los ictus isquémicos fueron 43 (82,7%) y hemorrágicos 9 (17,3%). Como en el caso de los ictus prevalentes, los resultados tanto de la etiología como la topografía del ictus fueron mayoritariamente inciertos por la gran proporción de pacientes no ingresados o sin estudio completo.

### 2.6 Factores de riesgo.

En comparación con la cohorte general, los sujetos con enfermedad cerebrovascular incidente mostraban diferencias estadísticamente significativas (tabla 2.2) en: la edad, la diabetes mellitus y la enfermedad cardíaca.

Tabla 2.2 Comparación de las características demográficas basales y clínicas de los sujetos con enfermedad cerebrovascular incidente respecto a los controles.

	Sujetos con	Sujetos sin
--	-------------	-------------

	enfermedad cerebrovascular incidente (n=75)	enfermedad cerebrovascular incidente (n=3839)
Edad en años **	76,7 (76) +/- 6,7	73,4 (72,0) +/- 6,6
Sexo (femenino)	39 (52,0%)	2229 (58,1%)
Nivel educativo	6,4 +/- 5,3	6,8 +/- 5,3
Fumador activo	24 (34,8%)	1249 (38,8%)
Bebedor activo	35 (50,7%)	1735 (54,0%)
Diabetes mellitus*	21 (28,0%)	614 (16,3%)
Hipertensión arterial	45 (60,8%)	1889 (50,0%)
Enfermedad cardiaca*	12 (16,0%)	347 (9,1%)
Síntomas depresivos	19 (27,1%)	939 (26,8%)

Se recogen la media (mediana) con desviación estándar y las frecuencias.

El nivel educativo recoge la media de años de escolarización.

\*p<0,05

\*\*p<0,001

En el análisis de regresión de Cox combinando las variables demográficas y las comorbilidades (tabla 2.3), sólo la edad y la diabetes mellitus se asocian de un modo estadísticamente significativo con un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular.

Tabla 2.3. Efecto de las variables demográficas y las comorbilidades en el riesgo de enfermedad cerebrovascular (modelo de los riesgos proporcionales o regresión de Cox).

Todos los casos incidentes de enfermedad cerebrovascular (n=75)			
	Razón de riesgo (hazard ratio) (IC 95%)		valor p
Edad	1,07	(1,03-1,10)	<0,001
Varón	1,71	(0,84-3,46)	0,136
Nivel educativo*	1,01	(0,96-1,06)	0,678
Fumador activo	1,50	(0,74-3,05)	0,261
Bebedor activo	1,00	(0,56-1,76)	0,991
Diabetes mellitus	2,00	(1,20-3,40)	0,011
Hipertensión arterial	1,28	(0,76-2,11)	0,336
Enfermedad cardiaca	0,63	(0,32-1,23)	0,177
Síntomas depresivos	0,91	(0,53-1,58)	0,747

\*En años de escolarización.

Cuando se analizan en su conjunto, la combinación de factores de riesgo ajustando por edad y nivel educativo, muestra una asociación positiva con sufrir una enfermedad cerebrovascular y esta relación muestra una gradación, de tal modo, que a mayor número de factores de riesgo, mayor es la probabilidad de sufrir una enfermedad cerebrovascular incidente (tabla 2.4).

Tabla 2.4. Relación entre el número de factores de riesgo <sup>a</sup> y la enfermedad cerebrovascular incidente ajustados por edad y nivel educativo.

Todos los casos incidentes de enfermedad cerebrovascular (n=75)				
Número de factores de riesgo vascular <sup>b</sup>				
	Número de eventos	Razón de riesgo	(IC 95%)	Valor p
Sin factores de riesgo (443 sujetos)	6	1	(referencia)	-
Uno o dos factores de riesgo (2053)	42	1,61	(0,68-3,79)	0,274
Tres o más factores de riesgo (682)	21	2,52	(1,02-6,25)	0,046

<sup>a</sup> factores de riesgo vascular: hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, fumador activo, bebedor activo

<sup>b</sup> se excluyeron de este análisis 667 sujetos por no disponer de datos suficientes sobre los factores de riesgo en los cuestionarios de seguimiento

### 3. MORTALIDAD Y CAUSAS DE MUERTE EN LOS ICTUS PREVALENTES.

#### 3.1 Prevalencia de ictus. Descripción de los ictus prevalentes.

En el capítulo de prevalencia se ha descrito la población censada, elegible y cribada en la cohorte NEDICES, el diagrama de flujo, la prevalencia de ictus en el estudio basal, por edad y sexo, así como los factores de riesgo.

La descripción de las características sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo) y los factores de riesgo vascular se describen en la tabla 3.1. En la cohorte total era mayor el número de mujeres (57,6%; IC 95%: 56,3-58,9) que de hombres (42,4%; IC 95%: 41,1-43,7). Entre los participantes sin ictus, se mantenía una distribución por sexos similar (57,8% de mujeres). Sin embargo, el porcentaje de varones entre las personas con ictus era mayor (45,5%) aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa.

La edad media de la cohorte total el día de prevalencia fue de 74,3 años (SD: 6,5), similar a la de los sujetos sin ictus (74,2 años, SD 7,4), pero menor que la de los que habían sufrido un ictus (77,1 años, SD 6,9), una diferencia notable y estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Esta diferencia de edad se puede observar al comparar el porcentaje de los distintos grupos etarios, donde las diferencias también son significativas. En cuanto al nivel educativo, no hay ningún patrón claro de diferencias entre pacientes con y sin ictus.

Como se discutió en la prevalencia, además de la edad y el sexo masculino, existe una asociación independiente de la enfermedad cerebrovascular con la hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardíaca, pero probablemente por el sesgo de recolección de las variables modificables o cambiantes no se pudo demostrar relación con consumo de tabaco, alcohol o hipercolesterolemia.

Tabla 3.1. Descripción de los ictus prevalentes.

	Ictus (N = 257)	No ictus (N = 5021)	Chi-cuadrado p
Edad*. (Media, IC 95%) (DE)	77,1 (76,1-78,0) (7,4)	74,2 (74,0-74,4) (6,9)	<0,001
Edad			<0,001
65-69	47 (18,3%)	1600 (31,9%)	
70-74	57 (22,2%)	1354 (27,0%)	
75-79	60 (23,3%)	899 (17,9%)	
80-84	44 (17,1%)	695 (13,8%)	
85 y más	49 (19,1%)	473 (9,4%)	
Sexo			ns
Hombre	117 (45,5%)	2.121 (42,2%)	
Mujer	140 (54,5%)	2.900 (57,8%)	

Nivel educativo* (Media, IC 95%) (DE)	6,1 (5,4-6,8) (5,0)	6,74 (6,6-6,9) (5,2)	ns
Diabetes	59 (24,1%)	781 (16,4%)	<0,005
Hipertensión	163 (66,3%)	2.403 (50,3%)	<0,001
Cardiopatía	48 (19,5%)	462 (9,6%)	<0,001
Hipercolesterolemia	59 (25,1%)	1.290 (29,3%)	ns
Consumo de tabaco**	82 (36,9%)	1.508 (38,8%)	ns
Consumo de alcohol**	109 (49,1%)	2.104 (54,1%)	ns

\*T de Student

\*\*Consumo alguna vez en su vida.

### 3.2 Mortalidad.

#### 3.2.1 Mortalidad general de la cohorte.

De los 5.278 participantes, hubo 16 en los que no se pudo determinar cuál era su estado vital a fecha 1 de Mayo de 2007, por lo que se desconoce su tiempo de supervivencia y fueron excluidos de los cálculos, dejando un número final de 5.262 sujetos. Dos de esos participantes habían sufrido un ictus en el primer corte, por lo que no fueron incluidos en el análisis.

La cohorte en su conjunto fue seguida durante 13 años, con un seguimiento medio de  $9,5 \pm 4,3$  años, aportando un total de 50.042 personas-año de observación, 19.605 en hombres y 30.437 en mujeres. A lo largo de este tiempo, se contabilizaron 1.342 defunciones en varones (60,2%) y 1.359 (44,8%) en mujeres ( $p < 0,001$ ). Las tasas de mortalidad acumulada ajustadas por edad fueron significativamente mayores en hombres. Además de la edad y el sexo, el único factor social que se asoció significativamente con una mayor mortalidad en ambos sexos fue el consumo excesivo de alcohol en el pasado (tabla 3.2).

Tabla 3.2. Defunciones y tasas ajustadas de mortalidad según factores sociales y estilos de vida.

	PERS-AÑO	DEFUNCIONES	TASA AJUSTADA (x1000)			
			HOMBRES	valor p	MUJERES	valor p
<b>Total</b>	<b>50.042</b>	<b>2.701</b>	<b>70,87</b>		<b>43,27</b>	
<b>EDAD</b>						
<b>65-74</b>	33.026	1.086	47,51		22,67	
<b>75-84</b>	14.205	1.156	102,46		69,67	
<b>85 y mas</b>	2.811	459	185,73	<b>&lt;0.001</b>	151,78	<b>&lt;0,001</b>
<b>NIVEL DE INSTRUCCIÓN</b>						
<b>Analfabeto</b>	6.468	399	80,74		47,79	
<b>Sabe leer / escribir</b>	20.175	1.062	67,46		43,38	
<b>Estudios primarios</b>	16.573	843	69,30		40,45	
<b>Bachiller y superior</b>	6.554	363	75,16	0,076	43,22	<b>0,006</b>
<b>TIPO DE CONVIVENCIA</b>						
<b>Solo</b>	6.475	297	72,28		38,95	
<b>Con 1 ó más personas</b>	32.976	1.664	65,54		41,62	

<b>Institución</b>	570	57	109,63	<b>0.038</b>	69,41	<b>0,001</b>
<b>CONSUMO DE ALCOHOL</b>						
<b>Bebedor</b>	13.553	640	59,03		34,79	
<b>no bebedor</b>	18.234	847	52,47		43,43	
<b>ex-bebedor</b>	7.739	510	75,30	<b>0.004</b>	48,30	<b>&lt;0,001</b>
<b>CONSUMO DE TABACO</b>						
<b>Fumador</b>	4.579	264	65,22		39,94	
<b>ex-fumador</b>	10.130	620	67,65		38,64	
<b>no fumador</b>	24.786	1119	54,52	<b>0.004</b>	39,93	0,341

Por el contrario, la práctica totalidad de las variables relacionadas con el estado de salud se asociaron significativamente con el riesgo de morir ajustado por edad, tanto en hombres como en mujeres (tabla 3.3). La presencia de patología crónica (incluyendo la hipertensión arterial, diabetes y cardiopatía) se asoció a mayor mortalidad, salvo para artrosis, osteoporosis, depresión e hipercolesterolemia en tratamiento. Las diferencias de mortalidad según el índice de masa corporal (IMC) no alcanzaron la significación estadística. En los hombres, los factores que presentaron mayores tasas de mortalidad fueron, por este orden: la percepción de salud como mala o muy mala, la demencia, el consumo de 5 o más fármacos al día, sufrir limitación para realizar actividades de la vida diaria, fractura de cadera, enfermedad de Parkinson e ictus. Entre las mujeres, las mayores tasas de mortalidad se dieron entre las que presentaron demencia, enfermedad de Parkinson, desnutrición, cardiopatía crónica e ictus. En ambos sexos, la enfermedad que tenía tasas de mortalidad ajustada más elevadas era la demencia.

Tabla 3.3 Mortalidad según estado de salud.

	PERS-AÑO	DEFUNCIONES	TASA AJUSTADA (x1000)			
			HOMBRES	valor p	MUJERES	valor p
<b>Total</b>	<b>50.042</b>	<b>2.701</b>	<b>70,87</b>		<b>43,27</b>	
<b>SALUD PERCIBIDA</b>						
Muy buena	5.179	237	48,47		29,17	
Buena	24.436	1.008	52,56		37,52	
Regular	13.826	797	80,80		45,28	
Mala	3.850	319	109,36		64,93	
Muy mala	963	107	270,62	<b>&lt;0,001</b>	68,69	<b>&lt;0,001</b>
<b>FARMACOS</b>						
Ninguno	11.302	378	49,62		33,20	
De 1 a 5	36.298	1.935	72,50		42,31	
Mas de 5	2.441	88	134,70	<b>&lt;0,001</b>	64,59	<b>&lt;0,001</b>
<b>Índice de masa corporal (IMC)</b>						
<18	210	18	69,35		70,21	
18-24	9.253	568	69,24		39,95	
25-30	18.732	851	59,37		39,44	
>30	7.849	341	69,25	0,128	39,80	0,146

<b>LIMITACIÓN</b>							
<b>ACTIVIDADES DIARIAS</b>	8.435	702	113,14	<b>&lt;0,001</b>	57,66	<b>&lt;0,001</b>	
<b>PATOLOGÍA CRONICA</b>							
Diabetes	7.444	507	92,54	<0,001	57,74	<0,001	
Cardiopatía	3.975	353	97,78	<0,001	71,58	<0,001	
Bronquitis crónica	6.396	519	98,05	<0,001	56,83	<0,001	
Cáncer	2.712	192	82,65	0,015	43,37	0,813	
Fractura de cadera	1.288	123	120,63	0,001	62,63	0,052	
Enfermedad de Parkinson	567	66	101,28	<0,05	136,35	<0,001	
Demencia	1.369	275	200,28	<0,001	138,33	<0,001	
<b>Ictus</b>	<b>1.840</b>	<b>180</b>	<b>94,56</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>71,19</b>	<b>&lt;0,001</b>	
Hipertensión arterial	24.167	1.397	80,15	<0,001	62,64	<0,001	
Hipercolesterolemia	14.061	556	59,31	0,183	39,81	0,162	
Artrosis	29.444	1.434	66,05	0,407	44,67	0,187	
Osteoporosis	7.601	384	75,01	0,732	45,30	0,114	
Depresión	3.632	178	70,10	0,905	48,12	0,63	

### 3.2.2 Mortalidad de los pacientes con ictus.

De los 255 casos con ictus prevalente, a los 13 años se habían registrado 180 defunciones (70,6%), mientras que de las 5.007 personas sin ictus fallecieron 2.521 (50,3%), una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (tabla 3.4). No existían, sin embargo, diferencias significativas entre hombres y mujeres, que tenían una proporción similar entre los fallecidos que habían sufrido un ictus y los que no. Si en la cohorte en general el porcentaje de varones fallecidos fue bastante mayor (60,2% vs. 44,8%,  $p < 0,001$ ), en el caso de las personas que habían sufrido un ictus, la diferencia era menor, a favor de las mujeres y no tenía significación estadística (52,8% vs. 47,2%). La tabla 3.5 muestra la mortalidad cruda de la cohorte, separada por sexos y por grupos etarios, en función de si los participantes habían sufrido un ictus o no. Se observa una tendencia al aumento de la tasa de mortalidad con la edad en los pacientes con ictus, de manera casi lineal, tendencia que curiosamente no muestra la cohorte general, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,005$ ).

Tabla 3.4. Mortalidad en ictus prevalentes.

En n=16 casos no se conoce el estado vital a fecha 1/Mayo/2007.

	Ictus (N = 255)	No ictus (N = 5.007)	Chi-cuadrado p
Fallecido	180 (70,6%)	2.521 (50,3%)	<0,001
Vivo	75 (29,4%)	2.486 (49,7%)	

Tabla 3.5. Mortalidad cruda. Distribución por sexo y grupos de edad.

	Ictus (N = 180)	No ictus (N = 2.521)	Chi-cuadrado p
Sexo			n.s.
Hombre	85 (47,2%)	1257 (49,9%)	
Mujer	95 (52,8%)	1264 (50,1%)	
Edad			<0,005
65-69	25 (13,9%)	447 (17,7%)	
70-74	26 (14,4%)	588 (23,3%)	
75-79	45 (25,0%)	536 (21,3%)	
80-84	37 (20,6%)	538 (21,3%)	
85 y más	47 (26,1%)	412 (16,3%)	

### 3.3 Riesgo de muerte asociado a ictus y factores de riesgo.

#### 3.3.1 Riesgo de muerte asociado a ictus.

En un análisis ajustado por edad, sexo y comorbilidad (incluyendo hipertensión, diabetes, cardiopatía, hipercolesterolemia, tabaquismo), el riesgo de muerte para las personas que habían sufrido un ictus estaba aumentado respecto a los que no lo tuvieron, con un riesgo (HR) de 1,46 (IC 95%: 1,23-1,72). Todos estos factores (sexo masculino, edad, comorbilidad) eran predictores de riesgo de muerte en el conjunto de

la muestra con significación estadística, salvo el consumo de alcohol, por analizar el dato sin relación a la cantidad y tiempo del consumo (tabla 3.6).

Tabla 3.6. Modelo de Cox de mortalidad en toda la muestra. Riesgo de muerte para los pacientes con ictus respecto al resto de participantes ajustado por la edad, sexo y comorbilidad en toda la muestra.

	HR (IC 95%)	p
Sexo		<0,001
Hombre	1,45 (1,27-1,65)	
Mujer	1 (ref)	
Edad		<0,001
65-69	1 (ref)	
70-74	1,57 (1,36-1,83)	
75-79	2,48 (2,07-2,98)	
80-84	3,78 (3,03-4,71)	
85 y más	6,16 (4,73-8,02)	
Ictus	1,46 (1,23-1,72)	<0,001
Diabetes	1,49 (1,33-1,66)	<0,001
Hipertensión	1,21 (1,11-1,33)	<0,001
Cardiopatía	1,52 (1,32-1,74)	<0,001
Hipercolesterolemia	0,80 (0,72-0,88)	<0,001
Consumo de tabaco**	1,24 (1,09-1,41)	<0,005
Consumo de alcohol**	1,01 (0,91-1,13)	ns

\*\*Consumo alguna vez en su vida.

Cuando se analiza separadamente por sexos, en un análisis ajustado por edad y comorbilidad, el ictus incrementó el riesgo de muerte tanto en los hombres como en las mujeres, si bien el riesgo era mayor para las mujeres (tabla 3.7). Este mayor riesgo de

muerte se mantiene en los grupos de edad, con una tendencia ascendente con la edad, si bien (tabla 3.8) solo es significativo en edades superiores a los 80 años.

Tabla 3.7. Modelo de Cox. Riesgo de muerte para los pacientes con ictus respecto al resto de participantes, según el sexo y ajustado por la edad y comorbilidad en toda la muestra.

<b>Ictus</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
Hombres	1,29 (1,01-1,65)	<0,001
Mujeres	1,61 (1,27-2,04)	<0,001
Ambos	1,46 (1,23-1,72)	<0,001

### 3.3.2 Factores que condicionan el riesgo de muerte en personas con ictus.

Se analizó el efecto que podrían tener en el riesgo de muerte de las personas que habían padecido un ictus los siguientes factores: edad, sexo y factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, cardiopatía, hipercolesterolemia, tabaquismo, alcoholismo). El riesgo de muerte sólo se incrementaba con la edad (en sujetos mayores de 80 años) y con la diabetes. Curiosamente, la hipertensión arterial, que es el principal factor de riesgo para el ictus a todas las edades, no tiene significación estadística, aspecto que se tratará en la discusión (tabla 3.8).

Tabla 3.8. Modelo de Cox de mortalidad en sujetos con ictus prevalentes. Factores de riesgo de muerte en sujetos con ictus.

	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>		ns
Hombre	1,30 (0,81-2,09)	
Mujer	1 (ref)	
<b>Edad</b>		
65-69	1 (ref)	
70-74	0,81 (0,44-1,52)	ns
75-79	1,70 (0,87-3,32)	ns

80-84	3,25 (1,38-7,65)	<0,01
85 y más	4,86 (1,96-12,07)	<0,005
Diabetes	1,60 (1,09-2,35)	<0,05
Hipertensión	1,06 (0,73-1,52)	ns
Cardiopatía	1,27 (0,80-2,02)	ns
Hipercolesterolemia	0,92 (0,63-1,36)	ns
Consumotabaco**	1,27 (0,80-2,03)	ns
Consumo alcohol**	0,80 (0,53-1,21)	ns

\*\*Consumo alguna vez en su vida

Este efecto contrasta con el que se deriva del análisis de la cohorte de pacientes sin ictus, en los que el riesgo de muerte se incrementa con el sexo masculino, la edad y todos los factores de riesgo vascular con la excepción del consumo de alcohol por los motivos antes expuestos (tabla 3.9).

Tabla 3.9 Modelo de Cox de mortalidad en sujetos sin ictus prevalente. Factores de riesgo de muerte en sujetos sin ictus.

