

Accidente vascular cerebral: incidencia, mortalidad y factores de riesgo en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa*

Luis Tomás Abadal, Teresa Puig* e Ignacio Balaguer Vintró

Departamento de Cardiología e *Institut de Recerca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Introducción y objetivos. La información que tenemos de la morbimortalidad por accidente vasculocerebral (AVC) en España es limitada. Aún es más limitada la información sobre el descenso de la frecuencia observado en las últimas décadas. El objetivo de este trabajo es aportar datos sobre la incidencia, mortalidad y factores de riesgo asociados a AVC en nuestro medio por la observación prolongada de una cohorte de población laboral.

Material y métodos. En el estudio de Manresa, iniciado en 1968, hemos seguido durante 28 años a una cohorte de 1.059 varones de 30-59 años al inicio, y hemos registrado, además de otros eventos cardiovasculares, los nuevos casos fatales y no fatales de AVC, así como la asociación de AVC con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular hallados en el examen inicial.

Resultados. La tasa de incidencia de AVC fue de 183×100.000 personas-año. El 64% de los casos se registraron después de los 60 años de edad. La tasa de mortalidad por AVC fue de 88×100.000 personas-año. El 91,6% de casos mortales fue en personas de más de 60 años. Los factores asociados a la morbimortalidad por AVC fueron la edad, la hipertensión arterial y el sobrepeso. En un modelo de regresión bivariado, la mortalidad por AVC se halló significativamente asociada a la presencia de arritmia completa por fibrilación auricular, diabetes, hipercolesterolemia y el hábito tabáquico.

Conclusiones. Las tasas de frecuencia de AVC en la cohorte del estudio de Manresa se hallan en el rango medio respecto de los datos de otros estudios en población general. Se ha confirmado el papel de la fibrilación auricular en la morbimortalidad por AVC. Los factores asociados, edad, hipertensión arterial y sobrepeso, son los mismos que los hallados en otros estudios. Se discuten las prioridades en la prevención de los accidentes cerebrovasculares en nuestro medio.

Palabras clave: *Enfermedades cerebrovasculares. Accidente vascular cerebral. Factores de riesgo. Prevención. Fibrilación auricular. Hipertensión. Obesidad. Hiperglicemia. Hipercolesterolemia.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 15-20)

*El examen del vigesimooctavo aniversario del Estudio de Manresa se ha efectuado con ayudas de ACARD y de Almirall-Prodesferma.

Correspondencia: Dr. L. Tomás Abadal.
Servicio de Cardiología Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Avda. San Antonio M. Claret, 167. 08025 Barcelona.

Recibido el 18 de febrero de 1999.

Aceptado para su publicación el 6 de julio de 1999.

Incidence, Mortality and Risk Factors for Stroke in the Manresa Study: 28 Years of Follow-up

Introduction and objectives. The information concerning stroke mortality is limited in Spain, and the information on morbidity is even scarcer similarly to other countries. This is true also for the decrease of frequency observed in the last decades. The objective of this paper is to provide data in the incidence, mortality and cardiovascular risk factors associated to stroke in our surrounding through by the prolonged observation of a working population.

Material and methods. In the Manresa Study, which began in 1968, a cohort of 1,059 men, from 30 to 59 years old, was followed for 28 years. We recorded new cases of fatal and nonfatal stroke and the relationship between stroke incidence and risk factors of cardiovascular disease found in the initial examination.

Results. Incidence rate for stroke was $183 \times 100,000$ per year, 64% of the cases were registered after they turned 60 years of age. Mortality rate due to stroke was $88 \times 100,000$ per year, 91.6% of fatal cases were over 60 years old. Factors associated to the stroke morbimortality incidence were age, high blood pressure and overweight. In a bivariate regression model, stroke mortality was found significantly associated to the presence of atrial fibrillation, diabetes, hypercholesterolemia and tobacco smoking.

