

Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana (ISCM-H)

Facultad de Ciencias Médicas Carlos J. Finlay

FACTORES PREDICTORES DE RECURRENCIA ICTAL. ESTUDIO COMUNITARIO

Predictive Factors of ictal recurrency . Communitary study

*MSc. Dr. Héctor Andrés Morales González. Avenida 23 entre 308 y 310 edificio 41 apto. 26 Reparto Barbosa. Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2723868
hector.morales@infomed.sld.cu, hmorales@neuro.ciren.cu

**DrC. Miguel Angel Blanco Aspiazu. Ave. 26 núm. 3714. Playa. Ciudad de La Habana. Teléfono: 2095549. aspiazu@infomed.sld.cu

*** Dr. Ernesto Jesús Morales Morales. Calle 3 núm. 1809 entre 18 y 20. Teléfono:681520. ejmmoral@infomed.sld.cu

* Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Auxiliar.

** Especialista Segundo Grado en Medicina Interna. Profesor Titular.

***Especialista Segundo Grado en Medicina General Integral. Especialista Primer Grado en Endocrinología. Asistente.

RESUMEN:

La recurrencia del ictus es causa directa de morbimortalidad, discapacidad, minusvalía e institucionalización prolongada entre los sobrevivientes a un primer evento ictal. Estimar que factores de riesgo presentan mayor valor para los eventos recurrentes, permite establecer medidas de prevención secundaria y terciaria, más individualizadas y eficientes. Se realizó un estudio poblacional analítico y prospectivo en pacientes sobrevivientes a un primer evento ictal isquémico pertenecientes al área de salud del policlínico Cristóbal Labra en el período comprendido entre enero del 2004 y enero del 2006. Se logró un seguimiento efectivo en 289 pacientes por 24 meses. Predominó el sexo masculino con 161 casos.

El grupo etáreo más afectado fue el de 65 a 79 años. Se registró un total de 39 casos de ictus recurrentes para una incidencia acumulada de 0.13. Los factores de riesgo que mostraron mayor valor para el ictus recurrente fueron el hábito de fumar (OR: 1.03, IC 95% 0.60-1.78, p:0.05) hipertensión arterial (OR: 2.94, IC95% 1.00-8.67, p:0,00), cardiopatía isquémica (OR:1.95, IC95%:0.76-3.02, p:0.03), la hiperlipoproteinemia (OR:2.28, IC95%-1.46-3.55, p:0.00), ATI previo, *Diabetes Mellitus* y la enfermedad arterial peri-férica. Las formas clínicas más relacionadas con el daño de grandes y medianas arterias prevalecieron en 66% de los ictus recurrentes; igualmente se evidenció la aterotrombosis como el mecanismo etiopatogénico más

prevalente de los ictus recurrentes. Se registró mayor porcentaje de recurrencias en las etapas tempranas del seguimiento y tendencia a la recurrencia en aquellos pacientes clasificados como ligeros y moderados en el índice de Katz.

Palabras clave: Recurrencia ictal, factores pronósticos.

ABSTRACT

Stroke recurrence is a direct cause of morbidity, mortality and disability and lingering institutionalization among the survivors to a first event stroke. To estimate that factors of risk present bigger value for the recurrent events allows to establish secondary and tertiary, more individualized and efficient measures of prevention. We carried out a populational analytic and prospective study in surviving patients to a first event ischemic stroke belonging to the area of health of the policlínico "Cristóbal it Works" in the period understood between January of the 2004 and January of the 2006. An effective pursuit was achieved in 289 patients for 24 months. The masculine sex prevailed with 161 cases.

The group more affected went from 65 to 79 years. They registered a total of 39 cases of recurrent ictus for an accumulated incidence of 0.13. The factors of risk that showed bigger value for the recurrent ictus were the habit of smoking (OR: 1.03, IC 95% 0.60-1.78, p: 0.05) the arterial hypertension (OR: 2.94, IC95% 1.00-8.67, p: 0.00), the ischemic (OR: 1.95, IC95%: 0.76-3.02, p: 0.03) cardiopatía the hiperlipoproteinemia (OR: 2.28, IC95% 1.46-3.55, p: 0.00), previous ATI, Diabetes Mellitus and the arterial outlying illness. The clinical forms more related with the damage of big and medium arteries they prevailed in 66% of the recurrent ictus, equally it was evidenced the aterotrombosis like the mechanism etiopatogénico more prevalente of the recurrent ictus. The registered bigger recurrences percent in the early stages of the pursuit and tendency to the recurrencia in those patients classified as slight and moderated in the index of Katz.