	HR (IC 95%)	p
Sexo		<0,001
Hombre	1,46 (1,27-1,68)	
Mujer	1 (ref)	
Edad		<0,001
65-69	1 (ref)	
70-74	1,62 (1,39-1,90)	
75-79	2,53 (2,09-3,07)	
80-84	3,77 (2,99-4,74)	
85 y más	6,09 (4,61-8,05)	
Diabetes	1,47 (1,31-1,65)	<0,001
Hipertensión	1,22 (1,11-1,34)	<0,001
Cardiopatía	1,56 (1,36-1,80)	<0,001
Hipercolesterolemia	0,79 (0,70-0,88)	<0,001
Consumotabaco**	1,23 (1,08-1,42)	<0,005
Consumo alcohol**	1,04 (0,93-1,16)	ns

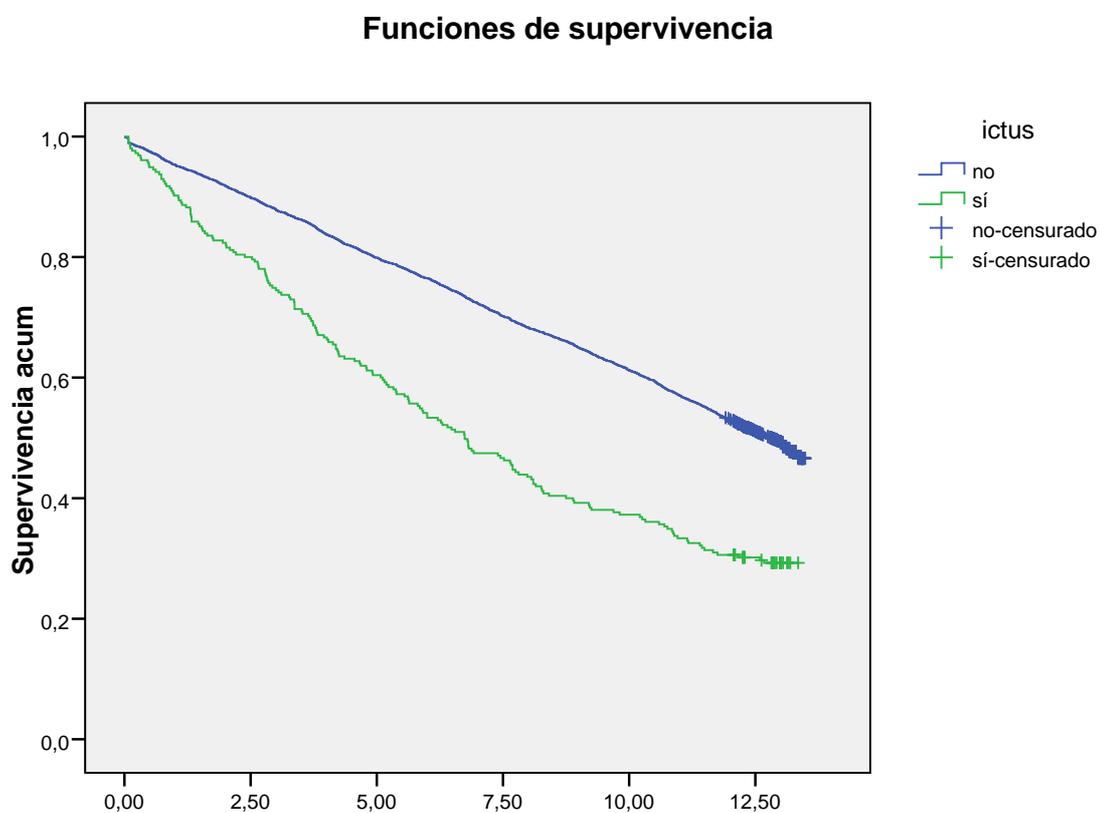
\*\*Consumo alguna vez en su vida.

### 3.4 Tiempo de supervivencia.

El tiempo medio de supervivencia para toda la cohorte, estimado con el método de Kaplan-Meier, fue de 9,78 años (IC 95%: 9,66-9,90), siendo diferente para los hombres (9,00 años [IC 95%: 8,81-9,20]) y para las mujeres (10,35 años [IC 95%: 10,20-10,50],  $p < 0,001$ ). No se pudieron calcular en este caso las medianas de supervivencia por haber sobrevivido más del 50% de la cohorte.

La media de supervivencia fue considerablemente menor en el caso de los pacientes con ictus. El tiempo medio de supervivencia en los ictus prevalentes es de 7,35 años (IC95% 6,76-7,94), y en los sujetos que no han padecido ictus es de 9,90 años (IC95% 9,78-10,03). La figura 3.1 recoge las diferencias en la supervivencia entre los participantes con y sin ictus.

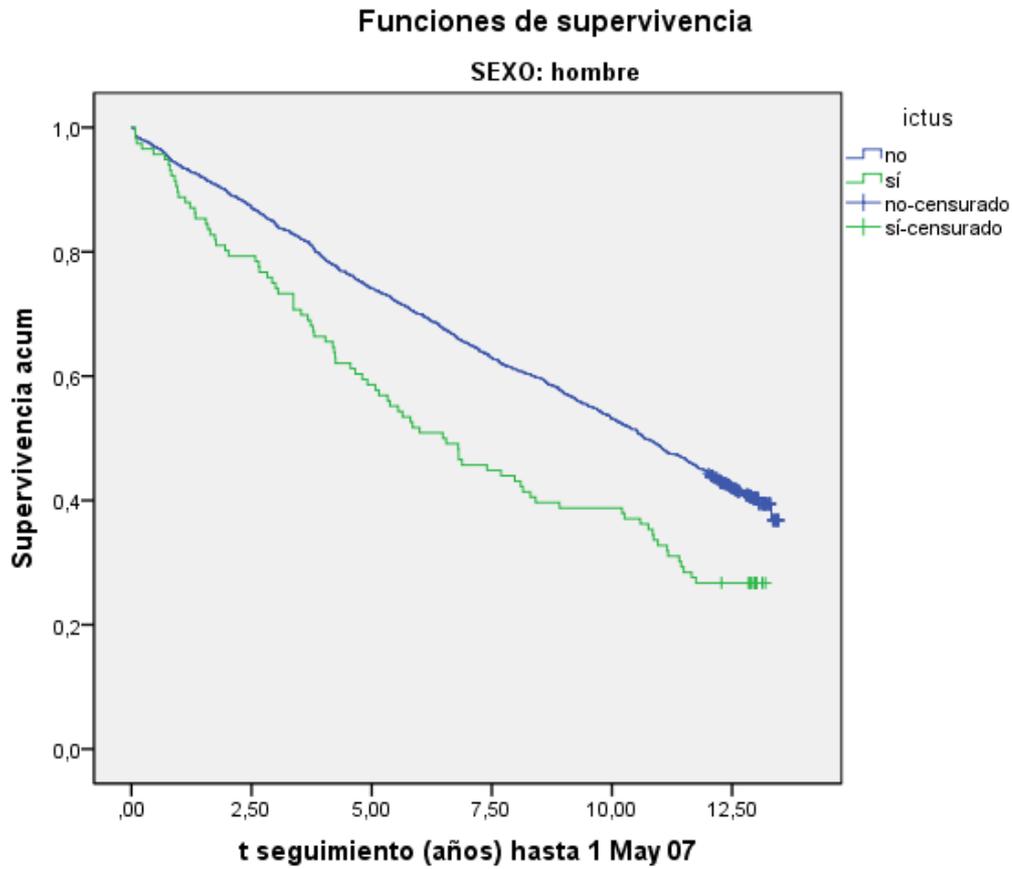
Figura 3.1. Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos que han sufrido un ictus y los que no.



Nota:            Línea superior (sin ictus)  
                  Línea inferior (con ictus)

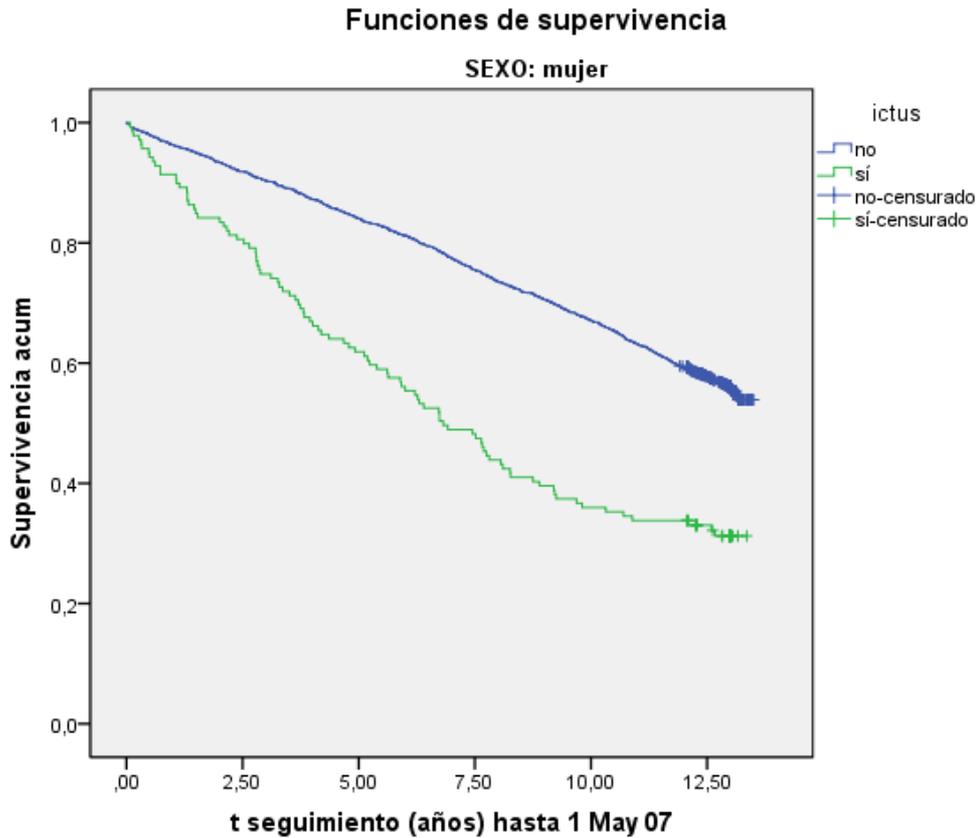
En el análisis por sexos, el tiempo medio de supervivencia fue menor, tanto para los hombres como para las mujeres, aunque éstas últimas tenían una supervivencia ligeramente mayor (Gráficas 3.2 y 3.3). El tiempo medio de supervivencia en los varones con ictus prevalentes es de 7,17 años (IC95% 6,31-8,01), frente a los varones que no han padecido un ictus, que es 9,1 años (IC95% 8,90-9,29). En el caso de las mujeres, el tiempo medio de supervivencia si han sufrido un ictus es de 7,46 años (IC95% 6,66-8,26), frente a las mujeres que no han padecido un ictus, que es de 10,49 años (IC95% 10,33-10,64).

Figura 3.2. Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos varones que han sufrido un ictus y los que no.



Nota: Línea superior (sin ictus)  
Línea inferior (con ictus)

Figura 3.3 Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos mujeres que han sufrido un ictus y los que no.



Nota: Línea superior (sin ictus)  
Línea inferior (con ictus)

Cuando se analiza la mortalidad año a año, comparando los pacientes que habían sufrido un ictus con los que no lo tuvieron, existe un riesgo que es dos veces el de la población general, al menos durante los primeros seis años, aunque se iguala en el octavo o noveno año, lo que podría indicar que dicho riesgo es menor a medida que transcurre el tiempo desde el ictus, si bien este efecto es difícil de medir sin conocer el tiempo exacto transcurrido desde el ictus hasta su recogida en el día de prevalencia puntual (tabla 3.10). Esta tendencia no se comprueba, como se expone más adelante, en el análisis de la mortalidad de los ictus incidentes, en los que se conoce con precisión la fecha del ictus.

Tabla 3.10 Mortalidad año a año, comparando no ictus / ictus.

**Años de seguimiento desde fecha prevalencia a muerte a 13 años**

			ictus		Total
			no	sí	
Años seg	1,00	Count	235	25	260
		% within ictus	4,7%	9,7%	4,9%
2,00	Count	176	20	196	
	% within ictus	3,5%	7,8%	3,7%	
3,00	Count	198	20	218	
	% within ictus	3,9%	7,8%	4,1%	
4,00	Count	205	20	225	
	% within ictus	4,1%	7,8%	4,3%	
5,00	Count	193	16	209	
	% within ictus	3,8%	6,2%	4,0%	
6,00	Count	171	18	189	
	% within ictus	3,4%	7,0%	3,6%	
7,00	Count	212	15	227	
	% within ictus	4,2%	5,8%	4,3%	
8,00	Count	197	10	207	
	% within ictus	3,9%	3,9%	3,9%	
9,00	Count	170	11	181	
	% within ictus	3,4%	4,3%	3,4%	
10,00	Count	186	5	191	
	% within ictus	3,7%	1,9%	3,6%	
11,00	Count	208	10	218	
	% within ictus	4,1%	3,9%	4,1%	
12,00	Count	201	7	208	
	% within ictus	4,0%	2,7%	3,9%	
13,00	Count	2669	80	2749	
	% within ictus	53,2%	31,1%	52,1%	
Total	Count	5021	257	5278	
	% within ictus	100,0%	100,0%	100,0%	

### 3.5 Causas de muerte.

Se pudo obtener el diagnóstico de la causa fundamental de muerte en todos los participantes fallecidos. Las causas de muerte más frecuentes son las enfermedades cardiovasculares seguidos de los ictus. Dichas causas diferían con respecto a la cohorte sin ictus prevalente, sobre todo en el caso de las enfermedades cerebrovasculares, aproximadamente dos veces más frecuentes en el caso de los pacientes con ictus, y del cáncer, que era casi tres veces más frecuente en las personas sin ictus (tabla 3.11). El resto de causas de muerte tenían una distribución similar, incluida la demencia, si bien, como se expondrá en la discusión, existe un sesgo negativo de declaración en el informe de defunción por esta causa.

Tabla 3.11. Causas de muerte en personas con y sin ictus.

<b>Causa de muerte</b>	<b>Ictus</b> n (%)	<b>No ictus</b> n (%)	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>Enf. cardiovasculares</b>	62 (34,5%)	721 (28,6%)	ns
<b>Ictus</b>	33 (18,3%)	197 (7,8%)	<0,001
<b>Demencia</b>	8 (4,4%)	148 (5,9%)	ns
<b>Enf. respiratorias</b>	25 (13,9%)	362 (14,4%)	ns
<b>Cáncer</b>	16 (8,9%)	642 (25,5%)	<0,001
<b>Otras</b>	36 (20%)	451 (17,8%)	ns
<b>Total</b>	180 (100%)	2.521 (100%)	

ns: no significativo.

#### 4. MORTALIDAD Y CAUSAS DE MUERTE EN LOS ICTUS INCIDENTES.

#### 4.1 Incidencia de ictus. Descripción de los ictus incidentes.

En el capítulo de incidencia se ha descrito la población censada, elegible y cribada en la cohorte NEDICES, el diagrama de flujo, la incidencia de ictus en el segundo corte, por edad y sexo, así como los factores de riesgo. La descripción de las características sociodemográficas (edad, sexo, nivel educativo) y los factores de riesgo vascular se describen en la tabla 4.1. En la cohorte sin ictus era mayor el número de mujeres (58,1%) que de hombres (41,49%). Entre los participantes que habían sufrido un ictus, se mantenía una distribución por sexos similar (52,0 % de mujeres). Sin embargo, el porcentaje de varones entre las personas con ictus era mayor (48,0 %) aunque esta diferencia no era estadísticamente significativa.

La edad media de la población sin ictus fue de 73,4 años (SD: 6,6), menor que la de los que habían sufrido un ictus (76,8 años, SD 6,7), una diferencia notable y estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ). Esta diferencia de edad se puede observar al comparar el porcentaje de los distintos grupos etarios, donde las diferencias también son significativas. En cuanto al nivel educativo, como en el caso de la prevalencia, no hay ningún patrón entre los pacientes que habían sufrido o no un ictus.

Como se describió en la incidencia, además de la edad y el sexo masculino, existe una asociación independiente de la enfermedad cerebrovascular con la diabetes mellitus y en menor grado con la enfermedad cardíaca, pero no con la hipertensión, hallazgo que se comentará en la discusión, ni tampoco por el sesgo de recolección de las variables modificables o cambiantes, no se pudo demostrar relación con consumo de tabaco, alcohol o hipercolesterolemia.

Tabla 4.1. Descripción de los ictus incidentes.

	Ictus	No ictus	Chi-cuadrado p
--	-------	----------	----------------

	(N = 75)	(N = 3.839)	
Edad*. (Media, IC95%) (DE)	76,8 (75,2-78,3) (6,7)	73,4 (73,2-73,6) (6,6)	<0,001
Edad			
65-69	13 (17,1%)	1352 (35,2%)	<0,001
70-74	15 (19,7%)	1083 (28,2%)	
75-79	23 (30,3%)	656 (17,1%)	
80-84	15 (19,7%)	457 (11,9%)	
85 y más	10 (13,2%)	290 (7,6%)	
Sexo			
Hombre	36 (48,0%)	1.610 (41,9%)	ns
Mujer	39 (52,0%)	2.229 (58,1%)	
Nivel educativo* (Media, IC 95%) (DE)	6,4 (5,1-7,7) (5,3)	6,8 (6,6-7,0) (5,3)	ns
Diabetes	21 (28,0%)	614 (16,3%)	<0,01
Hipertensión	45 (60,8%)	1.889 (50,0%)	ns
Cardiopatía	12 (16,0%)	348 (9,2%)	<0,05
Hipercolesterolemia	24 (34,8%)	1.089 (31,0%)	ns
Síntomas depresivos	19 (27,1%)	939 (26,8%)	ns
Consumo de tabaco**	24 (34,8%)	1.249 (38,8%)	ns
Consumo de alcohol**	35 (50,7%)	1.735 (54,0%)	ns

\*T de Student

\*\*Consumo alguna vez en su vida.

La mortalidad general de la cohorte se ha descrito en el análisis de la mortalidad de los ictus prevalentes.

#### 4.2 Mortalidad de los pacientes con ictus.

De los 75 casos con ictus incidente, a los 13 años se habían registrado 53 defunciones (70,7%), mientras que de las 3.835 personas sin ictus fallecieron 1.712 (44,6%), una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) (tabla 4.2). No existían, sin embargo, diferencias significativas entre hombres y mujeres, que tenían una proporción similar entre los fallecidos que habían sufrido un ictus y los que no. En la comparación con la población sin ictus, los que lo habían sufrido tenían un leve predominio masculino (53,7 % vs 46,3 %), pero sin significación estadística.

La tabla 4.3 muestra la mortalidad cruda de la cohorte, separada por sexos y por grupos etarios, en función de si los participantes habían sufrido un ictus o no. Tanto en un grupo como en el otro hay una distribución similar por edades, que ya se manifestaba en la cohorte general sin ictus prevalente y que se valorará en la discusión.

Tabla 4.2. Mortalidad en ictus incidentes.

En n=4 casos no se conoce el estado vital a fecha 1/Mayo/2007.

	Ictus (N = 75)	No ictus (N = 3.835)	Chi-cuadrado p
Fallecido	53 (70,7%)	1.712 (44,6%)	<0,001
Vivo	22 (29,3%)	2.123 (55,4%)	

Tabla 4.3. Mortalidad cruda. Distribución por sexo y grupos de edad.

	Ictus (N = 75)	No ictus (N = 3.835)	Chi-cuadrado p
Sexo			n.s.
Hombre	29 (53,7%)	863 (50,4%)	
Mujer	25 (46,3%)	848 (49,6%)	
Edad			n.s.
65-69	8 (14,8%)	338 (19,8%)	
70-74	9 (16,7%)	425 (24,8%)	
75-79	15 (27,8%)	363 (21,2%)	
80-84	12 (22,2%)	334 (19,5%)	
85 y más	10 (18,5%)	251 (14,7%)	

#### 4.3 Riesgo de muerte asociado a ictus y factores de riesgo.

### 4.3.1 Riesgo de muerte asociado a ictus.

En un análisis ajustado por edad, sexo y comorbilidad (incluyendo hipertensión, diabetes, cardiopatía, hipercolesterolemia, tabaquismo y alcoholismo), el riesgo de muerte para las personas que habían sufrido un ictus estaba aumentado respecto a los que no lo tuvieron, con un riesgo (HR) de 2,61 (IC 95%: 1,93-3,53). Todos estos factores (sexo masculino, edad, comorbilidad) eran predictores de riesgo de muerte en el conjunto de la muestra con significación estadística, salvo el consumo de alcohol, por analizar el dato sin relación a la cantidad y tiempo del consumo. Sin embargo, en el caso de la hipertensión, la hipercolesterolemia y el tabaquismo, su valor fue menor (tabla 4.4).