Conclusions. Stroke frequency rates in the Manresa cohort are ranged at a medium level compared to data from other general population studies. The role of atrial fibrillation in the stroke morbimortality has been confirmed. The associated factors, age, high blood pressure and overweight, are similar role to that which was found in other research studies. The priorities in the cerebrovascular disease prevention in our surroundings are discussed.

Key words: *Cerebrovascular diseases. Stroke. Risk factors. Prevention. Atrial fibrillation. Hypertension. Obesity. Hyperglycaemia. Hypercholesterolemia.*

(*Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 15-20)

INTRODUCCIÓN

El accidente vascular cerebral (AVC) en los países desarrollados¹ constituye la tercera causa de muerte, después de la enfermedad isquémica del corazón y el

cáncer. El AVC alcanza mayor relieve debido a la importante tasa de invalidez que produce.

Los AVC se deben a diversas causas. La más frecuente es el accidente aterotrombótico de alguna de las arterias cerebrales por afectación local o embolias a partir de ateromas de la aorta y de las arterias carótidas. La segunda causa es la hemorragia intraparenquimatosa o subaracnoidea cerebral. La diferencia entre las dos variantes etiopatogénicas puede llegar a ser de 8 a 1 a favor del accidente aterotrombótico.

La mortalidad en España² para los AVC en 1992 fue de 73,9 por 100.000 para los varones y de 64,3% para las mujeres. Las cifras más altas fueron las observadas en la Comunidad Valenciana, Extremadura y Murcia para ambos sexos y las más bajas las observadas en la Comunidad de Madrid. La mortalidad por cardiopatía coronaria era superior a la de los AVC en los varones e inferior en las mujeres. La comparación de la mortalidad por AVC entre los diversos países europeos para el grupo de 45-74 años³ en 1990-1992 colocaba España en una posición intermedia si excluimos a los países de las antiguas economías socialistas, en los que la mortalidad por AVC era mucho más alta.

En España⁴, al igual que en los demás países desarrollados⁵, las tasas de mortalidad por AVC han ido descendiendo desde antes de la introducción de la identificación y control de la hipertensión arterial. El papel del tratamiento de la hipertensión en la reducción de la frecuencia de AVC es un tema en discusión y probablemente han intervenido otros factores.

En todos los estudios epidemiológicos de población, la aparición de nuevos casos está vinculada a la edad. La proporción de nuevos eventos se incrementa sensiblemente a partir de los 60 años. El 75% de casos son primeros eventos y el resto, recidivas.

Al igual de lo que sucede con los accidentes agudos de otras enfermedades, la información sobre la morbilidad de los AVC en España es muy limitada, de forma similar a lo que sucede en el resto del mundo. Existen datos acerca de la frecuencia obtenidos en estudios transversales en determinadas áreas geográficas como en Alcoy para los AVC⁶ y para los accidentes transitorios⁷, en Gerona⁸, en tres distritos de Madrid⁹ y en Segovia^{10,11}.

En este estudio aportamos las tasas de incidencia y mortalidad producidas por AVC observadas durante 28 años de seguimiento de una cohorte de 1.059 varones sanos, que tenían entre 30 y 59 años al inicio del estudio y su asociación con los factores de riesgo cardiovascular.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio de Manresa^{12,13} se inició en abril de 1968 y su objetivo era el registro de nuevos casos de enfermedad cardiovascular, cardiopatía coronaria (CC) y AVC, en una cohorte laboral de varones en la edad media de la vida. Los nuevos casos de enfermedades

cardiovasculares fueron registrados y validados siguiendo criterios uniformes.

Población del estudio

Fueron incluidos en el estudio todos los individuos, de sexo masculino, trabajadores en una factoría de la ciudad de Manresa (Barcelona) de edades comprendidas entre los 30 y 59 años, libres de signos de CC y AVC en el examen inicial. En total fueron 1.059 varones que cumplían estas condiciones y que han podido seguirse a lo largo de 28 años hasta el otoño de 1996; sólo se ha perdido la información de 10 participantes. Las personas jubiladas durante el seguimiento permanecían en contacto con el equipo del estudio y fueron convocados asiduamente a los exámenes de control. Un seguro de vida suscrito por la empresa nos ha proporcionado información de las causas de todas las muertes al exigir un certificado del médico que trataba al enfermo para el cobro del seguro por parte de los familiares.