Key Words : Stroke recurrence, prognostics factors.

INTRODUCCION

La importancia del ictus como problema sociosanitario de interés mundial no descansa exclusivamente en sus altas cifras de morbimortalidad anual, invalidez y discapacidad secundarias a un primer evento. La cantidad de años potencialmente perdidos y el costo de la enfermedad que sobrepasa según algunos estimados los 62.7 billones de dólares por año^{1,2} representan, la otra parte de este iceberg.

Sólo en los Estados Unidos se reportan cada año un total de 700 000 nuevos casos de ictus; de ellos 200 000 son eventos recurrentes. Entre 20 y 30% de los sobrevivientes a un primer evento cerebrovascular, experimentará un evento recurrente en los próximos cinco años,³ hecho que hace de la recurrencia ictal, también una causa directa de morbimortalidad, hospitalización prolongada y sobrecarga de los servicios de rehabilitación, factores todos que triplican el costo de la enfermedad.⁴

Del total de pacientes afectados por un primer evento, aproximadamente 50% sobrevive. De ellos, casi 70% egresa con algún grado de discapacidad e invalidez. Un reporte de la Asociación Norteamericana de Sobrevivientes al Ictus (siglas en inglés: NSA) publicó que cerca de 87% de presentan problemas motores, 54% problemas para la marcha, 52% problemas para la movilización de los miembros superiores y que 58% presentan niveles variables de espasticidad.⁵

Las formas isquémicas de la enfermedad cerebrovascular constituyen aproximadamente entre 80 y 85% del total, y aunque se conoce la correlación fisiopatológica entre factores de riesgo e ictus incidente en casi 75% de los casos, no ocurre lo mismo con los eventos recurrentes.

Al prevalecer los factores de riesgo que favorecieron en alguna medida el desarrollo del ictus, la probabilidad de sufrir un evento recurrente estará en correspondencia directa con la severidad y el control de algunos de los mismos; sin embargo, los estudios que abordan el tema muestran diferencias significativas entre el tipo y la severidad de aquellos factores que pueden tener un valor predictor para el evento recurrente.^{6,7}

Todo lo anterior hace del sobreviviente a un evento ictal un paciente de alto riesgo vascular, tanto por la posibilidad de presentar un segundo evento cerebrovascular recurrente más discapacitante o incluso letal, como por la alta incidencia de otras entidades vasculares cuyo curso suele ser letal.

La recurrencia del ictus es un tema escasamente abordado en nuestro medio, especialmente a través de estudios de tipo comunitario. El abordaje de este aspecto de la enfermedad permite entre otros aspectos, identificar dentro del grupo de pacientes sobrevivientes a un primer evento a aquellos con mayor riesgo de recurrir, favoreciendo así la implementación de medidas secundarias más específicas e individualizadas, las cuales, aunque más caras, han mostrado mayor eficacia a largo plazo.⁸

Por lo antes expuesto, se decidió realizar una investigación de base comunitaria cuyo objetivo general era describir la frecuencia de los eventos recurrentes en una cohorte cerrada y apreciar el valor de aquellos factores de riesgo más asociados a la misma.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio: De cohorte, prospectivo y base comunitaria en pacientes sobrevivientes a un primer evento ictal isquémico agudo pertenecientes al área de salud del policlínico Cristóbal Labra en el período comprendido entre enero del 2004 y enero del 2006.

Universo y Muestra

El universo estuvo constituido por 312 pacientes egresados de los distintos centros de atención secundaria con diagnóstico clínico de primer ictus isquémico. La muestra se seleccionó mediante la técnica de muestreo aleatorio simple a partir de los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión de la investigación, la cual quedó constituida finalmente por un total de 289 pacientes.

Criterios de Inclusión

- Paciente con diagnóstico clínico, con o sin confirmación tomográfica, de primer evento ictal de etiología isquémica.
- Paciente con factores de riesgo mesurables en la atención primaria de salud.
- Pacientes del área de salud perteneciente al PPU Cristóbal Labra, por ser un área bien definida geográficamente y con censo estable.

Criterios de Exclusión

- Pacientes con sospecha clínica y/o confirmación tomográfica de ictus hemorrágico.
- Imposibilidad de reconsulta según programación.