Tabla 4.4 Modelo de Cox de mortalidad en toda la muestra. Riesgo de muerte para los pacientes con ictus respecto al resto de participantes ajustado por la edad, sexo y comorbilidad en toda la muestra.

	HR (IC 95%)	p
Sexo		<0,001
Hombre	1,57 (1,33-1,85)	
Mujer	1 (ref)	
Edad		<0,001
65-69	1 (ref)	
70-74	1,22 (0,93-1,53)	
75-79	2,29 (1,83-2,87)	
80-84	3,94 (3,13-4,96)	
85 y más	6,93 (5,49-8,73)	
Ictus	2,61 (1,93-3,53)	<0,001
Diabetes	1,53 (1,34-1,76)	<0,001
Hipertensión	1,21 (1,07-1,35)	<0,005
Cardiopatía	1,49 (1,25-1,76)	<0,001
Hipercolesterolemia	0,81 (0,71-0,92)	<0,005
Consumo de tabaco**	1,32 (1,12-1,55)	<0,005
Consumo de alcohol**	1,00 (0,88-1,15)	ns

\*\*Consumo alguna vez en su vida

Cuando se analiza separadamente por sexos, en un análisis ajustado por edad y comorbilidad, el ictus incrementó el riesgo de muerte tanto en los hombres como en las mujeres, si bien el riesgo era mayor para los varones (tabla 4.5). Este mayor riesgo de

muerte se mantiene en los grupos de edad, con una tendencia ascendente con la edad, si bien (tabla 4.6) solo es significativo en edades superiores a los 85 años.

Tabla 4.5. Modelo de Cox. Riesgo de muerte para los pacientes con ictus respecto al resto de participantes, según el sexo y ajustado por la edad y comorbilidad en toda la muestra.

<b>Ictus</b>	<b>HR (IC 95%)</b>	<b>Valor <i>p</i></b>
Hombres	3,79 (2,50-5,76)	<0,001
Mujeres	1,88 (1,21-2,92)	<0,005
Ambos	2,61 (1,93-3,53)	<0,001

#### 4.3.2 Factores que condicionan el riesgo de muerte en personas con ictus.

Se analizó el efecto que podrían tener en el riesgo de muerte de las personas que habían padecido un ictus los siguientes factores: edad, sexo y factores de riesgo vascular (hipertensión, diabetes, cardiopatía, hipercolesterolemia, tabaquismo, alcoholismo). El riesgo de muerte, como en el caso de los ictus prevalentes, sólo se incrementaba con la edad (en sujetos mayores de 85 años) y con la diabetes. De nuevo, la hipertensión arterial, que es el principal factor de riesgo para el ictus a todas las edades, no tiene significación estadística, quizá, como se expone en la discusión, porque todos o la mayoría de los sujetos con ictus son hipertensos o porque, de acuerdo con la literatura, deja de ser importante en el sujeto muy anciano (tabla 4.6).

Tabla 4.6. Modelo de Cox de mortalidad en sujetos con ictus incidentes. Factores de riesgo de muerte en sujetos con ictus.

	HR (IC 95%)	p
Sexo		ns

Hombre	4,80 (1,72-13,39)	
Mujer	1 (ref)	
Edad		
65-69	1 (ref)	
70-74	1,63 (0,40-6,65)	ns
75-79	1,84 (0,50-6,77)	ns
80-84	3,82 (1,03-14,18)	ns
85 y más	6,29 (1,60-24,73)	<0,005
Diabetes	3,88 (1,72-8,76)	<0,001
Hipertensión	1,21 (0,54-2,73)	ns
Cardiopatía	1,50 (0,64-3,53)	ns
Hipercolesterolemia	1,66 (0,83-3,32)	ns
Consumo tabaco**	1,79 (0,72-4,44)	ns
Consumo alcohol**	1,03 (0,40-2,63)	ns

\*\*Consumo alguna vez en su vida

Este efecto contrasta con el que se deriva del análisis de la cohorte de pacientes sin ictus incidente, en los que el riesgo de muerte se incrementa con el sexo masculino, la edad y todos los factores de riesgo vascular con la excepción del consumo de alcohol por los motivos antes expuestos (tabla 4.7).

Tabla 4.7. Modelo de Cox de mortalidad en sujetos sin ictus incidente. Factores de riesgo de muerte en sujetos sin ictus.

	HR (IC 95%)	p
Sexo		<0,001
Hombre	1,49 (1,26-1,77)	
Mujer	1 (ref)	
Edad		<0,001
65-69	1 (ref)	
70-74	1,21 (0,96-1,53)	
75-79	2,32 (1,85-2,92)	
80-84	3,97 (3,14-5,03)	
85 y más	7,04 (5,56-8,91)	
Diabetes	1,50 (1,30-1,73)	<0,001
Hipertensión	1,21 (1,08-1,36)	<0,001
Cardiopatía	1,49 (1,25-1,77)	<0,001
Hipercolesterolemia	0,79 (0,70-0,90)	<0,001
Consumo tabaco**	0,73 (0,62-0,87)	<0,001
Consumo alcohol**	1,03 (0,90-1,18)	ns

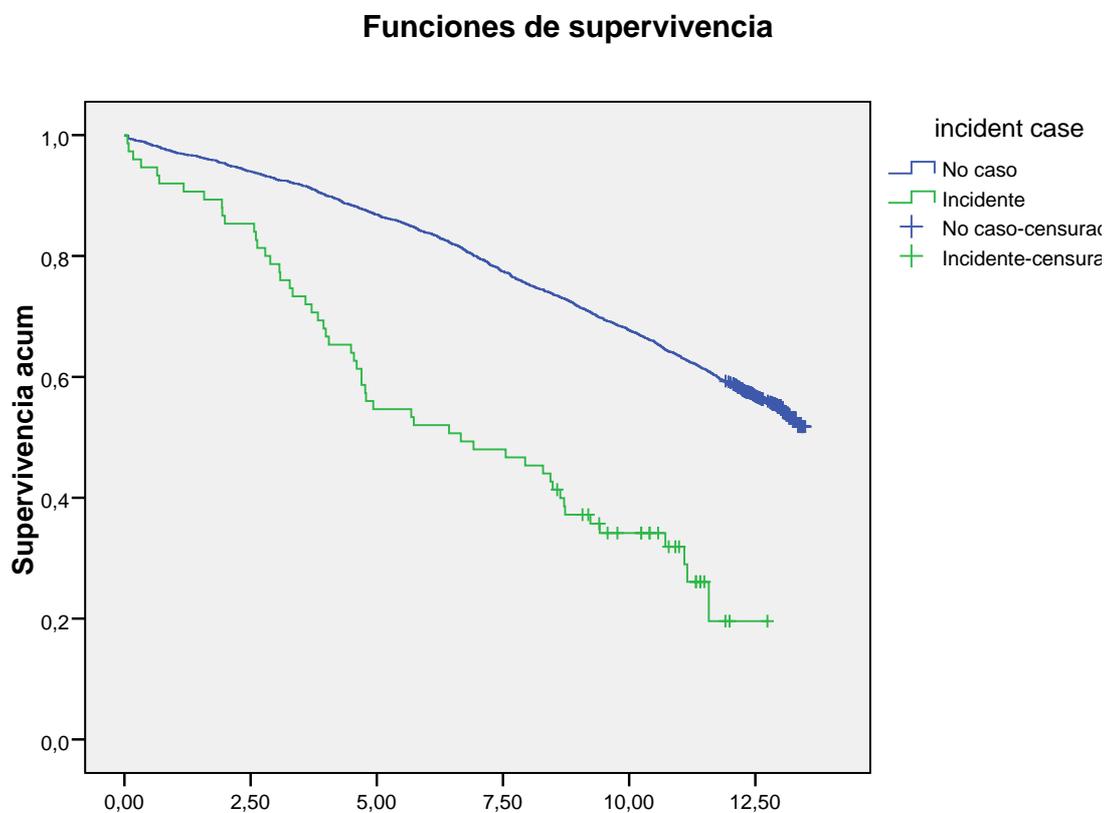
\*\*Consumo alguna vez en su vida

#### 4.4 Tiempo de supervivencia.

El tiempo medio de supervivencia en los pacientes con ictus, estimado con el método de Kaplan-Meier, fue considerablemente menor que el de los sujetos que no habían sufrido

un ictus. El tiempo medio de supervivencia en los ictus incidentes es de 7,04 años (IC95% 6,06-8,02) frente a los sujetos que no han padecido ictus que es de 10,67 años (IC95% 10,54-10,79). La gráfica 4.1 recoge las diferencias en la supervivencia entre los participantes con y sin ictus.

Figura 4.1. Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos que han sufrido un ictus y los que no.

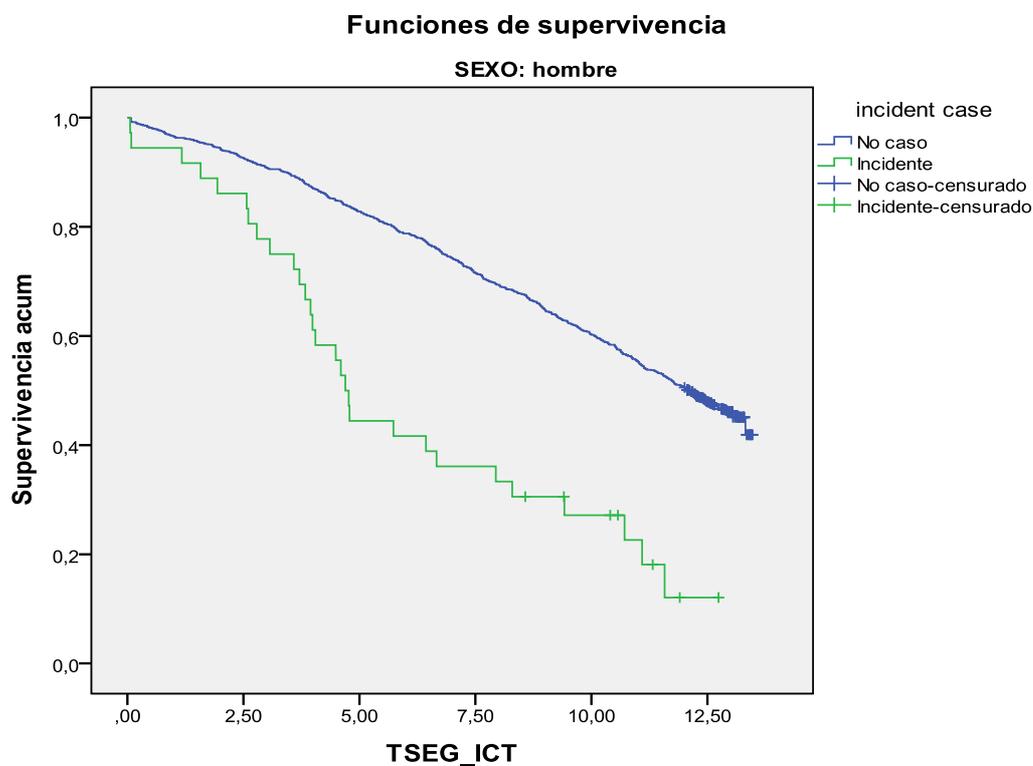


Nota: Línea superior (sin ictus)  
Línea inferior (con ictus)

En el análisis por sexos, el tiempo medio de supervivencia fue menor, tanto para los hombres como para las mujeres, aunque éstas últimas tenían una supervivencia ligeramente mayor (Gráficas 2 y 3). El tiempo medio de supervivencia en los varones con ictus incidentes es de 6,25 años (IC95% 4,94-7,56), frente a los varones que no han

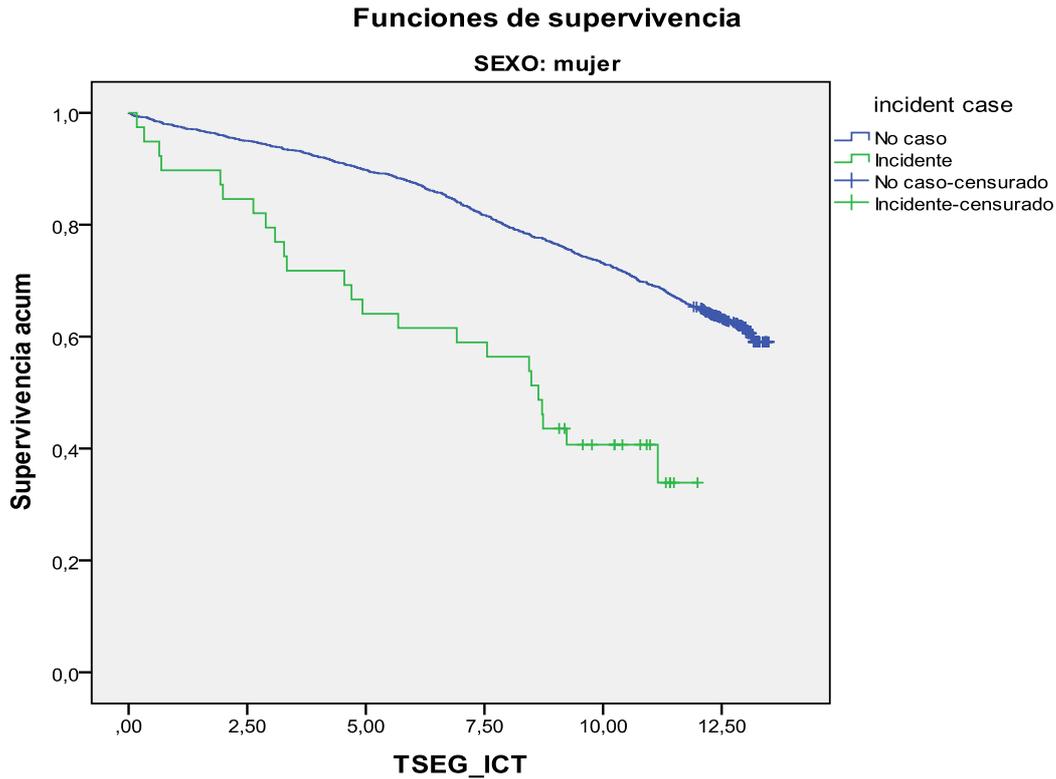
padecido un ictus, que es 9,99 años (IC95% 9,79-10,20). En el caso de las mujeres, el tiempo medio de supervivencia si han sufrido un ictus es de 7,61 años (IC95% 6,28-8,94), frente a las mujeres que no han padecido un ictus, que es de 11,15 años (IC95% 10,99-11,30).

Figura 4.2. Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos varones que han sufrido un ictus y los que no.



Nota:            Línea superior (sin ictus)  
                   Línea inferior (con ictus)

Figura 4.3. Curva de Kaplan-Meier que compara el tiempo de supervivencia entre los sujetos mujeres que han sufrido un ictus y los que no.



Nota:            Línea superior (sin ictus)  
                     Línea inferior (con ictus)

Cuando se analiza la mortalidad año a año, comparando los pacientes que habían sufrido un ictus con los que no lo tuvieron, existe un riesgo de entre tres y cuatro veces los primeros cinco años, disminuyendo desde entonces a un riesgo que es el doble respecto a la cohorte sin ictus, (tabla 4.8), y que se mantiene estable cuando se sigue la cohorte más años, a diferencia de lo que se observaba en el análisis de la mortalidad de los ictus prevalentes.

Tabla 4.8. Mortalidad año a año, comparando no ictus / ictus desde fecha de incidencia a muerte a 13 años.

**Años de seguimiento desde incidencia a muerte a 13 años**

			ictus		Total
			no	sí	
Años seg	1,00	Count	108	6	114
		% within ictus	2,8%	8,0%	2,9%
	2,00	Count	72	5	77
		% within ictus	1,9%	6,7%	2,0%
	3,00	Count	97	5	102
		% within ictus	2,5%	6,7%	2,6%
	4,00	Count	104	9	113
		% within ictus	2,7%	12,0%	2,9%
	5,00	Count	123	9	132
		% within ictus	3,2%	12,0%	3,4%
	6,00	Count	115	2	117
		% within ictus	3,0%	2,7%	3,0%
	7,00	Count	154	15	157
		% within ictus	4,0%	4,0%	4,0%
	8,00	Count	172	2	174
		% within ictus	4,5%	2,7%	4,5%
	9,00	Count	142	7	149
		% within ictus	3,7%	9,3%	3,8%
	10,00	Count	150	7	157
		% within ictus	3,9%	9,3%	4,0%
	11,00	Count	164	9	173
		% within ictus	4,3%	12,0%	4,4%
	12,00	Count	170	10	180
		% within ictus	4,4%	13,3%	4,6%
	13,00	Count	2264	1	2265
		% within ictus	59,0%	1,3%	57,9%
Total		Count	3835	75	3910
		% within ictus	100,0%	100,0%	100,0%

#### 4.5 Causas de muerte.

Se pudo obtener el diagnóstico de la causa fundamental de muerte en todos los participantes fallecidos. Las causas de muerte más frecuentes son las enfermedades cardiovasculares seguidas de los ictus. En el análisis por años, salvo el primer año, en el que son más frecuentes los ictus, siempre las enfermedades cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en esta cohorte. Las causas de muerte diferían con respecto a la cohorte sin ictus incidente, sobre todo en el caso de las enfermedades cerebrovasculares, aproximadamente tres veces más frecuentes en el caso de los pacientes con ictus (tabla 4.9).

Tabla 4.9 Causas de muerte en personas con y sin ictus.

<b>Causa de muerte</b>	<b>Ictus</b> n (%)	<b>No ictus</b> n (%)	<b>Valor <i>p</i></b>
<b>Enf. cardiovasculares</b>	20 (37,0%)	486 (28,4%)	ns
<b>Ictus</b>	12 (22,2%)	125 (7,3%)	<0,001
<b>Demencia</b>	0 (0,0%)	112 (6,5%)	<0,001
<b>Enf. respiratorias</b>	2 (3,7%)	255 (14,9%)	<0,001
<b>Cáncer</b>	10 (18,5%)	420 (24,5%)	ns
<b>Otras</b>	9 (16,7%)	314 (18,3%)	ns
<b>Total</b>	53 (100%)	1.712 (100%)	

ns: no significativo.

DISCUSIÓN.

## 1. ASPECTOS METODOLÓGICOS.

### 1.1 Representatividad de la cohorte NEDICES.

El estudio NEDICES es un estudio poblacional longitudinal, o de cohorte, basado en el censo, puerta a puerta, con dos cortes separados por tres años, cada uno con dos fases, y un análisis de la mortalidad a los 13 años. Este hecho conlleva que sea un estudio largo, complejo y costoso. A pesar de ello, se consiguió el cribado de una elevada proporción de la población elegible, tanto en el primer corte (5.278 de 5.940) con una mengua (*attrition*) del 10,8%, como en el segundo corte, de modo global (3.634 de 5.021) y excluyendo los fallecidos (3.971 de 4.210), con una mengua del 27,6% y del 13,6% respectivamente. Esta proporción es semejante o menor a la de otros estudios europeos realizados en población anciana (Morgan et al, 1992; Piljs et al, 1993; DiCarlo et al, 2002; Matthews et al, 2004). Esta mengua podría conllevar, tanto en este estudio, como en la revisión de esta pérdida en la literatura (Chatfield et al, 2005), un sesgo, ya que existe una pérdida de los sujetos más ancianos y con peor salud, que es mayor en el segundo corte respecto al primero.

Se ha estudiado específicamente en la cohorte de estudio NEDICES las características de los sujetos que contribuyeron a la pérdida entre el primer y segundo corte. Así, los factores asociados con las negativas a participar fueron: vivir en un área rural y ser soltero. El hecho de no ser localizable se asoció con tener una mayor edad, estar soltero o viudo. Estos sujetos no contactados era menos probable que tomaran tres o más fármacos o vivieran en el área urbana de clase media alta (Lista). Por último, eran factores predictores significativos de mengua por fallecimiento: sexo masculino, mayor edad, tener limitación para las actividades diarias, estar polimedicado, baja salud autopercibida, estar demente o haber sido fumador (Vega et al, 2010).

El tiempo de seguimiento de 13 años para el análisis de la mortalidad es uno de los más prolongados de la literatura, un hecho muy infrecuente en los estudios epidemiológicos de enfermedades cerebrovasculares, tal y como se ha analizado en la introducción,

siendo el décimo estudio mundial y primero en España que permite este análisis. La obtención de los datos de mortalidad a través del Instituto Nacional de Estadística es muy fiable, y apenas existe pérdida de información, ya que sólo en 16 participantes se desconocía la fecha exacta de fallecimiento ( $16/5278 = 0,003\%$ ). Con sus limitaciones, la revisión de los certificados de defunción es una de las mejores maneras de conocer las causas de muerte en los estudios poblacionales.