Definición de accidente vascular cerebral

La definición de AVC mortal en este estudio corresponde a la establecida en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE), novena revisión modificada (CIE-9MC), ítems 430-438 del capítulo de enfermedades cerebrovasculares. El AVC es «el desarrollo rápido de signos clínicos de afectación focal o global de las funciones cerebrales con síntomas que duran por lo menos 24 h, conduciendo a la muerte, sin otra causa aparente que no sea el origen vascular»¹⁴. No se incluyeron los cuadros que indicaran AVC transitorios, es decir, los de menos de 24 h de evolución.

Exámenes de inclusión y de seguimiento

En el examen de inclusión se recogieron los datos de identificación, antecedentes personales y hábitos de vida con un cuestionario normalizado, examen físico, ECG de doce derivaciones y analítica de glucosa basal y colesterol plasmático. Se consideró como hiperglucemia las cifras de glucosa basal superiores a 120 mg/dl, hipercolesterolemia las superiores a 249 mg/dl, hipertensión arterial sistólica las superiores a 139 mmHg y presencia de obesidad cuando el índice de masa corporal era superior a 30 kg/m². Se efectuaron nuevos exámenes de seguimiento incluyendo la determinación de los principales factores de riesgo cardiovascular y el último examen se efectuó en 1995-1996 a los 28 años del inicio del período de observación.

Registro de nuevos casos

Los nuevos casos de CC y de AVC se obtuvieron de las declaraciones de los participantes en los exámenes

sucesivos y de información que se realizó de todas las bajas en la empresa superiores a tres semanas, así como de los informes de los hospitales y de los médicos que atendieron a los enfermos. La información sobre mortalidad se obtuvo a partir de informes de los hospitales y certificados de defunción del registro civil y de la compañía aseguradora. Cuando se creyó conveniente se amplió la información con la aportada por los familiares. La calificación diagnóstica final se realizó por coincidencia de la opinión de dos investigadores del estudio que examinaron los datos por separado. En caso de discrepancia se consultaba a un investigador independiente.

Metodos estadísticos

Se realizó un análisis descriptivo de los datos recogidos durante 28 años, globalmente y por separado para cada examen. Se calcularon las tasas de incidencia y de mortalidad por AVC durante los 28 años de seguimiento. Como denominador se utilizó el tiempo de riesgo de desarrollar AVC para cada uno de los participantes en el estudio. La tasa de ataques de AVC se refiere a todos los AVC, tanto primeros ataques como a las recurrencias. La tasa de incidencia de AVC es la tasa de primeros eventos. La mortalidad por AVC se define como el número de casos mortales por año y por 100.000 personas. El análisis de los datos de seguimiento se realizó mediante análisis bivariados y de regresión múltiple. En los estudios bivariados, las variables se estratificaron por tres grupos de edad (< 39, 40-49 y > 50 años). Se realizaron análisis de regresión (logística y de Cox) para estudiar los factores de riesgo independientemente asociados con AVC y la relación de esos factores con el momento de la aparición del AVC.

RESULTADOS

Tasas de incidencia y mortalidad por accidente vascular cerebral

La tasa anual media de AVC durante 28 años se expone en la tabla 1. En total se registraron 72 ataques de AVC; de ellos, 50 fueron primeros ataques, durante un tiempo de observación de 27.222 personas-año. La tasa de ataques de AVC fue de 264 por 100.000 personas-año de seguimiento. La tasa de incidencia de primeros eventos fue de 183 por 100.000 personas-año. Por edad, después de los 60 años, hubo 46 ataques, que representan el 64% del total. Antes de los 60 años aparecieron 26 casos (36%).