Criterios de Salida

- Muerte por causa no cerebral o cardíaca durante el tiempo comprendido entre la inclusión en el estudio y el final de la investigación.

Análisis y procesamiento estadístico de los datos

Se creó una base de datos en el *software* SPSS en su versión 11.5 donde se vertieron y analizaron los datos provenientes de la encuesta creada a los efectos de la investigación.

El análisis estadístico estuvo encaminado a describir la frecuencia de aparición de eventos recurrentes y apreciar el valor de riesgo para la recurrencia de los factores de riesgo aterogénico a través del cálculo de riesgo atribuible y *Odds Ratio* con intervalos de confianza (IC) para 95%. Las diferencias entre las variables fueron consideradas significativas cuando la *p* alcanzó valores <0,05.

RESULTADOS

De los 289 pacientes incluidos en la investigación y seguidos durante 24 meses, más de 60% eran mayores de 65 años y el grupo etáreo de 65 a 79 años fue el más afectado con 78 casos. Predominó el sexo masculino con 161 casos para 55.5%. Se registraron 39 casos de episodios recurrentes ictales para 13.4% del total, lo que representa una incidencia acumulada de 0.13.

Los factores de riesgo aterogénico que mostraron mayor valor para el ictus recurrente en el análisis multivariado fueron el antecedente patológico familiar de infarto agudo del miocardio, el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la hiperlipoproteinemia, ATI previo, *Diabetes mellitus* y la enfermedad arterial periférica. Tabla 1.

Tabla 1. Valor de riesgo los factores aterogénicos para la recurrencia ictal

Factores de riesgo	Ictus inicial		Ictus recurrente		OR	IC 95%	P
	N=289	%	N=39	%			
APF de ictus	43	14.8	12	30.7	0.98	0.47-2.02	ns
APF de IMA	95	32.8	19	48.7	1.64	0.91-2.96	ns
APP de IMA	47	16.2	19	48.9	0.43	0.22-0.48	0.01
Habito de fumar	180	62.2	29	74.3	1.03	0.60-1.78	0.05
Hipertensión Arterial	256	88.5	35	89.7	2.94	1.00-8.67	0.00
Cardiopatía isquémica	152	52.5	25	64.1	1.95	0.76-3.02	0.03
Hiperlipoproteinemia	159	55.1	37	94.8	2.28	1.46-3.55	0.00
Soplo carotideo	124	42.9	23	58.9	1.06	0.63-1.81	ns
Consumo de bebidas alcohólicas	94	32.5	24	61.5	0.45	0.83-2.54	ns
Ataque isquémico transitorio previo.	106	36.6	5	89.7	1.32	1.06-1.64	0.00
<i>Diabetes mellitus</i>	116	40.1	31	79.5	0.45	0.26-0.76	0.00
Fibrilación Auricular	108	37.4	21	53.8	0.63	0.34-1.16	ns
Insuficiencia Cardíaca	52	17.9	17	43.5	0.97	0.56-1.67	ns
Obesidad central	79	27.3	18	46.1	1.17	0.63-2.16	ns
Enfermedad arterial	63	21.8	23	58.9	2.14	1.15-3.97	0.01

periférica							
------------	--	--	--	--	--	--	--

Fuente: Encuesta.

A pesar de que las formas clínicas más relacionadas fisiopatológicamente con lesión aterosclerótica de grandes y medianos vasos tuvieron mayor prevalencia en los ictus recurrentes, al analizar la distribución de la muestra según la clasificación de Bamford por síndromes neurovasculares, no se evidenciaron niveles de asociación significativos respecto a las formas recurrentes. Tabla 1.

Tabla 2. Valor de riesgo de los síndromes neurovasculares para la recurrencia

Síndromes neurovasculares	Ictus inicial		Ictus recurrente		Total
	n	%	n	%	
ITCA	60	24.0	10	25.6	70
IPCA	101	40.4	16	41.0	117
IL	67	26.8	8	20.5	75
ICP	22	8.8	5	12.8	27
Total	250	---	39	---	289

Fuente: Encuesta.

Siglas:

ITCA: Infarto Total de Circulación Anterior.

IPCA: Infarto Parcial de Circulación Anterior.

IL: Infarto Lacunar. I

CP: Infarto de Circulación Posterior.