### **1.2 Limitaciones y fortalezas del estudio.**

La primera limitación es la pérdida de sujetos analizados respecto a la población inicial elegible en el segundo corte (28,1% de la cohorte, 27,6% en el caso de las enfermedades cerebrovasculares). Como se ha indicado, esta pérdida no es mayor que la que presentan otros estudios epidemiológicos, no causa sesgos distintos, aunque la comparación es difícil ya que la mayoría de dichos estudios no analiza las causas y las características de los sujetos que por diferentes motivos (fallecimiento, rechazo, cambio de domicilio o ser ilocalizable) no pueden ser analizados. Como se ha descrito arriba, en la cohorte de ancianos NEDICES se ha estudiado específicamente esta mengua (Vega et al, 2010). Estas pérdidas se han intentado limitar para los individuos que rechazaron la entrevista revisando los informes médicos de atención primaria, hospitalización y neurología, el registro de mortalidad y la entrevista por correo o telefónica de familiares y allegados, incluido de algunos fallecidos.

La segunda limitación es que el diagnóstico de enfermedad cerebrovascular es clínico, sin confirmación de neuroimagen en todos los casos, tal y como lo aconsejan los criterios de la OMS que se han empleado en este estudio epidemiológico, que evitan la necesidad de usar pruebas radiológicas para permitir la realización de estudios en países en los que dicha tecnología no es accesible. Las pruebas de neuroimagen se necesitan únicamente para definir el subtipo de ictus, pero estas pruebas no se habían realizado en todos los sujetos analizados por diversos motivos, como la ausencia de ingreso hospitalario. Esto hace que algunos sujetos con otros trastornos neurológicos que causan déficits focales de inicio súbito pudieran ser diagnosticados como ictus, tal y como se discute en la introducción. Para evitar en lo posible estos falsos diagnósticos, los neurólogos participantes fueron entrenados y se comprobó una aceptable variabilidad

interobservador (Díaz Guzmán et al, 1999) y el diagnóstico requirió el consenso de dos neurólogos basado en la entrevista clínica o en la revisión de informes médicos, siendo todos los casos finalmente supervisados por un neurólogo especializado en esta patología (el Dr. Díaz Guzmán en el primer corte para la prevalencia, y el firmante de la Tesis en el segundo corte para la incidencia).

El estudio tiene varias fortalezas. En el estudio de incidencia se han seguido los criterios de calidad de estudio “ideal” propuestos por Malgrem (Malgrem et al, 1987) y Sudlow y Warlow (Sudlow y Warlow, 1996). Estos criterios han sido descritos en la introducción y no lo cumplen completamente ninguno de los otros dieciocho estudios de incidencia realizados en nuestro país. Destacamos cuatro hechos: primero, los sujetos fueron seleccionados a partir de tres poblaciones bien definidas geográficamente, teniendo la mayoría de ellos recogido el ictus dentro de su historial médico, siendo también, en su mayoría, valorados por un neurólogo de modo presencial. La documentación de la enfermedad cerebrovascular fue adecuada, incluyendo su fecha y su relación con otras enfermedades neurológicas y no neurológicas. El mismo cuestionario y los mismos criterios se utilizaron tanto en la evaluación basal como en la de seguimiento. Por último, se logró el cribado de una alta proporción de la población seleccionada con una mengua baja.

En cuanto a la mortalidad, junto a las fortalezas descritas en la incidencia (diseño poblacional y longitudinal, tiempo de seguimiento prolongado, número suficiente de casos de enfermedad cerebrovascular y diagnóstico realizado por neurólogos, con baja tasa de falsos positivos y negativos), disponemos de los datos de mortalidad y causa de muerte de casi todos los sujetos de la cohorte, pudiendo así realizar la comparación con los controles procedentes de la misma población. Esto proporciona una enorme cantidad de datos que exceden esta Tesis, centrada en el riesgo de mortalidad, el tiempo, los factores de riesgo y las causas.

## 2. PREVALENCIA

Tal y como se ha explicado en el apartado de resultados, los datos de prevalencia de la cohorte NEDICES no pertenecen a esta Tesis, ya que han sido objeto de la Tesis Doctoral de uno de los directores de ésta (Dr. Jaime Díaz Guzmán) y ya están publicados en la literatura (Díaz Guzmán et al, 2008) pero se han presentado para comprender tanto el desarrollo del estudio como la mortalidad asociada a los mismos (esto ya objeto de este estudio), por lo que se discutirán de modo breve.

### 2.1 Principales resultados.

Se obtuvo una tasa de prevalencia, ajustada para la población europea estandarizada de 4,9% para todas las enfermedades cerebrovasculares (intervalo de confianza [IC] 95%: 4,3-5,4), 3,4 para ictus (IC 2,9-3,9) y 1,3 para accidentes isquémicos transitorios (IC 1,0-1,6). Dicha prevalencia fue mayor para los varones (5,2, IC 4,4-6,2) que para las mujeres (4,6, IC 3,9-5,4) y la prevalencia en ambos géneros aumentó con la edad. Sin embargo, el incremento fue más marcado en las mujeres. Así, las mujeres sufrieron el primer ictus a una edad superior que los varones. La prevalencia fue mayor en la zona urbana pobre (Margaritas) frente a la rica (Lista), quedando en medio la zona rural.

Solo se dispuso de neuroimagen en la mitad de los casos de ictus (52,9 %) ya que la probabilidad de ingreso fue mayor conforme se acercan en el tiempo; de ellos hubo un predominio de ictus isquémicos (93,4%) frente a los hemorrágicos (6,6%), siendo los análisis de topografía y etiología mayoritariamente inciertos. Los sujetos con enfermedad cerebrovascular, respecto al resto, tenían peor salud auto percibida (en una escala verbal), mayor discapacidad (medida en escala de Rankin), peor capacidad funcional (medida por la escala de Pfeffer), mayor consumo de fármacos, mayor comorbilidad (mayor número de enfermedades crónicas), y más probabilidad de tener depresión (recogida subjetivamente) y deterioro cognitivo (definido como MMSE menor de 24). En el análisis de regresión logística se demuestra la asociación independiente de la enfermedad cerebrovascular con la edad, sexo masculino,

hipertensión arterial, diabetes mellitus y enfermedad cardiaca, sin embargo, por las limitaciones de este estudio en la recogida de factores de riesgo dinámicos, no se pudo relacionar con el tabaco, alcohol o hipercolesterolemia.

## **2.2 Comparación con la literatura.**

En comparación con otros estudios mundiales (Feigin et al, 2003; Feigin et al, 2014), la prevalencia de enfermedades cerebrovasculares (tanto ictus como accidentes isquémicos transitorios) en el centro de España se situó en un rango medio-bajo, acorde con un país desarrollado, y al igual que en la mayoría de estudios, aumenta con la edad y es mayor en el sexo masculino. La única excepción es la población entre 80-84 años, en el que la prevalencia fue mayor en las mujeres. Esto se puede explicar porque en ese grupo etario, en la población española, hay un mayor número de mujeres (62,4 vs 37,6%), por una mayor supervivencia de las mujeres, y porque, corresponde con el incremento de la mortalidad masculina durante la Guerra Civil (efecto “periodo”).

Cuando se comparan las tres poblaciones, la prevalencia fue mayor en la zona urbana, especialmente en la de clase trabajadora (Las Margaritas) respecto a la rural (Arévalo) incluso ajustando los factores de riesgo sociodemográficos y cardiovasculares. Este hecho ya había sido observado en otros estudios de prevalencia (Boix et al, 2006). La razón de esta diferencia no está clara, pudiendo explicarse en parte por el origen emigrante de esa población desde las regiones (Andalucía y Extremadura) con mayor riesgo cardiovascular o por un sesgo debido a que los sujetos que declinaron participar en el estudio eran más jóvenes en la zona de Las Margaritas, lo que haría que se analizase una población más envejecida en proporción. En la comparación de estudios españoles poblacionales puerta a puerta, en los sujetos mayores de 65 años (Boix et al, 2006) el estudio NEDICES muestra una prevalencia menor que el resto, lo que se explica por cuestiones metodológicas, pero sobre todo por la mayor prevalencia de factores de riesgo vascular (del Barrio et al, 2006) asociados al origen de las poblaciones, ya que de nuevo, en las zonas urbanas con mayor emigración procedente del sur de España (el Prat de Llobregat y Margaritas) la prevalencia es mayor.

El resto de conclusiones: un mayor deterioro de calidad de vida, comorbilidad, depresión o deterioro cognitivo, son acordes con la literatura existente y demuestran la

gran importancia de las secuelas neurológicas y sus costes sobre la vida de los supervivientes (Mukherjee y Patil, 2011). Hay un porcentaje de ictus isquémicos mucho mayor que los hemorrágicos, debido seguramente a la mayor mortalidad a corto plazo de los ictus hemorrágicos (Petty et al, 2000). Los resultados de factores de riesgo no difieren sobre los de la literatura, si bien, hay un sesgo derivado de la recogida de datos autorreferida que probablemente infravalora la prevalencia de muchos de ellos, en especial de la hipertensión arterial (Del Barrio et al, 2006)

### 3. INCIDENCIA.

#### 3.1 Principales resultados.

Se detectaron 75 pacientes con enfermedad cerebrovascular, de los cuales 36 (48,0%) eran varones y 39 (52,0%) mujeres. De esos 75 sujetos, 57 (76,0%) habían sufrido un ictus y 18 (24,0%) un accidente isquémico transitorio. La tasa de incidencia, ajustada a la población europea estandarizada fue del 5,1 (IC 95%: 3,7-6,6) para todas las enfermedades cerebrovasculares, 4,2 (IC 95% 2,8-5,6) para ictus y 2,2 (IC 95% 1,0-3,3) para accidentes isquémicos transitorios. La incidencia tiende a aumentar con la edad tanto en varones como en mujeres. Dicha incidencia fue mayor para los varones (6,9, IC 95% 4,1-9,7) que para las mujeres (3,7, IC 95% 2,3-5,1) y esa mayor incidencia en varones ocurrió en todos los grupos de edad, si bien con los intervalos de confianza estas cifras se solapan. Como ocurre en la prevalencia, el incremento fue más marcado en las mujeres.

Entre las tres comunidades estudiadas, la tasa de incidencia variaba, siendo las Margaritas (zona urbana de clase trabajadora) la menor (5,1, IC 95% 3,4-7,6), Arévalo (zona rural) intermedio (5,5, IC 95% 3,6-8,1) y Lista (zona urbana de clase alta) la mayor (7,3, IC 95% 4,7-10,8). Estas diferencias, en poblaciones que no muestran diferencias raciales o étnicas, contrastan con las de prevalencia que era mayor en la zona urbana de clase trabajadora, a pesar de que se mantienen los dos posibles sesgos señalados en la prevalencia. La razón estriba en que el número de pacientes es tan bajo, que los intervalos de confianza se solapan, por lo que el estudio de incidencia, a

diferencia del de prevalencia, no permite establecer diferencias entre las tres poblaciones.

A diferencia de los ictus prevalentes, se obtuvo información sobre estudios de neuroimagen en la mayoría de los pacientes con ictus (91,2%), en los cuales hubo un predominio de ictus isquémicos (82,7%) frente a los hemorrágicos (17,3%). Como en el caso de los ictus prevalentes, la ausencia de datos no permite analizar la topografía o la etiología de la cohorte. En comparación con la cohorte general, los sujetos con enfermedad cerebrovascular incidente mostraban diferencias estadísticamente significativas en: tener mayor edad, sufrir diabetes mellitus y enfermedad cardíaca. En el análisis de regresión de Cox combinando las variables demográficas y las comorbilidades, sólo la edad y la diabetes mellitus se asocian de un modo estadísticamente significativo con un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular. Solo cuando se analizan en su conjunto, la combinación de factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, ser fumador activo, ser bebedor activo) ajustando por edad y nivel educativo, muestra una asociación positiva con sufrir una enfermedad cerebrovascular, y esta relación, muestra una gradación, de tal modo, que a mayor número de factores de riesgo, mayor es la probabilidad de sufrir una enfermedad cerebrovascular incidente.

### **3.2 Comparación con la literatura.**

En comparación con otros estudios mundiales (Feigin et al, 2014), y para el grupo etario estudiado, la incidencia de enfermedades cerebrovasculares (tanto ictus como accidentes isquémicos transitorios) en el centro de España se situó en un rango intermedio, superior al esperable en un país desarrollado. La incidencia aumenta con la edad, situándose desde un 4,1 por mil personas-año en el rango entre 64-69 hasta 10,7 en los mayores de 85 años, y es siempre mayor en el sexo masculino, datos ambos, que comparten todos los estudios de la literatura.

Como se explica en los resultados, las diferencias entre las tres zonas analizadas, muestra datos que contrastan con las de la prevalencia y con los factores de riesgo vascular, probablemente porque el número de pacientes en cada grupo es muy pequeño para permitir este análisis. Tomada la incidencia por grupos etarios, comparando con los

tres estudios españoles más recientes publicados, que son los que más se acercan a los criterios de estudio “ideal” (Malmgren et al, 1987; Sudlow y Warlow, 1996) las tasas de incidencia se encuentran dentro del mismo rango (tabla 3.1). Hay que tener en cuenta, que la comparación debe ser cautelosa, dadas las diferencias entre estudios con poblaciones y metodologías no homogéneas. Así, el estudio del área de Tarragona (Vila-Córcoles et al, 2014) excluye accidentes isquémicos transitorios e ictus hemorrágicos, aunque incluye tres años; el estudio ISISCOG (Alzamora et al, 2008) recoge los pacientes durante un año basándose en los registros de seis centros de salud y dos hospitales; y el estudio IBERICTUS (Díaz Guzmán et al, 2012) recoge los casos de cinco áreas durante un año, obtenidas de múltiples fuentes (registros hospitalarios, centros de salud, urgencias, registros de mortalidad). Aunque ninguno es un estudio puerta a puerta, de tres años, como el que defiende la Tesis, a medida que la metodología se aproxima a éste, lo hacen sus cifras.

Tabla 3.1 Tabla comparativa estudios españoles de incidencia en ancianos.

Estudio	Localización	65-69	70-74	75-79	80-84	>85
NEDICES	Centro España	4,1 (1,5-9,0)	2,3 (1,1-4,2)	6,5 (4,0-9,9)	9,4 (5,7-14,7)	10,7 (6,4-16,7)
		65-74		75-84		> 84
IBERICTUS	5 zonas	3,6 (3,4-3,9)		8,3 (7,7-8,8)		13,8 (12,7-15,0)
		65-69	70-74	75-79	80-84	>85
ISISCOG	Santa Coloma	2,3 (1,1-3,5)	6,1 (3,9-8,4)	8,8 (5,9-12,5)	11,1 (7,1-16,4)	12,5 (8,0-18,5)
		60-69		70-79		> 80
CAPAMIS	Tarragona	1,9 (1,5-2,4)		5,2 (4,3-6,0)		10,0 (8,4-11,7)

En el análisis de factores de riesgo, únicamente la edad y la diabetes mellitus se asocian a un aumento del riesgo cerebrovascular. Llama la atención, que la hipertensión arterial, que el principal factor de riesgo modificable (y el segundo, tras la edad) en los estudios poblacionales, no lo sea en esta cohorte. Una razón es que 1626 (84,1%) de los 1934 sujetos analizados con hipertensión arterial estaban siendo tratados con fármacos antihipertensivos. Está demostrado que el tratamiento de la hipertensión arterial es la principal medida para disminuir la incidencia de ictus (SHEP Cooperative Research Group, 1991). Otra explicación, podría ser que en el sujeto muy anciano, la hipertensión arterial, deja de ser un factor de riesgo tan importante, y de hecho, se aconsejarían mantener cifras de tensión arterial mayores basales para no favorecer el deterioro cognitivo y el fallecimiento (Molander et al 2008; 2010) y un tratamiento menos energético en sujetos muy ancianos (Aronow et al, 2011). Sin embargo, todos los estudios epidemiológicos y ensayos terapéuticos, demuestran que la hipertensión arterial sigue siendo un factor de riesgo a cualquier edad (Lewington et al, 2002) y que debe ser tratado (Castilla-Guerra et al, 2012). La última explicación, sería que el pequeño número de ictus incidentes no tuviera tamaño suficiente para demostrar una diferencia estadísticamente significativa respecto a la cohorte de ancianos sin ictus, teniendo en cuenta, que en ambos grupos, la mayoría de los sujetos hipertensos conocidos estaban tratados. Así, cuando se analizan en su conjunto, la combinación de factores de riesgo tratables (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, ser fumador activo, ser bebedor activo) ajustando por edad y nivel educativo, sí muestra una asociación positiva con el hecho de sufrir una enfermedad cerebrovascular, siendo mayor, cuantos más factores de riesgo estén presentes.

#### 4. MORTALIDAD.

Aunque en los resultados se ha diferenciado la mortalidad de los ictus prevalentes e incidentes, mostrando en cada uno los distintos análisis, para su discusión se van a agrupar ambos grupos por apartados, señalando en cada apartado los resultados, ya que en la mayoría de ocasiones, como veremos, los datos obtenidos son similares o complementarios, y sólo en algunos casos, distintos, lo que enriquece la discusión,

permitiendo la comparación de las dos cohortes entre sí, y de ambas, con los publicados en la literatura.

#### **4.1 Descripción de la cohorte inicial y su mortalidad.**

##### 4.1.1 Descripción de la cohorte, los ictus prevalentes e incidentes.

La edad media de la cohorte total el día de la prevalencia era de 74,3 años. Estratificando la edad por grupos de cinco años, la proporción de sujetos disminuye a medida que se incrementa la edad en el estudio. Siempre existe un predominio femenino, más acusado a medida que envejecen los sujetos estudiados. En cuanto al nivel educativo, más de la mitad (53,6%) eran analfabetos o no tenían estudios primarios. Todos estos datos son similares a otros realizados con poblaciones similares realizados en nuestro medio (García García et al, 2001; Zunzunegui et al, 1995). Otros datos de salud objetiva, subjetiva y capacidad funcional, exceden el propósito de este estudio y han sido ya publicados (Bermejo Pareja et al, 2007).

Cuando se analizan los ictus prevalentes, se observa que, aunque persiste un predominio femenino, el porcentaje de varones entre las personas con enfermedad cerebrovascular es mayor. Del mismo modo, la edad media de los ictus prevalentes es superior de modo estadísticamente significativo. No hay diferencias en el nivel educativo. Los mismos hallazgos se repiten al comparar la cohorte de sujetos con ictus incidentes con la cohorte general: hay un mayor porcentaje de varones, sin significación estadística, y una mayor edad, esta sí, estadísticamente significativa, pero menor que en el grupo de ictus prevalentes. De nuevo, no hay diferencias en el nivel educativo. Las asociaciones con factores de riesgo vascular ya han sido descritas previamente al discutir la prevalencia y la incidencia respectivamente.

##### 4.1.2 Mortalidad general de la cohorte

Con un seguimiento medio de la cohorte de unos diez años (9,5 +/- 4,3), la mitad de los sujetos fallecieron (51,3%), con una mayor tasa de mortalidad asociada a la edad (como es lógico) y al sexo masculino en todos los grupos etarios. No hubo relación con el nivel de instrucción o tipo de convivencia. No hubo asociación con el tabaco, pero sí con el

consumo de alcohol, aunque este dato ha de ser analizado con prudencia, ya que son datos auto referidos, y se describió como bebedor a todo aquel sujeto que manifestase un consumo de alcohol en el momento de la entrevista.

En cuanto a las variables relacionadas con el estado de salud, prácticamente todas se asociaron significativamente con el riesgo de morir ajustado por la edad y el sexo. Así, lo hacen: la auto percepción de la salud como mala o muy mala, el sufrir limitación para realizar actividades de la vida diaria, el consumo de cinco o más fármacos y numerosas patologías crónicas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía, bronquitis crónica) además de la demencia, enfermedad de Parkinson e ictus, objetivos del estudio. La falta de asociación con otras enfermedades crónicas como la depresión o la hipercolesterolemia, pueden derivar del diseño del estudio, que no fue dirigido para detectar adecuadamente estas enfermedades. Dentro del estudio NEDICES, se ha analizado y publicado que son factores de riesgo independientes para mayor mortalidad: la demencia (Villarejo et al, 2011), la enfermedad de Parkinson (Posada et al, 2011) y la polifarmacia (Gómez et al, 2015).