Se produjeron 24 casos mortales. La tasa de mortalidad por AVC (tabla 2) fue de 88 por 100.000 personas-año. El 91,6% de los casos mortales (n = 22) aparecieron en individuos de más de 60 años. Sólo 2 casos mortales tenían menos de 60 años. En 16 se trataba del

TABLA 1. Tasas de «ataque» y de incidencia de accidente vascular cerebral en 28 años de seguimiento del estudio de Manresa

TAAVC: 264 × 100.000 PAO TIAVC: 183 × 100.000 PAO		
Edad (años)	Número	Porcentaje
< 60	26	36
> 60	46	64
Total	72	100

TAAVC: tasa de ataque de accidente vascular cerebral = primeros episodios y recurrencias; TIAVC: tasa de incidencia de accidente vascular cerebral = primeros episodios; PAO: personas-años de observación.

TABLA 2. Tasas de mortalidad por accidente vascular cerebral en 28 años de seguimiento. Estudio de Manresa

	(N = 24)	TM = 88 × 100.000 PAO
Edad (años)	N	(%)
< 60	2	8,3
> 60	22	91,6
Primer episodio	16	66,6
Segundo episodio	6	25
Tercer episodio	2	8,3

PAO: personas-año observación; TM: tasa de mortalidad.

primer ataque, en 6 era la primera recidiva y en 2 la segunda. En los individuos de menos de 60 años aparecieron el doble de recidivas respecto a los de más de 60 años y el triple respecto a los de más de 65 años (tabla 2).

Asociación de incidencia de accidente vascular cerebral con los factores de riesgo

La relación entre los factores de riesgo cardiovascular detectados en alguno de los exámenes y la aparición de nuevos casos de AVC se investigó con un análisis bi y multivariado. En el análisis bivariado se halló una significativa asociación de AVC con la presencia de fibrilación auricular en el ECG, obesidad, hiperglucemia, hipercolesterolemia, hipertensión arterial sistólica y tabaquismo (tabla 3). En un análisis multivariado, se halló una asociación significativa de AVC con la edad, presencia de hipertensión arterial y obesidad (tabla 4). Todas estas asociaciones son directas, excepto con la obesidad.

Durante el tiempo de seguimiento, se registró arritmia completa por fibrilación auricular (ACxFA) en algún trazado electrocardiográfico en 17 individuos. La fibrilación auricular fue mucho más frecuente en los casos de AVC que en los que no sufrieron ningún accidente cerebrovascular (el 7,14% frente al 1,2%). El

TABLA 3. Análisis de regresión bivariado: factores de riesgo y aparición de accidente vascular cerebral en 28 años de seguimiento del estudio de Manresa

FR	χ^2	Significación
Presencia de FA	7,62	0,005
IMC \geq 30	4,03	0,044
Glucemia \geq 120 mg/dl	18,75	0,00002
Colesterol \geq 250 mg/dl	7,23	0,007
HTAS \geq 140	3,97	0,046
Consumo de cigarrillos	5,59	0,018

FR: factor de riesgo; FA: fibrilación auricular; IMC: índice de masa corporal; HTAS: hipertensión arterial sistólica.

TABLA 4. Análisis de regresión múltiple (modelo de Cox). Coeficientes, error estándar y significación del análisis de regresión múltiple (modelo de Cox)

Variables incluidas	β	DE	Significación	R
IMC	-0,3506	0,1579	0,0264	-0,0550
Edad inicial	0,0562	0,0151	0,0002	0,1106
Presión arterial sistólica	0,0131	0,0064	0,0403	0,0477

IMC: índice de masa corporal.

riesgo relativo para sufrir un episodio de AVC dado por la ACxFA en nuestro estudio es significativamente alto: 5,7.

DISCUSIÓN

El estudio de Manresa es el primer estudio prospectivo sobre enfermedades cardiovasculares realizado en España. Además de los datos de la CC, ofrece información de la mortalidad e incidencia de AVC en una población de varones seguidos durante casi tres décadas.

Pese a que se trata de un estudio de seguimiento de una cohorte seleccionada por la condición laboral, la edad y el sexo de los participantes, creemos que los datos obtenidos sobre incidencia y mortalidad por AVC se ajustan más a la realidad que los obtenidos exclusivamente por registro de ingresos y altas hospitalarias, cuya cobertura es insuficiente, o del registro de muertes por AVC de las estadísticas vitales oficiales, que excluyen los casos no fatales.