Asimismo, se constató que las formas etiopatogénicas predominantes en ambos tipos de ictus (incidente y recurrente) evidenciaban mayor daño a nivel arterial y arteriolar, la aterotrombosis, por ejemplo, se reveló como mecanismo directo en más de 40 % de los casos incidentes y en 43.5% de los casos recurrentes.

De los 48 casos clasificados inicialmente como lacunares recurrieron 9 casos a forma de ictus mayores (ITCA, IPCA) y sólo en 6 casos se constató recurrencia a igual forma etiopatogénica. Este hecho puede estar en relación con una confluencia mayor de múltiples factores de riesgo aterogénicos *per capita* en este grupo de pacientes.

Tabla 3. Relación etiopatogénica entre ictus incidente y recurrente

Tipo patogénico	Ictus inicial		Ictus recurrente		Total
	n=250	%	n=39	%	
Aterotrombótico	103	41.2	17	43.5	120
Cardioembólico	93	37.2	14	35.8	107

Lacunar	48	19.2	6	15.3	54
Indeterminado	6	2.4	2	5.12	8

Fuente: Encuesta.

Tabla 4. Relación entre intervalo de recurrencia y subtipo clínico

Intervalo de recurrencia	Subtipos clínicos de ictus Isquémico				Total
	ITCA	IPCA	IL	ICP	
Durante el 1er mes y hasta 2 meses y 30 días	2	2	1	0	5
De 3 meses y hasta 5 meses y 30 días	1	4	3	0	8
De 6 meses a 11 meses y 30 días	4	4	1	1	10
De 12 meses a 17 meses y 30 días	1	3	2	2	8
De 18 meses a 23 meses y 30 días	2	2	1	2	8
Total	10	16	8	5	39

Fuente: Encuesta.

Sin embargo, al analizar el valor de riesgo de los diferentes niveles de discapacidad para la recurrencia se evidenció que aquellos casos clasificados como C, D y E en el índice de Katz, es decir, los pacientes con niveles de discapacidades entre ligera y moderada se asociaron a mayores índices de recurrencia, a diferencia de los pacientes con mayor discapacidad (F, G) que presentaron una incidencia de ictus recurrente muy baja o nula.

En los pacientes clasificados en los subítems A y B del índice de Katz, es decir, aquellos con independencia total y/o con afectación de una sola función se registraron un menor número de recurrencias respecto al resto de los otros subgrupos del mismo índice. No obstante en ningún análisis se evidenció correlación estadísticamente significativa.

Tabla 5. Valor de riesgo de la discapacidad para la recurrencia

	Discapacidad post ictus índice de Katz							Total
	A	B	C	D	E	F	G	
Ictus no recurrente	28	20	83	57	57	3	2	250
Ictus recurrente	4	6	9	11	7	2	0	39
Total	32	26	92	68	64	5	2	289

Fuente: Encuesta.

Símbolos

A. Independiente en alimentación, continencia, movilidad, uso del retrete, vestirse y bañarse.

B. Independiente para todas las funciones anteriores excepto una.

- C. Independiente para todas excepto bañarse y otra función adicional.
- D. Independiente para todas excepto bañarse, vestirse y otra función adicional.
- E. Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra Función adicional.
- F. Independiente para todas excepto bañarse, vestirse, uso del retrete y otra Función adicional.
- G. Dependiente en las seis funciones.
- H. Dependiente en al menos dos funciones, pero no clasificable como C, D, E o F.

DISCUSION Y ANALISIS

La recurrencia de la enfermedad cerebrovascular es un hecho frecuente y causa directa del aumento de la morbimortalidad por ictus. El evento ictal recurrente incrementa el riesgo de discapacidad y es causa continua del aumento de las tasas de institucionalización prolongada en los sobrevivientes.^{4,9} Pese a su importancia como problema de salud la recurrencia del ictus ha sido insuficientemente abordada en nuestro medio.

La posibilidad de sufrir un segundo evento ictal, más invalidante que el inicial o hasta letal es un hecho que preocupa a pacientes y familiares, incluso más, que la posibilidad real de morir por cualquier otra causa en el período posterior a la etapa aguda.¹⁰

La cohorte en la que se logró un seguimiento efectivo durante 24 meses forma parte del proyecto comunitario de ictus que se lleva a cabo en el municipio La Lisa desde principios del 2004 y representan 92,6 % del total de casos estudiados en la consulta municipal de ictus. En los 2 años de seguimiento inicial, se registró un total de 12 fallecimientos, de ellos sólo en 25% se realizó la necropsia. En un caso, se constató la enfermedad cerebrovascular recurrente como causa directa de la muerte; en uno la cardiopatía isquémica aguda y en el caso restante fue una causa no relacionada con evento cardiovascular o cerebrovascular.