#### **4.2 Mortalidad de los pacientes con ictus. Riesgo de muerte asociado al ictus.**

##### **4.2.1 Mortalidad de los pacientes con ictus.**

Los sujetos que habían sufrido una enfermedad cerebrovascular previa al día de prevalencia puntual (ictus prevalentes), tuvieron una mayor mortalidad respecto a los sujetos que no habían sufrido un ictus (70,6% frente a 50,3%) con una diferencia estadísticamente significativa. La tasa de mortalidad sigue una relación lineal con la edad, a diferencia de la población general. Sin embargo, no hay diferencias significativas respecto al sexo, siendo similar la proporción de varones y mujeres fallecidos entre los que habían tenido un ictus y los que no.

Los individuos que habían sufrido una enfermedad cerebrovascular en el periodo entre el primer corte y segundo del estudio (ictus incidentes) también mostraron una mayor mortalidad respecto a los sujetos que no tuvieron un ictus (70,7% frente a 44,6%) con una diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, no hubo, como en el caso de

los ictus prevalentes diferencias significativas respecto al sexo, y a diferencia de éste, tampoco con la edad, siguiendo la distribución de la mortalidad de la cohorte sin ictus incidente, que muestra una curva en la que la mortalidad crece con la edad hasta un pico, para descender en los muy ancianos. Esta distribución de la mortalidad no se comprueba en la mortalidad general de la cohorte, donde a mayor edad hay mayor mortalidad, por lo que representa probablemente un sesgo por bajo tamaño muestral, aunque como explicación alternativa se podría argumentar que los sujetos que no han sufrido un ictus tienen una menor probabilidad de fallecer por una enfermedad cardiovascular y sobre todo, cerebrovascular, que son dos de las tres causas principales de muerte en nuestro medio (INE, 2013).

#### 4.2.2 Riesgo de muerte asociado al ictus.

En el análisis ajustado por edad, sexo y comorbilidad con factores de riesgo vascular (hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, hipercolesterolemia, tabaquismo y enolismo), el riesgo de muerte para las personas que habían sufrido un ictus prevalente estaba aumentado de modo estadísticamente significativo con un riesgo (HR) de 1,46. El riesgo está aumentado tanto en hombres como en mujeres, pero es mayor en mujeres, y se asocia a la edad, aunque solo es estadísticamente significativo en los muy ancianos (>80 años). En el mismo análisis usando los ictus incidentes, el riesgo de muerte es mayor (HR 2,61), pero en este caso el riesgo es superior para los varones y se asocia a la edad de igual manera que en los prevalentes.

#### 4.2.3 Comparación con la literatura.

En todos los estudios epidemiológicos, haber sufrido un ictus es un factor de riesgo para fallecer, si bien, la mayoría son registros hospitalarios (con el sesgo de no detectar los pacientes más leves, que no consultan) o estudios a corto plazo (que están más diseñados para estudiar la tasa de letalidad). Cuando analizamos los datos derivados de los nueve estudios poblacionales con seguimiento a largo plazo [Framingham study (Sacco et al, 1982), Moscú (Schmidt et al, 1988), Akita (Kojima et al, 1990), Oxfordshire (Burn et al, 1994), Holanda (Loor et al, 1999), Estudios MONICA sueco (Peltonen et al, 1988) y danés (Brønnum-Hansen et al, 2001), Perth (Hankey et al, 2000, Hardie et

al, 2003) y Copenhague (Boysen et al, 2009)] haber sufrido un ictus aumenta el riesgo de fallecer. Este riesgo se asocia a la edad en todos los estudios, con la única excepción del estudio australiano. En los cinco estudios que analizan el riesgo por sexo, dicho riesgo es mayor en mujeres, incluso controlando el hecho de que sufren ictus a mayor edad. El hecho de que la mortalidad en los ictus incidentes del estudio NEDICES sea mayor en los varones, se deriva probablemente del pequeño número de sujetos y de que la proporción de varones y la mortalidad era mayor que los de la cohorte general.

Aunque es muy difícil la comparación de estudios realizados con poblaciones de edades, en medios y tiempos distintos, cuando analizamos los porcentajes de pacientes fallecidos a 10 años en el estudio NEDICES (en torno a un 70% tanto de los ictus prevalentes como incidentes), están dentro de los rangos de mortalidad aportados por los estudios con un seguimiento en tiempo de cohorte similar (desde un 65% en el estudio Framingham que es de voluntarios o en un estudio hospitalario sueco de pacientes ingresados en unidad de ictus (Eriksson y Olsson, 2001) hasta un 74% en el estudio de Copenhague, o 76% en el estudio MONICA danés, que incluyen pacientes de todas las edades). Esta mortalidad está disminuyendo con el tiempo (Lackman et al, 2014) como consecuencia de una mejor detección y tratamiento de los pacientes con enfermedad cerebrovascular que hace que los ictus sean más leves, y de una mejor prevención secundaria (Terent, 2004) incluso en ancianos (Barker y Mullooly, 1997). Todavía más complicado es la comparación del *hazard ratio* que representa el ictus, pues en algunos estudios se determina la *odds ratio* y en la mayoría el riesgo relativo, que no tiene en cuenta el tiempo de seguimiento, por lo que no es superponible exactamente con la *hazard ratio* en tiempos largos, eventos frecuentes o riesgos relativos mayores de 2,5 (Martínez Gonzalez et al, 2007). Además son estudios sobre ictus incidentes, ya que con ictus prevalentes el riesgo es menor por los sesgos inherentes a la recogida de datos (Guehne et al, 2005). Con estas salvedades, la *hazard ratio* para este grupo etario está dentro del rango publicado en estos estudios.

### **4.3 Factores que condicionan el riesgo de muerte en personas con ictus.**

#### **4.3.1 Factores de riesgo en la cohorte NEDICES.**

En el conjunto de toda la muestra, tanto de la población basal del primer corte (usada para el estudio de la prevalencia) como del segundo corte (para la incidencia), tanto el sexo masculino, como la edad, hipertensión arterial, diabetes, cardiopatía, hipercolesterolemia y el tabaquismo eran predictores del riesgo de muerte, si bien en el segundo corte, tanto la hipertensión arterial como la hipercolesterolemia y el tabaquismo tenían menor significación estadística, quizá por menor tamaño muestral. Cuando se analizan los ictus prevalentes e incidentes, solo son factores de riesgo para fallecer: la edad avanzada (en los muy ancianos) y la diabetes mellitus, pero a diferencia de las muestras de pacientes que no han sufrido ictus en el primer y segundo corte, no lo son el sexo masculino, la hipertensión, la hipercolesterolemia o el tabaquismo.

Hay tres posibles explicaciones para estas diferencias: la primera sería que los pacientes que han sufrido una enfermedad cerebrovascular tienen un mejor control de factores de riesgo vascular, que a su vez, evitarían la aparición de ictus recurrentes y de enfermedad cardíaca, que como veremos, son los mayores responsables del fallecimiento. Es conocido que el control de la hipertensión arterial desde los años 70, así como la importancia del control del colesterol en los 80 y las campañas para evitar el tabaquismo en los 90, han influido en la disminución de la incidencia de los ictus (Lackland et al, 2014) y son importantes para su prevención secundaria (Armario et al, 2015). No es posible demostrar en nuestra cohorte cual es el cumplimiento de las recomendaciones terapéuticas para la prevención secundaria de los sujetos que padecieron un ictus, pero, aunque los datos publicados en nuestro medio no muestran un buen control en estos pacientes (Abellán Alemán et al, 2011), aunque este es mejor en pacientes ancianos (Alvarez Sabin et al, 2009) y en concreto, en esta cohorte, destacaba que la mayoría de pacientes (84,1%) con hipertensión arterial estaban bajo tratamiento farmacológico.

La segunda explicación es que los factores de riesgo para sufrir un ictus no son los mismos que condicionarían la muerte de estos pacientes, en especial, en personas ancianas. Así, como ya se ha comentado previamente, las cifras de tensión arterial bajas

favorecerían el deterioro cognitivo y la muerte, demostrándose en muy ancianos que las tensiones sistólicas elevadas favorecen la supervivencia (Satish et al, 2001). Lo mismo sucede con la hipercolesterolemia, que en la cohorte NEDICES demuestra que disminuye el deterioro cognitivo (Benito León et al, 2015), en consonancia con otros estudios poblacionales que correlacionan unas cifras elevadas de colesterol con una mayor supervivencia (Weberling Rinjsburger et al, 1997), también en el ictus (Markaki et al, 2014). Incluso, de modo contraintuitivo, la obesidad moderada está asociada con un menor riesgo cardiovascular (Lavie et al, 2014), incluyendo un menor número de ictus recurrentes y mortalidad en pacientes que han sufrido un ictus (Andersen y Olsen, 2015). La tercera justificación, es que partimos de una cohorte con un control de factores de riesgo vascular, en especial de la hipertensión arterial muy buena, mejor que la publicada para una población de todas las edades del mismo medio (García Iglesias et al, 2015; Barrios et al, 2015) que ronda el 50%. El hecho de que sea un estudio sociomédico, podría hacer que hubiera pacientes hipertensos no detectados, sin tratamiento farmacológico. El bajo número de fumadores y varones entre los sujetos con ictus, explicarían la falta de significación estadística de estos factores.

#### 4.3.2 Comparación con la literatura.

Los factores de riesgo para una mayor mortalidad en el primer mes (la tasa de letalidad) o en los primeros seis meses, en que, suele ser consecuencia directa del ictus o de sus complicaciones, está bien estudiada y depende del tipo de ictus (hemorrágico más que isquémico), el mecanismo (cardioembólico más que aterotrombótico y lacunar/pequeño vaso), de la edad, del sexo masculino, de la gravedad del ictus, de la situación funcional previa y de la comorbilidad (Petty et al, 2000; Hankey et al, 2000, Carter et al, 2007). Mucho menos conocidos son los factores de riesgo para la mortalidad a largo plazo, ya que hay pocos estudios, con tiempo de análisis variable y donde a veces se mezclan los factores de riesgo en los fallecimientos en periodos con seguimiento distintos, por lo que sin tener en cuenta los tiempos de análisis se destaca: la gravedad del ictus (medida como hemiparesia, incontinencia urinaria, disfagia, escala de Rankin), la comorbilidad (diabetes, obesidad, enfermedad renal, pulmonar, cardiaca), la carga ateromatosa (claudicación intermitente, ictus recurrente, cardiopatía isquémica), la enfermedad

cardiaca (fibrilación auricular, insuficiencia cardiaca) y la demencia (Tatemichi et al, 1994).

Cuando se buscan datos de mortalidad a largo plazo, los factores de riesgo cambian. El factor más importante y constante, con acuerdo en todos los trabajos, es la edad; a mayor edad, mayor es la mortalidad. En cuanto al sexo, la mayoría de estudios destacan que la mortalidad es mayor en varones (Sacco et al, 1982; Boysen et al, 2009), pero en otros no hay diferencias (Dennis et al, 1993; Brønnum-Hansen et al, 2001) o incluso es mayor en mujeres (Kojima et al, 1990; Loor et al, 1999). En un estudio basado en el registro danés de ictus, en mayores de 65 años, las mujeres tienen ictus más graves (y a mayor edad) pero tienen una supervivencia mayor (Dehlendorff et al, 2015). No hay acuerdo en la hipertensión, lo es para algunos estudios, en especial en ictus hemorrágico (Kojic et al, 2009), pero no para la mayoría (Sacco et al, 1982; Van Wijk et al, 2005; Andersen et al, 2011; Rønning et al, 2013), justificándose por el alto porcentaje de paciente tratados con antihipertensivos, algunos señalan el tabaquismo, pero solo en personas jóvenes (Waje-Andreassen et al, 2007) y tampoco lo es para la hipercolesterolemia, que incluso, como hemos visto, podría ser un factor de protección en ictus (Markaki et al, 2014).

Al igual que en nuestra cohorte, un factor de riesgo en el que concuerdan la mayoría de los estudios, es que la presencia de diabetes, condiciona una mayor mortalidad, (Rønning et al, 2013; Han et al, 2008; Van Wijk et al, 2005; Schmidt et al, 1996). En el estudio de Copenhague, a diez años, solo son factores de riesgo para la mortalidad: la edad, el sexo masculino, la gravedad del ictus, la presencia de otras enfermedades crónicas, y la diabetes con un HR 1,43 (Anderson et al, 2011). En el análisis del estudio MONICA sueco, en un seguimiento tan largo como 24 años, la diabetes sigue siendo un factor de riesgo de muerte significativo (HR 1,67), especialmente en mujeres y sujetos jóvenes (Eriksson et al, 2012). Los motivos de la importancia de la diabetes no están claros, se postula que la hiperglucemia al ingreso agrava el ictus, y de hecho, está asociado a una mayor mortalidad no solo a corto plazo sino a cinco años (Kostulas et al, 2009), o que, a diferencia de otros factores de riesgo, es más difícil de controlar en la prevención secundaria. Así, en el estudio sueco antes referido, los pacientes diabéticos eran fumadores con menos frecuencia, tomaban tratamiento antihipertensivo y estaban

correctamente antiagregados, pero por el contrario parecían ser una población con mayor riesgo vascular, pues eran un poco más ancianos, con mayor historia de fibrilación auricular, cardiopatía isquémica y accidente isquémico transitorio previo (Eriksson et al, 2012).

#### **4.4 Tiempo de supervivencia.**

##### **4.4.1 Resultados de la cohorte NEDICES.**

En el análisis de la supervivencia utilizando un método de Kaplan-Meier en la cohorte de sujetos que habían sufrido una enfermedad cerebrovascular antes del día de prevalencia puntual (ictus prevalentes) se demuestra un aumento del riesgo de muerte respecto a la cohorte general (7,35 frente a 9,90 años), en ambos sexos, pero como hemos visto, mayor en varones. Lo mismo ocurre al comparar los individuos que habían sufrido enfermedad cerebrovascular en el periodo entre el primer y segundo corte del estudio (ictus incidentes) con respecto a la cohorte sin ictus, en donde con el mismo método de análisis de supervivencia, también se halla un aumento del riesgo de muerte aun mayor (7,04 frente a 10,67 años) con la misma distribución por sexos.

Cuando se analiza la mortalidad año a año, en la comparación de los ictus prevalentes con la cohorte general sin ictus, existe un riesgo que es dos veces el de la población general, al menos durante los primeros seis años, aunque se iguala en el octavo o noveno año, lo que podría indicar que dicho riesgo es menor a medida que transcurre el tiempo desde el ictus, si bien este efecto es difícil de medir sin conocer el tiempo exacto transcurrido desde el ictus hasta su recogida. Es de mucho más interés la misma comparación entre los ictus incidentes, en los que se conoce la fecha del ictus con la cohorte sin ictus, en la que existe un riesgo mayor de muerte que se mantiene a lo largo de todos los años de seguimiento, que oscila entre tres y cuatro veces los primeros cinco años y se mantiene constante en dos veces a partir de entonces, como pasaba con los ictus prevalentes.

#### 4.4.2 Comparación con la literatura.

En las curvas de supervivencia que comparan la mortalidad de los ictus a largo plazo con la población general de la que provienen, se observa siempre un riesgo mayor de muerte en los sujetos que han padecido una enfermedad cerebrovascular. Aunque el tiempo de supervivencia es difícil de comparar con nuestra cohorte por ser poblaciones de distintas edades y tiempo de seguimiento, la mayoría de los estudios presentan una mortalidad de un 30-40% el primer año y un 10% anual desde entonces (Brønnum-Hansen et al, 2001; Hankey et al, 2000) lo que concuerda con las cifras de mortalidad de nuestra cohorte.

Mayor coincidencia muestra la comparación del riesgo de muerte de los sujetos con ictus frente a los que no han tenido enfermedad cerebrovascular, que es de unas cuatro veces el primer año (Dennis et al, 1993; Hankey et al, 2000) y dos veces a partir del primer año, de modo continuo a lo largo de todos los años de seguimiento (Dennis et al, 1993; Løo et al, 1999; Brønnum-Hansen et al, 2001; Hardie et al, 2003), cifras que coinciden con las que muestra nuestra cohorte. En los estudios que muestran tendencias con el tiempo, como el estudio MONICA sueco que compara periodos desde 1985 a 1994, se observa una progresiva disminución de este mayor riesgo, que también se da en ancianos, y que favorece más a las mujeres, lo que explican los autores por un mejor cuidado agudo, control de factores de riesgo y uso de tratamiento antiagregante o anticoagulante como prevención secundaria (Peltonen et al, 1998)

#### 4.5 Causas de muerte.

##### 4.5.1 Causas de muerte en la cohorte.

En la revisión de los fallecimientos en los pacientes detectados en el primer corte con enfermedad cerebrovascular prevalente, la causa más frecuente es la enfermedad cardiovascular (35%), al igual que la población de la cohorte general, pero difiere de ésta en dos aspectos: en que la muerte por ictus (recurrente) es dos veces mayor, y que la muerte por cáncer es tres veces menor, no habiendo diferencias en el resto de causas

de muerte. En el mismo análisis comparativo entre los sujetos con enfermedad cerebrovascular incidente y la cohorte sin ellos, se observa el mismo patrón, la enfermedad cardiovascular como causa más frecuente de muerte (37%), pero tres veces mayor frecuencia de ictus, siendo la causa mayor el primer año, y una tendencia, pero sin significación estadística, por el menor tamaño de la muestra, a fallecer menos de cáncer.

#### 4.5.2 Comparación de la literatura.

En la revisión de la literatura, hay acuerdo general que la mortalidad elevada durante el primer mes tras el ictus deriva de consecuencias directas de éste (hipertensión intracraneal, neumonía, tromboembolismo), de ahí la importancia del manejo correcto del ictus agudo; durante el primer año la causa más frecuente de fallecimiento es el ictus (complicaciones del inicial o recurrencia) y a partir de entonces, las series difieren. Si dividimos las causas en: cerebrovasculares, cardiovasculares y otras, en algunos estudios predominan los ictus (Dennis et al, 1993; Peltonen et al, 1998), en otros las enfermedades cardiovasculares (Loor et al, 1999; Hankey et al, 2000), y en otros hay un predominio de otras causas (Hardie et al, 2003; Vernino et al, 2003; Mongensen et al, 2013), pero en lo que hay consenso es que el conjunto de enfermedades cardio y cerebrovasculares son hasta cuatro veces más frecuentes que en la población sin ictus, y la muerte por ictus, hasta ocho veces mayor (Brønnum-Hansen et al, 2001), lo que indicaría un substrato común (ateromatosis) y la importancia del control de factores de riesgo vascular, sobre todo la diabetes.

Estos datos concuerdan bien con los de nuestra cohorte: enfermedad cardiovascular como primera causa de muerte (tanto en los individuos que han tenido un ictus, en la cohorte general y en la población española), aumento del riesgo de muerte por ictus en ese grupo de edad respecto a la población sin ictus, todo ello, mayor en los ictus incidentes en los que hay un mejor registro, y en el primer año. Sin embargo, como limitación, hay que tener en cuenta al interpretar estos datos, que al estar basados los motivos de muerte en los certificados de defunción, puede haber un sesgo de sobreestimación del ictus como causa de muerte, en individuos con una historia de ictus

sin otra causa evidente de fallecimiento, y de manera opuesta, una infradiagnóstico de la demencia como causa de muerte, como se ha publicado en la literatura (Romero et al, 2014). Este hecho se ha comprobado en la cohorte NEDICES, en la que cuando se analiza la mortalidad de los pacientes con demencia, sólo figura dicho diagnóstico en el 20% de los informes (Villarejo et al, 2011).

Una mención especial merece la disminución del riesgo de muerte por cáncer en los sujetos con enfermedad cerebrovascular que se aprecia tanto en los ictus prevalentes como en los incidentes, aunque en estos, por falta de muestra, sin significación estadística. Ello podría hacer suponer, que la enfermedad cerebrovascular se podría considerar “degenerativa” y al igual, que está publicado en demencia (Romero et al, 2014) y en parkinson (Ong et al, 2014), proteger del cáncer. La otra explicación sería que fueran causas competitivas de fallecimiento, y que la muerte por enfermedad cerebrovascular precediera al cáncer, o que un grupo de sujetos más jóvenes hubieran fallecido por cáncer antes de entrar en la cohorte. El único estudio poblacional que relaciona estas variables (Brønnum-Hansen et al, 2001) encuentra un mayor número de muertes por cáncer en los sujetos que han tenido un ictus respecto a la población general, hipotetizando el tabaquismo como un factor de riesgo común (al menos con el cáncer de pulmón en varones) y contradiciendo nuestros resultados. Para aclarar este aspecto, en la cohorte NEDICES comparamos los sujetos con enfermedad aterosclerótica sintomática (ictus ateroscleróticos y enfermedad coronaria) con la población sin dichas enfermedades como control, encontrando una asociación inversa entre la enfermedad aterosclerótica y la muerte por cáncer, incluso controlando el tabaquismo, lo que tendría plausibilidad biológica (Benito-León et al, 2015).