El estudio de Manresa constituye un punto de referencia para la información que pueda obtenerse en el futuro del análisis de las estadísticas de morbilidad y de otros posibles tipos de estudios. Las facilidades para la confirmación de la lesión cerebral y del tipo etiológico de lesión que ofrecen las técnicas de escáner y de resonancia magnética que se han ido introduciendo de forma rutinaria en la actividad asistencial fa-

cilitarán en un futuro inmediato la objetividad del diagnóstico de la existencia y del tipo de AVC, con lo que se incrementará la objetividad de los estudios epidemiológicos.

Las tasas de ataques de AVC en nuestro estudio se hallan en el rango medio de las observadas en el Proyecto MONICA de la OMS¹⁵ de registro de AVC en población de diversos países y parecen similares a las halladas para las poblaciones de Europa Central y Meridional de los centros MONICA, si bien en la comparación hay que tener en cuenta que los datos del MONICA corresponden a población de edad inicial entre 35 y 64 años seguidos sólo durante 10 años, mientras que nuestra población de edad inicial entre 30 y 59 años y la mitad en la primera de estas décadas ha sido seguida durante 28 años. La tasa de mortalidad por AVC en el estudio de Manresa ha sido 88 por 100.000 persona-años de observación. De los 24 casos mortales, en 16 era el primer episodio de la enfermedad cerebrovascular, en 6 el segundo y en 2, el tercer episodio.

Los datos disponibles sugieren el descenso de la mortalidad cerebrovascular en las últimas décadas en España^{1,2,16}, de modo similar a lo observado en otros países. Al igual de lo sucedido con la CC, es difícil evaluar qué parte del descenso corresponde a disminución en la frecuencia de nuevos ataques y qué parte a aumento de la supervivencia por la actuación terapéutica, aunque en el caso de los AVC, probablemente parece predominar el descenso en la frecuencia de nuevos ataques. Gran parte de este descenso en la frecuencia se atribuye a la mejora del control comunitario de la hipertensión arterial, aunque en la mayoría de los países el descenso empezó antes y hay que pensar en otros factores¹⁷. El cambio de las tasas de ataques de AVC se relaciona también con los cambios de los factores de riesgo cardiovascular. Por este motivo, es importante determinar en cada población cuáles son los factores relacionados con los nuevos casos. En nuestro estudio, igual que en la mayoría de estudios prospectivos sobre AVC, la edad es un factor independiente y estrechamente relacionado con el riesgo de AVC^{18,19}. En el estudio de Rochester, Minnesota²⁰, se halló, después de 40 años de seguimiento, una significativa asociación entre hipertensión arterial, diabetes mellitus, cardiopatía isquémica previa y crisis de isquemia cerebral transitoria, con la aparición de nuevos casos de AVC. Una observación interesante fue el hallazgo de una asociación, asimismo consistente e independiente, aunque no significativa, con la presencia de fibrilación auricular en el ECG basal. Algunos investigadores²¹ han hallado que el consumo de alcohol y de tabaco se asocia con el riesgo de AVC en las culturas occidentales, pero no en la japonesa. En nuestro estudio hemos podido demostrar que el consumo de cigarrillos, la hipercolesterolemia, la hiperglucemia, el sobrepeso, la presencia de fibrilación auricular en el

ECG y la hipertensión arterial estaban significativamente asociados con la incidencia y mortalidad por AVC. En un análisis multivariado, ajustando por el resto de factores mencionados, sólo la edad, la hipertensión arterial sistólica y el sobrepeso se hallaron relacionados, así como la obesidad, aunque ésta sólo en el grupo de edad inicial más joven.

La prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares se basa en la modificación de los factores de riesgo poblacional. En el estudio de Manresa hemos encontrado, después de 28 años de seguimiento, que los factores relacionados estrechamente con la CC eran la concentración de colesterol plasmático, la glucemia, la presión arterial sistólica y el consumo de cigarrillos. En el análisis multivariado con el modelo de Cox, sólo la edad y la hipertensión arterial sistólica comparten el papel de predictores de riesgo de AVC y de CC conjuntamente. Así pues, como se demuestra en otros estudios²², el mayor rendimiento en la prevención cardiovascular lo proporcionará el control poblacional de la hipertensión arterial. Por otra parte, los factores relacionados con la hipertensión, como el consumo excesivo de alcohol²³, la obesidad y la inactividad física, serán objetivos prioritarios de la intervención²⁴.

La ACxFA es un factor relacionado con la mayor incidencia de AVC en numerosos estudios de seguimiento²⁵⁻²⁷. Asimismo, en el estudio de Framingham se ha demostrado la mayor gravedad y mortalidad en pacientes que han sufrido un AVC y se hallaban en ACxFA crónica²⁸. Por ello, se recomienda la prevención del AVC en individuos con una arritmia supraventricular crónica, particularmente la ACxFA, con antiplaquetarios en casos seleccionados²⁹ o con antivitaminas K³⁰. De todas formas, las indicaciones para establecer un tratamiento anticoagulante con dicumarínicos en la fibrilación auricular en pacientes sin cardiopatía reumática no están del todo aceptadas y existen dudas sobre el beneficio proporcionado si se tiene en cuenta el riesgo de provocar hemorragia en cierto tipo de pacientes³¹.

En nuestro estudio, el riesgo relativo de AVC en individuos con ACxFA es de 5,7. Así pues, en nuestro medio y en varones en la edad media de la vida, estaría justificado proponer medidas preventivas con tratamiento anticoagulante en casos de ACxFA crónica atendida la frecuencia de este tipo de arritmia y los problemas que presenta³². Sin embargo, son necesarios estudios más amplios en población general para poder establecer estos criterios. En estudios previos, se sabe que la edad avanzada (> 70 años), sexo femenino con hipertensión arterial, diabetes, AVC previo y fallo ventricular izquierdo o infarto de miocardio reciente producen un importante aumento del riesgo de AVC³³. En estos casos la indicación del tratamiento anticoagulante en presencia de fibrilación auricular parece razonable.