## CONCLUSIONES.

Esta tesis forma parte del estudio NEDICES, un estudio poblacional longitudinal, en sujetos mayores de 65 años, basado en el censo, puerta a puerta, con dos cortes separados por tres años, cada uno con dos fases, una de *screening* y otra de confirmación por neurólogo, y un análisis de la mortalidad a los 13 años, para conocer la incidencia y mortalidad de los sujetos con enfermedad cerebrovascular, así como los factores de riesgo y causas de muerte.

Las principales conclusiones de la tesis son:

La tasa de incidencia ajustada a la población europea estandarizada es de 5,1%, situado en un rango intermedio, mayor de lo esperable para un país desarrollado, pero similar a los datos de otros estudios españoles en este grupo de edad. Dicha incidencia es mayor en varones y aumenta con la edad.

En el análisis de los factores de riesgo, se observa una gradación, en la que a mayor número de factores de riesgo (hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardíaca, tabaquismo, enolismo), mayor es la probabilidad de tener un ictus.

Los sujetos con enfermedad cerebrovascular tienen una mayor mortalidad. Sufrir un ictus es un factor de riesgo independiente para fallecer, en ambos sexos, pero mayor en mujeres y asociado al aumento de edad.

Los factores de riesgo para fallecer en los sujetos con ictus, son la edad avanzada y la diabetes mellitus, pero no el sexo masculino, la hipertensión, la hipercolesterolemia y el tabaquismo, datos que concuerdan con los pocos estudios internacionales que analizan la mortalidad a largo plazo.

En el análisis de supervivencia, los sujetos que han sufrido una enfermedad cerebrovascular tienen un aumento de riesgo de muerte tres a cuatro veces mayor los primeros años, que luego se estabiliza en dos veces a lo largo de todo el seguimiento, sin igualarse nunca con la población general.

La causa de muerte más frecuente en los sujetos con ictus son las enfermedades cardiovasculares, como en la población general, pero a diferencia de ella, tienen un aumento de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular y una disminución de la muerte por enfermedad neoplásica, hallazgo original de la tesis.

## BIBLIOGRAFÍA.

## 1. REFERENCIAS DERIVADAS DE ESTA TESIS.

### ARTÍCULOS.

Martínez-Salio A, Benito-León J, Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F. Cerebrovascular disease incidence in central Spain (NEDICES): a population-based prospective study. *J Neurol Sci* 2010; 298: 85-90.

Benito-León J, González de la Aleja J, Martínez-Salio A, Louis ED, Lichtman JH, Bermejo-Pareja F. Symptomatic atherosclerotic disease and decreased risk of cancer-specific mortality: A prospective, population based study (NEDICES). *Medicine* 2015; 94(32):e1287 (en prensa, prepublicado).

Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Fernández C, Calandre-Hoengsfierld L, Martínez-Salio A, Olazarán J. Variabilidad interobservador en el diagnóstico del ictus. *Neurología* 1999; 14 (5): 210-17.

Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology*. 2008;30(4):247-53.

González de la Aleja J, Martínez-Salio A, Benito-León J. Association between incident cancer and subsequent stroke. *Ann Neurol* 2015 (en prensa, prepublicado).

### COMUNICACIONES A CONGRESOS.

Martínez-Salio A, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Díaz J, Bermejo-Pareja F. Incidence of Stroke and Transient ischemic attack in the Nedices cohort study. Regional North American Annual Meeting of the World Federation of Neurology-Research Group on Neuroepidemiology (Chicago 2008).

Martínez-Salio A, Trincado R, Rodríguez-Rodríguez C, Goyo-Ibarra D, Benito-León J, Bermejo-Pareja F. Are Education and Socioeconomic Status Risk Factors for Mortality in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attacks? Data from the NEDICES Study Group. American Academy of Neurology 61st Annual Meeting (Seattle, 2009).

Martínez-Salio A, Díaz-Guzmán J, Trincado-Soriano R, Sánchez-Sánchez C, Llorente Ayuso L, Hernández-Gallego J, Bermejo-Pareja F. Mortalidad a largo plazo y causas de muerte en sujetos ancianos con enfermedad cerebrovascular incidente en el estudio NEDICES. LXVI Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Valencia, 2014).

Martínez-Salio A, Díaz-Guzmán J, Trincado-Soriano R, Llamas-Velasco S, Benito-León J, Hernández-Gallego J, Bermejo-Pareja F. La diabetes es el principal factor de riesgo modificable para la mortalidad a largo plazo en sujetos ancianos con enfermedad cerebrovascular en el estudio NEDICES. LXVII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Valencia, 2015).

Sánchez-Sánchez C, Díaz Guzmán J, Martínez-Salio A, Calleja-Castaño P, Hernández-Gallego J, Sierra-Hidalgo F, Bermejo-Pareja F, Trincado Soriano R, Boix R. Mortalidad y causas de muerte en sujetos con enfermedad cerebrovascular prevalente en el estudio NEDICES. LXII Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología (Barcelona, 2011).

## 2. OTROS ARTÍCULOS DEL ESTUDIO NEDICES (nombrados en la tesis).

Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Mov Disord* 2003; 18: 389-94.

Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Rodríguez J, Molina JA, Gabriel R, Morales JM; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Prevalence of

Parkinson disease and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2003; 18: 267-74.

Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Morales-González JM, Porta-Etessam J, Trincado R, Vega S et al; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2004 Mar 9;62(5):734-41.

Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Louis ED; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*. 2005; 64(10):1721-5.

Benito-León J, Vega-Quiroga S, Villarejo-Galende A, Bermejo-Pareja F. Hypercholesterolemia in elders is associated with slower cognitive decline: a prospective, population-based study (NEDICES). *J Neurol Sci* 2015; 350(1-2): 69-74.

Contador I, Bermejo-Pareja F, Mitchell AJ, Trincado R, Villarejo A, Sánchez-Ferro Á et al. Cause of death in mild cognitive impairment: a prospective study (NEDICES). *Eur J Neurol*. 2014;21(2):253-e9

Bermejo Pareja F, Vega S, Morales JM, Díaz J, López L, Parra D et al. Prevalencia de ictus en dos muestras (rural y urbana) de las personas ancianas en España. Estudio piloto puerta a puerta llevado a cabo por profesionales de la salud. *Neurologia* 1997; 12(4): 157-61.

Bermejo Pareja F, Gabriel R, Vega S, Morales JM, Rocca WA, Anderson DW; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Problems and issues with door-to-door, two-phase surveys: an illustration from central Spain. *Neuroepidemiology* 2001; 20(4): 225-31.

Bermejo FP, ed. Cohorte de ancianos NEDICES. Datos generales y de salud. EDIMSA. Madrid. 2007 (ISBN-978-84-77714-266-9) 1-60 pp

Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci.* 2008;264(1-2):63-72.

Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J, Vega S, Díaz-Guzmán J, Rivera-Navarro J, Molina JA et al. La cohorte de ancianos NEDICES. Metodología y principales hallazgos neurológicos. *Rev Neurol* 2008; 46 (7): 416-23.

Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-León J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population-Based Prospective Study (NEDICES). *Gerontology* 2015; 61(4): 301-9.

Louis ED, Benito-León J, Ottman R, Bermejo-Pareja F; Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology.* 2007; 69(21):1982-9.

Morales JM, Bermejo FP, Benito-León J, Rivera-Navarro J, Trincado R, Gabriel S R et al; NEDICES Study Group. Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *Public Health.* 2004; 118(6): 426-33.

Posada IJ, Benito-León J, Louis ED, Trincado R, Villarejo A, Medrano MJ et al. Mortality from Parkinson's disease: a population-based prospective study (NEDICES). *Mov Disord.* 2011 Dec;26(14):2522-9.

Romero JP, Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Under reporting of dementia deaths on death certificates: a systematic review of population-based cohort studies. *J Alzheimers Dis* 2014; 41(1): 213-21.

Romero JP, Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Alzheimer's disease is associated with decreased risk of cancer-specific mortality: a prospective study (NEDICES). *J Alzheimers Dis.* 2014; 40(2): 465-73.

Vega S, Benito-León J, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Vega-Valderrama LM, Rodríguez C et al. Several factors influenced attrition in a population-based elderly cohort: neurological disorders in Central Spain Study. *J Clin Epidemiol.* 2010 Feb;63(2):215-22.

Villarejo A, Benito-León J, Trincado R, Posada IJ, Puertas-Martín V, Boix R et al. Dementia-associated mortality at thirteen years in the NEDICES Cohort Study. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(3):543-51.

Para una relación completa de todos los artículos y libros del estudio NEDICES: [www.ciberned.es/NEDICES](http://www.ciberned.es/NEDICES).

### 3. ARTÍCULOS NOMBRADOS EN LA TESIS.

Abadal LT, Puig T, Balaguer Vintrolé I. Incidencia, mortalidad y factores de riesgo para el ictus en el Estudio Manresa: 28 años de seguimiento. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53(1): 15-20.

Abellán Alemán J, Ruilope Urioste LM, Leal Hernández M, Armario García P, Tiberio López G, Martell Claros N. Control of cardiovascular risk factors in patients with stroke attended in primary care in Spain. ICTUSCARE study. *Med Clin (Barc)* 2011; 136(8): 329-35.

Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1980; 58: 113-30.

Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL et al, for the TIA Working Group. Transient ischemic attack: proposal for a new definition. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1713–1716.

Alvarez-Sabin J, Quintana M, Hernandez-Presa MA, Alvarez C, Chaves J, Ribo M. Therapeutic interventions and success in risk factor control for secondary prevention of stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2009; 18(6): 460-5.

Alvarez Sabin J, Masjuán Vallejo J, González Rojas N, Oliva Moreno J, Mar Medina J, Torres González C et al. Costes durante el primer año del ictus en España. LXV Reunión anual de la Sociedad Española de Neurología, 2013.

Alvaro LC, López-Arbeloa P, Cozar R. Hospitalizaciones por accidentes cerebrovasculares agudos y ataques isquémicos transitorios en España: estabilidad temporal y heterogeneidad espacial en el periodo 1998-2003. *Rev Calid Asist* 2009; 24(1): 16-23.

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

Amaducci L, Baldereschi M, Amato MP, Lippi A, Nencini P, Maggi S et al. The World Health Organization cross-national research program on age associated dementias. *Aging* 1991; 3: 89-96.

Amaducci L. Italian Longitudinal Study on Ageing: incidence study of dementia. *Neuroepidemiology*. 1992;11 Suppl 1:19-22.

Andersen KK, Olsen TS. One-month to 10-year survival in the Copenhagen stroke study: interactions between stroke severity and other prognostic indicators. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20(2): 117-23.

Andersen KK, Olsen TS. The obesity paradox in stroke: lower mortality and lower risk of readmission for recurrent stroke in obese stroke patients. *Int J Stroke* 2015; 10(1): 99-104.

Anderson CS, Carter KN, Brownlee WJ, Hackett ML, Broad JB, Bonita R. Very long-term outcome after stroke in Auckland, New Zealand. *Stroke* 2000; 35(8): 1920-4.

Anderson DW, Kalton G. Case-finding strategies for studying rare chronic diseases. *Ital J Appl Stat* 1990; 2: 309-321.

Anderson DW, Rocca WA, Rosario JA. Pitfalls in neuroepidemiology research. *Neuroepidemiology* 1998; 17: 55-62.

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

Appelros P, Jonsson F, Åsberg S, Asplund K, Glader EL, Åsberg KH et al; Riks-Stroke Collaboration. Trends in stroke treatment and outcome between 1995 and 2010: observations from Riks-Stroke, the Swedish stroke register. *Cerebrovasc Dis* 2014; 37(1): 22-9.

Arboix A, Alvarez-Sabin J, Soler L en nombre del comité de redacción ad hoc del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Ictus. Clasificación y criterios diagnósticos. *Neurología* 1993; 13 (suppl 3): 3-10.

Arboix A, Pérez-Sempere A, Álvarez-Sabin J en nombre del comité ad hoc del grupo de Estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Ictus: tipos etiológicos y criterios diagnósticos. En *Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus*. Diaz-Tejedor E editor. Prous Science. Barcelona 2006.

Arboix A, Miguel M, Císcar E, García-Eroles L, Massons J, Balcells M. Cardiovascular risk factors in patients aged 85 or older with ischemic stroke. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(7): 638-43.

Arboix A. El ictus en pacientes muy ancianos: mitos y realidades. *Med Clin (Barc)* 2013; 140: 68-9.

Arboix A. Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke. *World J Clin Cases* 2015; 3(5): 418-429.

Armario P, Pinto X, Soler C, Cardona P. Prevención secundaria del ictus isquémico no cardioembólico. *Clin Investig Arterioscler* 2015 (en prensa).

Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents developed in collaboration with the American Academy of Neurology, American Geriatrics Society, American Society for Preventive Cardiology, American Society of Hypertension, American Society of Nephrology, Association of Black Cardiologists, and European Society of Hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2011; 5(4): 259-352.

Asplund K, Tuomilehto J, Stegmayr B, Wester PO, Tunstall-Pedoe H. Diagnostic criteria and quality control of the registration of stroke events in the MONICA project. *Acta Med Scand* 1988; 728: 26-39.

Asplund K. What MONICA told us about stroke. *Lancet Neurol* 2005; 4: 64-8.

Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Bur J, Warlow C. A prospective study of acute cerebrovascular disease in the community. The Oxfordshire Community Stroke Project-1981-1586. 2. Incidence, case fatality rates and overall outcome at one year of cerebral infarction, primary intracerebral and subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53: 16-22.

Barker WH, Mullooly JP. Stroke in a defined elderly population, 1967-1985. A less lethal and disabling but no less common disease. *Stroke* 1997; 28(2): 284-90.

Barrado-Lanzarote MJ1, de Pedro-Cuesta J, Almazan-Isla J. Stroke mortality in Spain, 1901-1986. *Neuroepidemiology* 1993; 12(3): 148-57.

Barrado-Lanzarote MJ1, Almazan-Isla J, Medrano-Albero MJ, de Pedro-Cuesta J. Spatial distribution of stroke mortality in Spain, 1975-1986. *Neuroepidemiology* 1995; 14(4): 165-73.

Barrios V, Escobar C, Llisterri JL, Rodríguez Roca G, Badimón JJ, Vergara J et al; representación de los investigadores del estudio IBERICAN. Características clínicas basales y manejo de los pacientes incluidos en el estudio IBERICAN. *Semergen* 2015; 41(1): 3-12.

Beguiristain JM, Mar J, Arrazola A. Coste de la enfermedad cerebrovascular aguda. *Rev Neurol* 2005; 40: 1082-90.

Bejot Y, Benatru I, Rouaud O, Fromont A, Besancenot JP, Moreau T et al. Epidemiology of stroke in Europe: geographic and environmental differences. *J Neurol Sci* 2007; 262(1-2): 85-8.

Belvis Nieto R. Martí-Vilalta JL. Factores de riesgo. Prevención. En *Enfermedades Vasculares Cerebrales 3ªed*, Prous Science. Barcelona 2012.

Benatru I, Rouaud O, Durier J, Contegal F, Couvreur G, Bejot Y et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon, France, from 1985 to 2004. *Stroke* 2006; 37(7): 1674-9.

Bergareche A, De La Puente E, López de Munain A, Sarasqueta C, de Arce A, Poza JJ et al. Prevalence of Parkinson's disease and other types of Parkinsonism. A door-to-door survey in Bidasoa, Spain. *J Neurol* 2004; 251(3): 340-5.

Bermejo Pareja F, Tolosa E. Epidemiología de las enfermedades neurológicas en el anciano. Datos inexistentes en España. En "Epidemiología del envejecimiento en España". Mº de Sanidad y Consumo. Madrid 1992: 79-88.

Bermejo Pareja F, Gabriel R, Morales JM. Stroke and TIA in old people in four districts of Madrid, Spain: data from a population based study. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 121.

Bermejo Pareja F. Reflexiones sobre el cribado de enfermedades neurológicas. *Neurología* 2003; 18 Suppl 2: 29-38.

Boix R, del Barrio JL, Saz P, Reñé R, Manubens JM, Lobo A et al; Spanish Epidemiological Study Group on Ageing. Stroke prevalence among the Spanish elderly: an analysis based on screening surveys. *BMC Neurol* 2006; 6: 36.

Bonita R, Broad JB, Anderson NE, Beaglehole R. Approaches to the problems of measuring the incidence of stroke: the Auckland Stroke Study, 1991-1992. *Int J Epidemiol* 1995; 24(3): 535-42.

Boysen G, Marott JL, Grønbaek M, Hassanpour H, Truelsen T. Long-term survival after stroke: 30 years of follow-up in a cohort, the Copenhagen City Heart Study. *Neuroepidemiology* 2009; 33(3): 254-60.

Bravata DM, Ho SY, Brass LM, Concato J, Scinto J, Meehan TP. Long-term mortality in cerebrovascular disease. *Stroke* 2003; 34(3): 699-704.

Bray JE, Martin J, Cooper G, Barger B, Bernard S, Bladin C. Paramedic identification of stroke: community validation of the melbourne ambulance stroke screen. *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20(1): 28-33.

Brønnum-Hansen H, Davidsen M, Thorvaldsen P; Danish MONICA Study Group. Long-term survival and causes of death after stroke. *Stroke* 2001; 32(9): 2131-6.

Budczies J, von Winterfeld M, Klauschen F, Kimmritz AC, Daniel JM, Warth A et al. Comprehensive analysis of clinico-pathological data reveals heterogeneous relations between atherosclerosis and cancer. *J Clin Pathol.* 2014; 67(6): 482-90.

Burn J, Dennis M, Bamford J, Sandercock P, Wade D, Warlow C. Long-term risk of recurrent stroke after a first-ever stroke. The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1994; 25(2): 333-7.

Caicoya M, Rodríguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blázquez B. Stroke incidence in Asturias, 1990-1991. *Rev Neurol* 1996; 24(131): 806-11.

Calleja Castaño, P.; Sierra Hidalgo, F.; Ortega Casarrubios, M.Á.; Martínez Salio, A.; Sánchez Sánchez, C.; Díaz Guzman, J. Intracranial hemorrhage fibrinolysis in "stroke mimics ": Meta-analysis. European Stroke Conference. Niza 2014.

Carod-Artal FJ, Egido-Navarro JA, González-Gutiérrez JL, Varela de Seijas E. Costes directos de la enfermedad cerebrovascular durante el primer año de seguimiento. *Rev Neurol* 1999; 28(12): 1123-30.

Carod-Artal JI, Egido JA, González JL, Varela de Seijas E. Quality of life among stroke survivors evaluated 1 year after stroke: experience of a stroke unit. *Stroke*. 2000; 31(12): 2995-3000.

Carter AM, Catto AJ, Mansfield MW, Bamford JM, Grant PJ. Predictive variables for mortality after acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38(6): 1873-80.

Castilla-Guerra L, Fernández-Moreno MC, Alvarez-Suero J, Jiménez-Hernández MD. El 'cinturón del ictus' español: un nuevo concepto para una vieja realidad. *Rev Neurol* 2010; 50(11): 702.

Catalá-López F, Suárez-Pinilla M, Suárez-Pinilla P, Valderas JM, Gómez-Beneyto M, Martínez S et al. Inverse and Direct Cancer Comorbidity in People with Central Nervous System Disorders: A Meta-Analysis of Cancer Incidence in 577,013 Participants of 50 Observational Studies. *Psychother Psychosom* 2014; 83(2): 89-105.

Chen RL, Balami JS, Esiri MM, Chen LK, Buchan AM. Ischemic stroke in the elderly: an overview of evidence. *Nat Rev Neurol* 2010; 6(5): 256-65.

Cox DR, Oaks D. (1984). Analysis of Survival Data. New York: Chapman & Hall.

Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P et al. The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results. Rev Neurol (Paris). 1991;147(3):225-30.

De Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. Epidemiología Aplicada. Ed Ariel, Barcelona 2005.

Deeg DJH, van Tilburg T, Smit JH, de Leeuw ED. Attrition in the Longitudinal Aging Study Amsterdam: The effect of differential inclusion in side studies. J Clin Epidemiol 2002; 55: 319-328.

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(4): 179-88.

del Barrio JL, Medrano MJ, Arce A, Bergareche A, Bermejo F, Díaz J et al. Prevalence of vascular risk factors among Spanish populations aged 70 years and over, as reported in door-to-door studies on neurological diseases. Neurologia 2007; 22(3): 138-46.

Dehlendorff C, Andersen KK, Olsen TS. Sex Disparities in Stroke: Women Have More Severe Strokes but Better Survival Than Men. J Am Heart Assoc 2015;4(7): 1-12.

Di Carlo A, Baldereschi M, Amaducci L, Lepore V, Bracco L, Maggi S et al; ILSA Working Group. Incidence of dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia in Italy. The ILSA Study. J Am Geriatr Soc. 2002 Jan;50(1):41-8.

Di Carlo A, Lamassa M, Pracucci G, Basile AM, Trefoloni G, Vanni P et al. Stroke in the very old : clinical presentation and determinants of 3-month functional outcome: A European perspective. European BIOMED Study of Stroke Care Group. Stroke; 30(11): 2313-9.

Di Carlo A. Human and economic burden of stroke. *Age Ageing* 2009; 38: 4-5.

Díaz-Guzmán J, Pérez-Sempere A. Epidemiología de las enfermedades vasculares cerebrales. En *Enfermedades vasculares cerebrales*. Martí-Vilalta JL ed. Prous Science. Barcelona 2004.

Díaz Guzmán J, Egido J, Abilleira S, Barberá G, Gabriel R, en representación del Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. *Neurología* 2007; 22: 605.

Díaz-Guzmán J. Epidemiología del accidente isquémico transitorio. En: *Ataque isquémico transitorio*. Montaner J ed. Marge Medica Books. Barcelona 2009: 23-41.

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(4): 272-81.

Díaz Guzmán J, Pérez Sempere A. Epidemiología de las enfermedades vasculares cerebrales. En *Enfermedades Vasculares Cerebrales 3ªed*, Prous Science. Barcelona 2012.

Díaz Guzmán J, Sierra Hidalgo F, Calleja P, Martínez-Salio A, Sánchez Sánchez C, Delgado A et al. Identification of disorders mimicking acute stroke in a stroke unit: A case - control study. *European Stroke Conference Niza* 2014.

Durán MA. El ictus y la medición de su impacto. En: *informe sobre el impacto social de los enfermos dependientes por ictus*. Duran MA, ed. Madrid: Egraf 2004; 19-49.

Easton JD, Saver JL, Albers GW, Alberts MJ, Chaturvedi S, Feldmann E et al; American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and

Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2009 Jun;40(6):2276-93.

Eriksson SE, Olsson JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis* 2001; 12(3): 171-80.

Eriksson M, Carlberg B, Eliasson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34(2): 153-60.

European Registers of Stroke (EROS) Investigators, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, Torrent M, Wolfe CD. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009 ;40(5): 1557-63.

Evers SM, Struijs JN, Ament AJ, van Genugten ML, Jager JH, van den Bos GA. International comparison of stroke cost studies. *Stroke* 2004; 35: 2340-5.

Feigin VL, Lawes CM, 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(1): 43-53.

Feigin VL, Howard G. The importance of epidemiological studies should not be downplayed. *Stroke* 2008; 39: 1-2.

Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009; 8(4): 355-69.

Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA et al; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383(9913): 245-54.

Ferber R, Sheastley P, Turner A, Waksberg J. *What is a survey?* Washington DC: American Statistical Association. 1986.

Fernandez JL, Parapar C, Ruiz M. El envejecimiento de la población. *Lichnos* n2. Cuadernos de la Fundación General CSIC. Edición digital. (consultado a 21 de Febrero de 2014).

Fernández de Bobadilla J, Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Planas-Comes A, Soto-Alvarez J, Sánchez-Maestre C et al. Estimación de la prevalencia, incidencia, comorbilidades y costes directos asociados en pacientes que demandan atención por ictus en un ámbito poblacional español. *Rev Neurol* 2008; 46(7): 397-405.

Ferro JM1, Falcão I, Rodrigues G, Canhão P, Melo TP, Oliveira V et al. Diagnosis of transient ischemic attack by the nonneurologist. A validation study. *Stroke*. 1996; 27(12): 2225-9.

Ferro JM, Pinto AN, Falcão I, Rodrigues G, Ferreira J, Falcão F et al. Diagnosis of stroke by the nonneurologist. A validation study. *Stroke*. 1998;29(6): 1106-9.

Fried LP, Wallace RB. The complexity of chronic illness in the elderly: from clinic to community. The epidemiologic study of the elderly. En: Wallace RB , Woolson RF, eds. *The Epidemiologic Study of the Elderly* (pp. 10-19). New York: Oxford University Press. 1992.

Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J et al; Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guidelines for the preventive treatment of ischaemic stroke and TIA (I). Update on risk factors and life style. *Neurologia* 2012; 27(9): 560-74.

Gabriel R, Alonso MA, Bermejo FP y Grupo Cooperativo de Trabajo EPICARDIAN. Proyecto EPICARDIAN: estudio epidemiológico sobre enfermedades y factores de riesgo cardiovascular en ancianos españoles. Diseño, métodos y resultados preliminares. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996; 31: 327-334.

García García FJ, Sánchez Ayala MI, Pérez Martín A, Martín Correa E, Marsal Alonso C, Rodríguez Ferrer G et al. Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Med Clin (Barc)* 2001; 116(11): 401-7.

García Iglesias A, Lozano Alonso JE, Álamo Sanz R, Vega Alonso T. Factores asociados con el control de la hipertensión en una cohorte del estudio de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular en Castilla y León (RECCyL). *Hipertens Riesgo Vasc* 2015; 32(2): 48-55.

Gascón-Bayarri J, Reñé R, Del Barrio JL, De Pedro-Cuesta J, Ramón JM, Manubens JM et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology* 2007; 28(4): 224-34.

Guehne U, Riedel-Heller S, Angelmeyer M. Mortality in dementia. *Neuroepidemiology* 2005; 25: 153-62.

Giroud M, Jacquin A, Béjot Y. The worldwide landscape of stroke in the 21st century. *Lancet* 2014; 383(9913): 195-7.

Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD et; American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Academy of Neurology. Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary

Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37(6): 1583-633.

Grundey E. Epidemiology of aging. En Tallis (Eds.): *Brocklehurst's Testbook of Geriatric Medicine and Gerontology*. (pp.1-17). London: Churchill Livingstone. 1998.

Guillan M1, Alonso-Canovas A, Gonzalez-Valcarcel J, Garcia Barragan N, Garcia Caldentey J, Hernandez-Medrano I et al. Stroke mimics treated with thrombolysis: further evidence on safety and distinctive clinical features. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34(2): 115-20.

Gutiérrez Fuentes JA, Gómez-Jerique J, Gómez De La Cámara A, Angel Rubio M, García Hernández A, Arístegui I; Diet and Cardiovascular Risk in Spain Study (DRECE II). Dieta y riesgo cardiovascular en España. Descripción de la evolución del perfil cardiovascular. *Med Clin (Barc)* 2000; 115(19): 726-9.

Hallström B, Jönsson AC, Nerbrand C, Norrving B, Lindgren A. Stroke incidence and survival in the beginning of the 21st century in southern Sweden: comparisons with the late 20th century and projections into the future. *Stroke* 2008; 39(1):10-5.

Han DS, Pan SL, Chen SY, Lie SK, Lien IN, Wang TG. Predictors of long-term survival after stroke in Taiwan. *J Rehabil Med* 2008; 40(10): 844-9.

Hand PJ, Kwan J, Lindley RI, Dennis MS, Wardlaw JM. Distinguishing between stroke and mimic at the bedside: the brain attack study. *Stroke* 2006;37(3):769-775.

Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS et al. Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2000; 31(9): 2080-6.

Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten-year survival after first-ever stroke in the perth community stroke study. *Stroke* 2003; 34(8): 1842-6.

Hemmen TM, Meyer BC, McClean TL, Lyden PD. Identification of nonischemic stroke mimics among 411 code strokes at the University of California, San Diego, Stroke Center. *J Stroke Cerebrovascular Dis* 2008;17(1):23-25.

Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke* 2009; 40(5): 1557-63.

Horner RD, Day GM, Lanier AP, Provost EM, Hamel RD, Trimble BA. Stroke mortality among Alaska Native people. *Am J Public Health* 2009; 99(11): 1996-2000.

Ibáñez K, Boullosa C, Tabarés-Seisdedos R, Baudot A, Valencia A (2014) Molecular Evidence for the Inverse Comorbidity between Central Nervous System Disorders and Cancers Detected by Transcriptomic Meta-analyses. *PLoS Genet* 10(2): e1004173. doi:10.1371/journal.pgen.1004173.

Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de la muerte 2011. Disponible en URL: <http://www.ine.es> (consulta 21 de Febrero de 2014).

Instituto Nacional de Estadística. INEBASE: Proyecciones de población a largo plazo: <http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft20%2Fp251&file=inebase&L=0> (consulta 21 de Febrero de 2014).

Instituto Nacional de Estadística. Censo de población y vivienda 2011. [www.ine.es/censos2011\\_datos/cen11\\_datos\\_inicio.htm](http://www.ine.es/censos2011_datos/cen11_datos_inicio.htm). (consulta 21 de Febrero de 2014).

Instituto Nacional de Estadística. Nota de prensa, 31 enero 2014.

Jacquin A, Hervieu-Bègue M, Daubail B, Osseby GV, Rouaud O, Giroud M et al. Epidémiologie des accidents vasculaires cérébraux du sujet âgé : 'the silver tsunami'. *Rev Prat* 2012; 62(9): 1221-4.

Johnston SC, Mendis S, Mathers CD. Global variation in stroke burden and mortality: estimates from monitoring, surveillance, and modelling. *Lancet Neurol* 2009; 8: 345–54.

Jover-Sáenz A1, Porcel-Pérez JM, Vives-Soto M, Rubio-Caballero M. Epidemiología de la enfermedad cerebrovascular aguda en Lérida de 1996 a 1997. Factores predictivos de mortalidad a corto y medio plazo. *Rev Neurol*. 1999; 28(10): 941-8.

Kammersgaard LP, Jørgensen HS, Reith J, Nakayama H, Pedersen PM, Olsen TS. Short- and long-term prognosis for very old stroke patients. The Copenhagen Stroke Study. *Age Ageing* 2004; 33(2): 149-54.

Kaplan EL, Meier P. (1958). Nonparametric estimation for incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, 53, 457–81.

Kelsey JL, Whitmore AS, Evans AS. *Methods in observational epidemiology*. 2nd Ed. New York: Oxford University Press 1996.

Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke* 2006; 37(10): 2484-7.

Kidwell CS, Starkman S, Eckstein M, Weems K, Saver JL. Identifying stroke in the field. Prospective validation of the Los Angeles prehospital stroke screen (LAPSS). *Stroke* 2000; 31(1): 71-6.

Koepsell TD, Weiss NS. *Epidemiologic methods. Studying the occurrence of illness*. New York: Oxford University Press. 2003.

Kojic B, Burina A, Hodkic R, Pasic Z, Sinanovic C. Risk factors impact on the long-term survival after hemorrhagic stroke. *Med Arch* 2009; 63(4): 203-6.

Kojima S, Omura T, Wakamatsu W, Kishi M, Yamazaki T, Iida M et al. Prognosis and disability of stroke patients after 5 years in Akita, Japan. *Stroke* 1990; 21(1): 72-7.

Kostulas N, Markaki I, Cansu H, Masterman T, Kostulas V. Hyperglycaemia in acute ischaemic stroke is associated with an increased 5-year mortality. *Age Ageing* 2009; 38(5): 590-4.

Kothari R1, Barsan W, Brott T, Broderick J, Ashbrock S. Frequency and accuracy of prehospital diagnosis of acute stroke. *Stroke*. 1995; 26(6): 937-41.

Kothari RU, Pancioli A, Liu T, Brott T, Broderick J. Cincinnati Prehospital Stroke Scale: reproducibility and validity. *Ann Emerg Med*. 1999; 33(4): 373-8.

Kutzke JF. Epidemiology of cerebrovascular disease. In McDowell R, Clapmann LR, eds. Revised 1985. Cerebrovascular survey report for the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke. Whiting Press, 1985:1.

Lackland DT, Roccella EJ, Deutsch AF, Fornage M, George MG, Howard G et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Council on Functional Genomics and Translational Biology. Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(1): 315-53.

Landi G. Clinical diagnosis of transient ischaemic attacks. *Lancet* 1992; 339(8790): 402-5.

Last JM. *A Dictionary of Epidemiology*. Fourth Ed. Oxford University Press. Oxford: 2001.

Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, Milani RV, Blair SN. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63(14): 1345-54.

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(6): 792-5.

Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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: 1903–13.

Liao Y, Greenlund KJ, Croft JB, Keenan NL, Giles WH. Factors explaining excess stroke prevalence in the US Stroke Belt. *Stroke* 2009; 40(10): 3336-41.

Lilienfeldt DE, Stolley PD. *Foundations of Epidemiology*. Third Edit. Oxford University Press; Oxford 1994.

Lobo A, Saz P, Marcos G, Dia JL, De-la-Camara C, Ventura T et al; ZARADEMP Workgroup. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP Project. *Acta Psychiatr Scand* 2007; 116(4): 299-307.

Loor HI, Groenier KH, Limburg M, Schuling J, Meyboom-de Jong B. Risks and causes of death in a community-based stroke population: 1 month and 3 years after stroke. *Neuroepidemiology* 1999; 18(2): 75-84.

López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL. *Global burden of disease and risk factors*. Oxford University Press. New York 2006.

López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Incidencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol*. 1995; 23(123):1074-80.

López-Pousa S, Vilalta J, Llinás J. Prevalencia de la enfermedad vascular cerebral en España: estudio en un área rural de Girona. *Rev Neurol* 1995; 23(123): 1081-6.

Malmgren R, Warlow C, Bamford J, Sandercock P. Geographical and secular trends in stroke incidence. *Lancet* 1987; 2(8569): 1196-2000.

Manubens JM, Martínez-Lage JM, Lacruz F, Muruzabal J, Larumbe R, Guarch C et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementing disorders in Pamplona, Spain. *Neuroepidemiology* 1995; 14(4): 155-64.

Marco M, Dalmau J, Aguilar M, Diestre G, Dalmau B, Segura F et al. La patología vascular cerebral en el área de Sabadell. La experiencia de un año (8 de Abril 1984-Marzo 1985) en sus hospitales comarcales . Estudio prospectivo. *Neurología* 1986; 1(5): 194-7.

Marini C, Baldassarre M, Russo T, De Santis F, Sacco S, Ciancarelli I et al Burden of first-ever ischemic stroke in the oldest old: evidence from a population-based study. *Neurology* 2004; 62(1): 77-81.

Markaki I, Nilsson U, Kostulas K, Sjöstrand C. High cholesterol levels are associated with improved long-term survival after acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2014; 23(1): 47-53.

Martínez-González MA, Alonso A, López Fidalgo J. ¿Qué es una hazard ratio? Nociones de análisis de supervivencia. *Med Clin* 2008; 131 (2): 65-72.

Martínez-Salio A, Villarejo-Galende A, García-Ramos R, Moreno T, González de la Aleja J, Bermejo-Pareja F. Análisis de la demanda asistencial de la población octogenaria en las consultas urbanas de Neurología Extrahospitalaria del Area 11 de Madrid. *Neurología* 2006; 22(11): 530.

Marrugat J, Arboix A, García-Eroles L, Salas T, Vila J, Castell C et al. Estimación de la incidencia poblacional y la mortalidad de la enfermedad cerebrovascular establecida isquémica y hemorrágica en 2002. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60(6): 573-80.

Masjuán J. Epidemiología e implicaciones del ictus en la salud pública. Med Clin (Barc) 2010; 11(3): 2-4.

Matias-Guiu J, Oltra A, Falip R, Martin R, Galiano L. Occurrence of transient ischemic attacks in Alcoi: descriptive epidemiology. Neuroepidemiology 1994;13(1-2):34-9.

Matías-Guiu J, Viñets C, Falip R, López-Arlandis J, Oltra A, Canet T et al. Descriptive epidemiology of transitory ischemic attack: a study in Muro d'Alcoi. Rev Neurol 1995; 23(120): 422-4.

Matías-Guiu J. La investigación en epidemiología del ictus en España. ¿Estudios de base poblacional o utilización de aproximaciones a partir del CMBD? Rev Esp Cardiol 2007; 60: 563-4.

Mathers CD, Stein C, Fat DM, Rao C, Inoue M, Tomijima N, et al. Global Burden of Disease 2000: version 2 methods and results. Discussion paper n.o 50. Organización Mundial de la Salud. Disponible en URL: <http://www.who.int/healthinfo/paper50.pdf> (consulta 21 de Marzo de 2011).

Matthews FE, Chatfield M, Freeman C, McCracken C, Brayne C; MRC CFAS. Attrition and bias in the MRC cognitive function and ageing study: an epidemiological investigation. BMC Public Health. 2004; 27;4:12.

Medrano MJ1, Cerrato E, Boix R, Delgado-Rodríguez M. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de los estudios transversales. Med Clin (Barc) 2005; 124(16): 606-12.

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.

Medrano-Albero MJ, Boix-Martínez R, Cerrato-Crespán E, Ramirez Santa-Pau 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.

Millikan Ch. Ad Hoc Comitee on Cerebrovascular Disease: a classification and outline of cerebrovascular disease, II. *Stroke* 1975; 6: 565-616.

Mogensen UB, Olsen TS, Andersen KK, Gerds TA. Cause-specific mortality after stroke: relation to age, sex, stroke severity, and risk factors in a 10-year follow-up study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2013; 22(7): e59-65.

Molander L, Lövheim H, Norman T, Nordström P, Gustafson Y. Lower systolic blood pressure is associated with greater mortality in people aged 85 and older. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(10): 1853-9.

Molander L, Gustafson Y, Lövheim H. Low blood pressure is associated with cognitive impairment in very old people. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29(4): 335-41.

Morgan K, Lilley J, Arie T, Byrne J, Jones R, Waite J. Incidence of dementia: preliminary findings from the Nottingham Longitudinal Study of Activity and Ageing. *Neuroepidemiology*. 1992;11 Suppl 1:80-3.

Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J* 2008; 29(10): 1316-26.

Mukherjee D, Patil CG. Epidemiology and the global burden of stroke. *World Neurosurg* 2011; 76(6 Suppl): S85-90.

Naciones Unidas. Revisión of the Wrlrd population estimates and projections. United Nations Publication. New York 1998.

Newman TB, Browner WS, Cummings SR. Diseño de un nuevo estudio II: Estudios transversales y estudios de casos y controles. En Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico. Hulley SB y Cummings SR, eds. Doyma. Barcelona 1993.

Nor AM, Davis J, Sen B, et al. The Recognition of Stroke in the Emergency Room (ROSIER) scale: development and validation of a stroke recognition instrument. *Lancet Neurol* 2005;4(11):727-734.

Nor AM, Ford GA. Misdiagnosis of stroke. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2007; 7(8): 989-1001.

Norris JW, Hachinski VC. Misdiagnosis of stroke. *Lancet* 1982; 1(8267): 328-31.

OCDE. Health at a Glance 2013. OECD INDICATORS. <http://www.oecd.org/els/health-systems/Health-at-a-Glance-2013> (consultado 21 de Febrero de 2014).

Olalla MT, Medrano MJ, Sierra MJ, Almazán J. Mortalidad cerebrovascular en España. *Rev Neurol*. 1999; 29(9): 872-8.

Olshansky SJ. The fourth stage of the epidemiological transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q* 1986; 64: 355-91.

Ong EL, Goldacre R, Goldacre M. Differential risks of cancer types in people with Parkinson's disease: a national record-linkage study. *Eur J Cancer*. 2014; 50(14): 2456-62.

Ott A, Breteler MM, van Harskamp F, Claus JJ, van der Cammen TJ, Grobbee DE et al. Prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia: association with education. The Rotterdam study. *BMJ*. 1995 Apr 15;310(6985):970-3.

Peltonen M, Huhtasaari F, Stegmayr B, Lundberg V, Asplund K. Secular trends in social patterning of cardiovascular risk factor levels in Sweden. *The Northern Sweden*

MONICA Study 1986-1994. Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease. *J Intern Med* 1998; 244(1): 1-9.

Peltonen M, Stegmayr B, Asplund K. Time trends in long-term survival after stroke: the Northern Sweden Multinational Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease (MONICA) study, 1985-1994. *Stroke*. 1998; 29(7): 1358-65.