BIBLIOGRAFÍA

- López AD. WHO dies of what? A comparative analysis of mortality conditions in developed countries around 1987. *World Health Stat Q* 1990; 43: 105-114.
- Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, Rodríguez Artalejo F, Del Rey Calero J. Mortalidad cardiovascular en España y sus comunidades autónomas (1975-1992). *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 321-327.
- Sans S, Kesteloot H, Kromhout D on behalf of the Task Force of the European Society of Cardiology on cardiovascular mortality and morbidity statistics in Europe. The burden of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18: 1.231-1.248.
- Barrado Lanzarote MJ, De Pedro Cuesta J, Almazán Isla J. Stroke mortality in Spain, 1901-1986. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 148-157.
- Uemura K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries. Since 1950. *Wld Hlth Statist Quart* 1988; 41: 155-178.
- Martin R, Oltra A, Moltó JM, Sola D, Insa R, Villagrasa F et al. Incidencia del accidente vascular cerebral en el área de Alcoy. *Rev Neurol (Barc)* 1989; 17: 231-234.
- Matías-Guiu J, Viñets C, Falip R, López-Arlandis J, Oltra A, Cagnet T et al. Descriptive epidemiology of transitory ischemic attack: a study in Muro d'Alcoi. *Rev Neurol* 1995; 23: 422-424.
- López Pousa S, Vilalta J, Llinas J. Incidence of cerebrovascular disease in Spain: a study in a rural area of Girona. *Rev Neurol* 1995; 23: 1.074-1.080.
- Bermejo F, Gabriel R, Morales JM et al. Stroke and TIA in old people in four districts of Madrid, Spain: data from a population based study. *Neuroepidemiology* 1993; 12: 121.
- Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Clavería LE. Incidence of transient attacks and minor ischemic strokes in Segovia, Spain. *Stroke* 1996; 27: 667-671.
- Sempere AP, Duarte J, Cabezas C, Clavería LE. Etiopathogenesis of transient ischaemic strokes: a community based study in Segovia, Spain. *Stroke* 1998; 29: 40-45.
- Tomás Abadal L, Balaguer Vintró I, Bernadas Bernat E. Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 1976; 29: 127-135.
- Tomás Abadal L, Varas Lorenzo C, Bernadas Bernat E, Balaguer Vintró I. Coronary risk factors and a 20-year incidence of coronary heart disease and mortality in a mediterranean industrial population. The Manresa Study, Spain. *Eur Heart J* 1994; 15: 1.028-1.036.
- Ad Hoc Committee. A classification and outline of cerebrovascular disease. *Stroke* 1975; 6: 565-616.
- WHO MONICA Project (Therwaldsen P, Kuulasmaa K, Rajakangas AM, Rastentye D, Sarti C, Wilhelmsen L). Stroke trends in the WHO MONICA Project. *Stroke* 1997; 28: 500-506.
- Thom TJ, Epstein FH. Heart disease, cancer and stroke mortality trends and their interrelations. An international perspective. *Circulation* 1994; 90: 574-582.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1992; 22: 312-318.
- Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992; 339: 342-344.
- Broderick JP. Stroke trends in Rochester, Minnesota during 1945 to 1984. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 476-479.
- Wishnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM, Sicks JD, Frye RL. A population-based model of risk factors for ischaemic stroke: Rochester, Minnesota. *Neurology* 1996; 47: 1.420-1.428.
- Harmsen P, Rosengren A, Taipogianni A, Wilhelmsen L. Risk factors for stroke in middle-aged men in Goteborg, Sweden. *Stroke* 1990; 21: 223-229.
- Collins R, Peto R, McMahon S. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 2. Short term reduction in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiologic context. *Lancet* 1990; 335: 827-838.

23. Stamler J, Caggiula AW, Grandits GA. Relation of body mass and alcohol, nutrient fiber and caffeine intakes to blood pressure in the special intervention and usual care groups in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Clin Nutr* 1997; 65 (Supl): 338-365.
24. The Trials of Hypertension Prevention Collaborative Research Group. The effects of nonpharmacologic interventions on blood pressure of persons with high normal levels. Results of the trials of hypertension prevention, phase 1. *JAMA* 1992; 267: 1.213-1.220.
25. Giardina EG. Atrial fibrillation and stroke: elucidating a newly discovered risk factor. *Am J Cardiol* 1997; 80, 4C: 11D-18D.
26. Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE, Kannel WB. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and the risk of stroke: The Framingham Study. *Neurology* 1978; 28: 973-977.
27. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1.561-1.564.
28. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ et al. Stroke severity in atrial fibrillation. *Stroke* 1996; 27: 1.760-1.764.
29. The SPAF III Writing Committee for the stroke prevention in atrial fibrillation investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment with aspirin. Stroke prevention in atrial fibrillation. III Study. *JAMA* 1998; 279: 1.273-1.277.
30. Howard PA, Duncan PW. Primary stroke prevention in nonvalvular atrial fibrillation: Implementing the clinical trial findings. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1.187-1.196.
31. Monette J, Gurwitz JR, Rochon PA, Avron J. Physicians attitudes concerning warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: results of a survey of long-term care practitioners *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1.060-1.065.
32. Gómez Agüera A, Llamas Lázaro C, Pinar Bermúdez E, Pascual Figal D, López Fornás F, Cortés Sánchez R et al. Estudio retrospectivo de la fibrilación auricular de reciente comienzo en un servicio de urgencias hospitalarias: frecuencia, presentación clínica y factores predictivos de conversión precoz a ritmo sinusal. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 884-889.
33. Kaarisalo MM, Rahia P, Marttila RJ, Lehtonen A, Salomaa V, Sarti C et al. Atrial fibrillation in older stroke patients: association with recurrence and mortality after first ischaemic stroke. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45: 1.297-1.301.