Pérez-Lázaro C, Tejero Juste C, García Arguedas C, Velazquez Benito A, Santos Lasiosa S, Mostacero Miguel E. Estudio sobre el conocimiento de los síntomas de alarma del ictus en la población del área III de salud de Zaragoza. *Neurología* 2013; S1: 125.

Pérez-Sempere A. Morbilidad por enfermedad cerebrovascular en España: incidencia y prevalencia. *Rev Neurol* 1999; 29(9): 879-881.

Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke* 2000; 31: 1062-8.

Pijls LT, Feskens EJ, Kromhout D. Self-rated health, mortality, and chronic diseases in elderly men. The Zutphen Study, 1985-1990. *Am J Epidemiol*. 1993 Nov 15;138(10):840-8.

Raleigh VS. World population and health in transition. *BR Med J* 1999; 319: 981-4.

Rancurel G. Transient ischemic attacks in the elderly: new definition and diagnostic difficulties. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2005; 3(1): 17-26.

Rojas JI, Zurrú MC, Romano M, Patrucco L, Cristiano E. Acute ischemic stroke and transient ischemic attack in the very old--risk factor profile and stroke subtype between patients older than 80 years and patients aged less than 80 years. *Eur J Neurol*. 2007; 14(8): 895-9.

Romero J, Cabrera P, Ferreiros M, Gómez F, Justo E, Lado F. Patología vascular cerebral en el área sanitaria sur de la provincia de Lugo: serie retrospectiva. *Rev Esp Neurol* 1991; 6: 435-440.

Rønning OM, Stavem K. Predictors of mortality following acute stroke: a cohort study with 12 years of follow-up. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21(5): 369-72.

Rønning OM. Very long-term mortality after ischemic stroke: predictors of cardiovascular death. *Acta Neurol Scand Suppl* 2013; (196): 69-72.

Rothman KJ. *Modern epidemiology research*. Boston: Little-Brown. 1985.

Rothwell PM, Coull AJ, Giles MF, Howard SC, Silver LE, Bull LM et al; Oxford Vascular Study. Change in stroke incidence, mortality, case-fatality, severity, and risk factors in Oxfordshire, UK from 1981 to 2004 (Oxford Vascular Study). *Lancet* 2004; 363(9425):1925-33.

Rothwell PM, Warlow CP. Timing of TIAs preceding stroke: time window for prevention is very short. *Neurology* 2005; 64: 817-20.

Sacco RL, Wolf PA, Kannel WB, McNamara PM. Survival and recurrence following stroke. The Framingham study. *Stroke* 1982; 13(3): 290-5.

Sánchez RG, Novella Arribas B, Alonso Arroyo M, Vega Quiroga S, López García I, Suárez Fernández C et al. The EPICARDIAN project, a cohort study on cardiovascular diseases and risk factors among the elderly in Spain: methodological aspects and major demographic findings. *Rev Esp Salud Publica*. 2004 Mar-Apr;78(2):243-55.

Satish S, Freeman DH Jr, Ray L, Goodwin JS. The relationship between blood pressure and mortality in the oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49(4): 367-74.

Scmidt EV, Smirnov VE, Ryabova VS. Results of the seven-year prospective study of stroke patients. *Stroke* 1988; 19(8): 942-9.

Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Clavería LE. Incidence of transient ischemic attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke* 1996; 27(4): 667-71.

Sharma JC1, Fletcher S, Vassallo M. Strokes in the elderly - higher acute and 3-month mortality - an explanation. *Cerebrovasc Dis* 1999; 9(1): 2-9.

SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991; 265(24): 3255-64.

Sierra Hidalgo F, Martin Gil L, Correas Callero E, de Pablo-Fernández E, Calleja Castaño P, Martínez-Salio A. Los síndromes no neurovasculares que activan el sistema de "Código ictus". *Neurología* 2009; 24 (8): 730.

Sivenius J, Tuomilehto J, Immonen-Räihä P, Kaarisalo M, Sarti C, Torppa J et al; FINSTROKE study. Continuous 15-year decrease in incidence and mortality of stroke in Finland: the FINSTROKE study. *Stroke*. 2004; 35(2): 420-5.

Spillman BC, Lubitz J. The effect of longevity on spending for acute and long-term care. *N Engl J Med*. 2000; 342(19): 1409-15.

Stegmayr B, Vinogradova T, Malyutina S, Peltonen M, Nikitin Y, Asplund K. Widening gap of stroke between east and west. Eight-year trends in occurrence and risk factors in Russia and Sweden. *Stroke* 2000; 31(1): 2-8.

Sturm JW, Donnan GA, Dewey HM, Macdonell RA, Gilligan AK, Srikanth V et al. Quality of life after stroke: the North East Melbourne Stroke Incidence Study (NEMESIS). *Stroke* 2004; 35(10): 2340-5.

Sudlow CL, Warlow CP. Comparing stroke incidence worldwide: what makes studies comparable? *Stroke* 1996; 27(3): 550-8.

Tanner CM, Ross GW. Neuroepidemiology: Fundamental considerations. En: Nelson LM, Tanner CM, Van der Eeden SK, McGuire VM (eds.). Neuroepidemiology. From Principles to practice. (pp. 1-22). Oxford: Oxford University Press. 2004.

Tatemichi TK, Paik M, Bagiella E, Desmond DW, Pirro M, Hanzawa LK. Dementia after stroke is a predictor of long-term survival. *Stroke* 1994; 25(10): 1915-9.

Terént A. Cerebrovascular mortality 10 years after stroke: a population-based study. *Stroke* 2004 Jul; 35(7): e343-5.

The Italian Study of Ageing (ILSA) Working Group. Prevalence of chronic diseases in older Italians: comparing self-reported and clinical diagnoses. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 995-1002.

Truelsen T, Piechowski-Józwiak B, Bonita R, Mathers C, Bogousslavsky J, Boysen G. Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol* 2006; 13(6): 581-98.

Truelsen T1, Heuschmann PU, Bonita R, Arjundas G, Dalal P, Damasceno A et al. Standard method for developing stroke registers in low-income and middle-income countries: experiences from a feasibility study of a stepwise approach to stroke surveillance (STEPS Stroke). *Lancet Neurol* 2007; 6(2): 134-9.

Truelsen T. Advances in population-based studies. *Stroke* 2010; 41(2): e99-101.

Van Wijk I, Koudstaal PJ, Kappelle LJ, van Gijn J, Gorter JW, Algra A; LiLAC Study Group. Long-term occurrence of death and cardiovascular events in patients with transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: comparison between arterial and cardiac source of the index event. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(8): 895-9.

Vega T, Zurriaga O, Ramos JM, Gil M, Alamo R, Lozano JE et al; Group of research for the RECENT project. Stroke in Spain: epidemiologic incidence and patterns; a health sentinel network study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18(1): 11-6.

Vernino S, Brown RD Jr, Sejvar JJ, Sicks JD, Petty GW, O'Fallon WM. Cause-specific mortality after first cerebral infarction: a population-based study. *Stroke* 2003; 34(8): 1828-32.

Vila-Córcoles A, Satué-García E, Ochoa-Gondar O, de Diego-Cabanes C, Vila-Roira A, Bladé J, Bobé F 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 (11): 490-96.

Waje-Andreassen U, Naess H, Thomassen L, Eide GE, Vedeler CA. Long-term mortality among young ischemic stroke patients in western Norway. *Acta Neurol Scand* 2007; 116(3): 150-6.

Warlow CP. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1998; 352: (suppl III) 1-4.

Warlow C, Sudlow C, Dennis M, Wardlaw J, Sandercock P. Stroke. *Lancet* 2003; 362: 1211-24.

Wallace RB, Woolson RF. *The epidemiologic Study of the Elderly*. New York: Oxford University Press 1992.

Weverling-Rijnsburger AW, Blauw GJ, Lagaay AM, Knook DL, Meinders AE, Westendorp RG. Total cholesterol and risk of mortality in the oldest old. *Lancet* 1997; 350(9085): 1119-23.

WHO. *The World Health Report 2011*. Disponible en URL: <http://apps.who.int/infobase/Mortality> (consulta 21 de Febrero de 2014).

WHO Steps Stroke Manual. Manual de la OMS para la vigilancia paso a paso de accidentes cerebrovasculares de la OMS: estrategia paso a paso de la OMS para la vigilancia de accidentes cerebrovasculares (STEPS-Stroke)”. *Enfermedades no*

Transmisibles y Salud Mental, Organización Mundial de la Salud, 2005, actualizado a 9 de mayo de 2006.

WHO: Report of the Technical Discussions at the Twenty-First World Health assembly on “National and Global Surveillance of communicable Disease” technical Discussions/5. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1968.

Yew KS, Cheng E. Acute stroke diagnosis. *Am Fam Physician*. 2009; 80(1): 33-40.

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: 436-125.

Zunzunegui MV, Béland F. La salud de las personas mayores de Leganés. *Rev Gerontol* 1995; 5: 245-58.

## RESUMEN / ABSTRACT

Title: Incidence and mortality from cerebrovascular disease in the elderly. A population-based study in the cohort NEDICES.

Objective:

Stroke is one of the most disabling and burdensome health conditions worldwide. It is known that stroke increases with age. Incidence studies are particularly valuable for less biased comparison of disease occurrence, as well as being essential for policymaking, planning, and allocation of health and welfare resources policy makers and permit, to identify those factors casually associated with disease onset. But incidence studies are difficult to make because they must meet the “ideal” criteria proposed in the literature. Although there are some studies of stroke incidence in Spain, these is the first prospective population-based study that has been conducted in our country follows this criteria. Our aim is to assess age and age and gender incidence rates of cerebrovascular disease, including stroke and transient ischemic attack, in three populations in central Spain using data from the NEDICES (Neurological Diseases in Central Spain), a population-based survey of elderly participants.

There are few population-based studies, none in Spain, that have examined the long-term survival and prognostic factors for death after stroke. These investigations show that the highest risk for death is in the first year of a stroke and then gradually declines. The second objective is to evaluate the mortality, thirteen years after de baseline wave, in prevalence survey, and ten years after the day of the stroke, in incidence survey, of participants suffering stroke in NEDICES cohort study. We want to assess the risk of mortality and the predictors of death in survivors of first-ever stroke, and the relative risk of death during the years of follow up. Finally, in these few population-based international studies, the causes of death in stroke patients are different regarding the general population but differ among them. The third objective is to know the causes of death in our stroke patients in comparison with general cohort.

Methods:

NEDICES study is a prospective population-based survey in the elderly (65 years and more), taken from the census, of three communities from central Spain to obtain a cohort with different cultural and socioeconomic backgrounds. Individuals were evaluated at baseline (1994-95) and at follow-up (a median of 3,2 years later in 1997-98). The evaluation included a screening questionnaire for stroke and a neurological assessment (when possible). Date and cause of death has been obtained from the National Death Registry of Spain until May 1, 2007, thirteen years after enrolment.

#### Results:

Of 5278 participants evaluated at baseline, there were 257 prevalent stroke cases. Seventy-five incident patients with cerebrovascular disease (57 stroke and 18 transient ischemic attack cases) were identified among 3914 individuals assessed at follow-up. Thirteen-year mortality was assessed. Two thousand seven hundred and one of 5.262 subjects (51,3%) died, including 180 of 255 subjects (70,6%) with cerebrovascular disease, and 2.521 of 5.007 subjects (50,3%) without stroke at baseline. In the follow-up, 53 of 75 subjects (70,7%) with cerebrovascular disease died, faced with 1.712 of 3.835 (70,7%) without this disease.

In a Cox model that adjusted for a variety of demographic factors and vascular risk factors, the hazard ratio of mortality was increased in subjects with cerebrovascular disease (hazard ratio, 1,46; 95% confidence interval, 1,23-1,72;  $p < 0,001$ ) versus subjects without this disease (reference group). In a similar Cox model in the follow-up, the risk of mortality remains elevated in subjects with cerebrovascular disease (hazard ratio, 2,61; 95% confidence interval, 1,93-3,53;  $p < 0,001$ ). In additional Cox models, in the two waves, older age and diabetes were associated with mortality in cerebrovascular patients, but hypertension was not.

The Kaplan-Meier curve for overall survival showed the cerebrovascular disease cohort to be at increased risk of death (7,35 versus 9,90 years). The highest risk of death is in the early years after stroke, and then gradually declines, but these patients have a continuing excess risk of death, which remains at least double that of the background population when were followed up for thirteen years. In the analysis of causes of death,

in both, cerebrovascular patients and subjects without stroke, cardiovascular disease was the most frequently reported cause of death. Cerebrovascular risk of death was three times higher than the general population, and instead, the stroke patients had a statistically significant decrease of two and a half time of dying for cancer.

#### Conclusions:

Average annual incidence rate (per 1000 person-years) in the population aged 65 to over years, adjusted to the standard European population, was 5,1 (95% CI, 3,7 to 6,6) for all types of cerebrovascular disease. Rates increased with advancing age in men and women. Rates for men were higher in all the age categories. This rate is more than has been found in other high-income countries but is in agreement with other Spanish studies. Number of vascular risk factors present at baseline showed an independent positive and graded association with incident cerebrovascular disease.

At thirteen-year assessment, mortality was higher and statistically significant in cerebrovascular patients. Cerebrovascular disease is an independent predictor of mortality in the elderly, and it is higher in women and age-related. Older age and diabetes were associated with mortality in cerebrovascular patients, but male sex, hypertension, hypercholesterolemia and smoking were not. These results agree with those population-based studies that have examined the long-term survival and prognostic factors for death after stroke.

In this community-based study, the relative risk for dying was between three and four fold higher within early years after stroke, and then appears to level off, being approximately twice that of the general population without cerebrovascular disease. In cerebrovascular patients, cardiovascular disease was the most frequently reported cause of death, as in general cohort, but these subjects had an increased risk for cerebrovascular death and a decreased risk for cancer death. This is an original finding of this work.

Título: Estudio de la incidencia y mortalidad de la enfermedad cerebrovascular en el anciano. Estudio epidemiológico poblacional en la cohorte NEDICES.

Introducción:

La enfermedad cerebrovascular es una de las enfermedades más incapacitantes y onerosas en todo el mundo. Se sabe además, que es un problema que se asocia a la edad. Los estudios de incidencia son muy valiosos para obtener datos con los que poder comparar, con menos sesgos, la carga de la enfermedad en un medio, además de ser esenciales para la formulación de políticas, la planificación y asignación de los recursos sociales y sanitarios, y por último, permiten además, identificar los factores de riesgo asociados con la aparición de la enfermedad. Pero la realización de estudios de incidencia es muy difícil, ya que han de cumplir una serie de criterios de estudio “ideal” descritos en la literatura. Aunque hay varios estudios de incidencia de ictus en España, este es el primer estudio prospectivo poblacional realizado en nuestro medio siguiendo estos criterios. El primero de nuestros objetivos es determinar la tasa de incidencia de enfermedad cerebrovascular, por edad y sexo, incluyendo ictus y accidentes isquémicos transitorios en tres poblaciones del centro de España usando los datos del estudio NEDICES (acrónimo en inglés de Neurological Diseases in Central Spain), un estudio poblacional longitudinal en sujetos ancianos.

Hay muy pocos estudios poblacionales, ninguno realizado en España, que analicen la supervivencia a largo plazo y los factores de riesgo para fallecer tras una enfermedad cerebrovascular. Estos estudios muestran que el riesgo de muerte es mayor en el primer año tras el ictus y desciende posteriormente. El segundo objetivo es analizar la mortalidad a trece años de los sujetos con enfermedad cerebrovascular, tanto prevalente como incidente de la cohorte NEDICES. Esto incluye evaluar el riesgo de muerte e identificar los factores predictores de muerte en los sujetos con ictus, así como la magnitud del aumento de riesgo a lo largo de los años de seguimiento. Por último, los estudios poblacionales internacionales indican que las causas de muerte de los pacientes con enfermedad cerebrovascular son distintos de la población general pero difieren entre ellos. El tercer objetivo es describir las diferencias entre las causas de muerte de esos sujetos respecto a la cohorte general.

## Métodos:

El estudio NEDICES es un estudio poblacional prospectivo en sujetos mayores de 65 años, basado en el censo, en tres zonas de la región centro de España, para obtener una cohorte con diferentes características socioeconómicas. Los sujetos fueron evaluados en dos cortes, uno basal (1994-95) y otro segundo de seguimiento (una mediana de 3,2 años más tarde, en 1997-98). En ambos casos, la evaluación incluía una fase de cribado con un cuestionario de screening para detectar enfermedad cerebrovascular y otra de diagnóstico neurológico en los casos positivos, si era posible. La fecha y causa de fallecimiento se han obtenido del Registro Nacional de Defunciones, a fecha 1 de Mayo de 2007, trece años después del corte inicial.

## Resultados:

De los 5.278 sujetos cribados en el primer corte, se detectaron 257 pacientes con enfermedad cerebrovascular. Se identificaron 75 casos incidentes (57 ictus y 18 accidentes isquémicos transitorios) entre los 3.914 individuos analizados en el segundo corte. Al analizar la mortalidad a 13 años, 2.701 de 5.262 sujetos (51,3%) habían fallecido, incluyendo 180 de 255 individuos (70,6%) que habían padecido una enfermedad cerebrovascular, y 2.521 de 5.007 sujetos (50,3%) sin ictus en el primer corte. En el segundo corte, 53 de 75 individuos que sufrieron ictus (70,7%) fallecieron, frente a 1.712 de 3.835 (70,7%) sin dicha enfermedad.

En un modelo de Cox ajustado por factores demográficos y de riesgo vascular, el riesgo de mortalidad estaba aumentado en los sujetos con enfermedad cerebrovascular (hazard ratio, 1,46; intervalo de confianza al 95% 1,23-1,72;  $p < 0,001$ ) frente a los sujetos que no habían padecido dicha enfermedad (grupo de referencia). En el mismo modelo de Cox para el segundo corte, el riesgo de mortalidad era todavía más elevado en los sujetos que habían sufrido una enfermedad cerebrovascular (hazard ratio, 2,61; intervalo de confianza al 95% 1,93-3,53;  $p < 0,001$ ). En los dos cortes, el de prevalencia e incidencia, mediante un modelo de Cox, se detectan como factores de riesgo para

fallecer en pacientes con enfermedad cerebrovascular, la edad avanzada y la diabetes, pero no la hipertensión arterial.

El tiempo medio de supervivencia usando una curva de Kaplan-Meier muestra que la cohorte con enfermedad cerebrovascular tiene una menor supervivencia (7,35 frente a 9,90 años). El riesgo relativo de fallecer es más alto en los primeros años, para luego descender, estabilizándose en dos veces a lo largo de todo el seguimiento a trece años, sin igualarse nunca con la población general. En el análisis de las causas de muerte, la enfermedad cardiovascular fue la causa más frecuente de fallecimiento, al igual que en la población general, pero con respecto a la misma, hubo un riesgo tres veces mayor de fallecer por enfermedad cerebrovascular, y por el contrario, una disminución en dos y media veces, estadísticamente significativa, de morir por cáncer.

#### Conclusiones:

La tasa de incidencia (por 1000 personas-año) en la población mayor de 65 años, para todos los tipos de enfermedad cerebrovascular, ajustada a la población europea estandarizada fue de 5,1 (95% IC, 3,7 - 6,6). Dicha tasa de incidencia es mayor en varones y aumenta con la edad. Se sitúa en un rango intermedio, mayor de lo esperable para un país desarrollado, pero similar a otros estudios españoles en este grupo de edad. En el análisis de factores de riesgo, se observa una gradación, en la que a mayor número de dichos factores, mayor es la probabilidad de tener un ictus.

Los sujetos con enfermedad cerebrovascular tienen una mayor mortalidad de modo estadísticamente significativo. Sufrir un ictus es un factor de riesgo independiente para fallecer, en ambos sexos, pero mayor en mujeres y asociado al aumento de edad. Los factores de riesgo para fallecer en los sujetos con ictus, son la edad avanzada y la diabetes mellitus, pero no el sexo masculino, la hipertensión, la hipercolesterolemia y el tabaquismo, datos que concuerdan con los pocos estudios internacionales que analizan la mortalidad a largo plazo.

En este estudio poblacional, los sujetos que han sufrido una enfermedad cerebrovascular tienen un aumento de riesgo de muerte tres a cuatro veces mayor los primeros años,

respecto a la cohorte sin ictus, que luego se estabiliza en dos veces a lo largo de todo el seguimiento. La causa de muerte más frecuente en los sujetos con ictus son las enfermedades cardiovasculares, como en la población general, pero a diferencia de ella, tienen un aumento de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular y una disminución de la muerte por enfermedad neoplásica, hallazgo original de la tesis.