Las tasas de recurrencia reportadas tras un primer evento varían entre 3% y 22% en el primer año¹¹⁻¹³ y entre 10% hasta 53 % a los cinco años.^{5, 14} Dichas variaciones se atribuyen entre otros aspectos a las diferencias en los diseños metodológicos, a la variedad de las muestras estudiadas y al intervalo de tiempo evaluado.¹⁵

En este estudio, las tasas de recurrencia constatadas fueron cerca de 6% en el primer año y de 13.4% a los 2 años, datos que coinciden con las tasas obtenidas en algunos estudios internacionales de base comunitaria^{16, 17} y con los reportados en los estudios nacionales previos,^{18, 19} pese a ser estos últimos, investigaciones de base hospitalaria.

A diferencia de lo que ocurre con un primer evento ictal, cuyas tasas de incidencia continuarán incrementándose a medida que aumenta el envejecimiento poblacional²⁰ y en el cual la implementación de medidas de prevención primarias encaminadas a disminuir las tasas de morbimortalidad suelen ser menos efectivas, pese a ser más baratas,²¹ las tasas de los eventos recurrentes, han demostrado ser sin embargo, más susceptibles de modificación a través de tratamientos farmacológicos específicos y de medidas concretas de prevención secundarias y terciarias.²²

De lo anterior, se deriva la importancia de la identificación y cuantificación de los factores de riesgo asociados a los episodios recurrentes con el fin de planificar y establecer medidas de prevención más eficaces. En este estudio los factores que tuvieron valor de riesgo para la recurrencia fueron: hábito de fumar, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, hiperlipoproteinemia, ATI previo y la enfermedad arterial periférica.

En el paciente sobreviviente a un primer evento ictal persisten los factores de riesgo relacionados con la incidencia. No obstante, dichos factores difieren en cuanto a su valor predictivo para el evento recurrente, según lo reportado en diferentes estudios. Por ejemplo, en el estudio Framingham y el de Khaw y cols.^{21, 22} se evidenció que una historia previa de ictus en familiares de primer grado se relacionaba con una mayor incidencia de ictus; sin embargo, en otros dos estudios se encontró que los antecedentes familiares de ictus, también se asociaron a la recurrencia,^{23, 24} y los APF de IMA en uno de ellos.²⁴ Por otra parte en nuestro estudio la asociación entre estos factores y la recurrencia fue débil o sin significación estadística.

El hábito de fumar es el factor de riesgo modificable más importante para la cardiopatía isquémica, el ictus y la enfermedad arterial periférica. Ha sido identificado además, como el factor de riesgo principal para la aterosclerosis carotídea en hombres.²⁵ Pese a lo anterior su relación con la recurrencia ictal se ha logrado establecer en algunos estudios,^{14, 26, 27} pero no en otros.²⁸

La hipertensión arterial por su parte ha sido identificada como el factor de riesgo de mayor peso específico para el ictus trombótico y la hemorragia cerebral; se asocia además a la cardiopatía isquémica y otras enfermedades cardiovasculares.²⁹ Pese a la evidencia de asociación de este factor con la progresión del daño vascular a diferentes niveles, no todos los estudios han logrado relacionarlo a los eventos recurrentes cerebrovasculares^{27, 28}. Nuestro estudio sí logró evidenciar una asociación positiva entre los eventos recurrentes y la HTA (OR = 2.94, IC 95% 1.00-8.67, p = 0.00).

El paciente diabético tiene entre 2 y 4 veces más probabilidades de sufrir un ictus que los pacientes no diabéticos; sin embargo, en los pacientes en que coexiste la *Diabetes mellitus* y la hipertensión arterial el riesgo de enfermedades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica y el ictus se triplica.²⁹ Sin embargo, no existe evidencia actual que señale que el control estricto de la cifras de glicemia o de los valores de HbA1c normales disminuyan el riesgo de ictus incidente o los episodios recurrentes.³⁰ En este corte evaluativo de la presente investigación, la diabetes no mostró niveles de asociación positivas respecto a la recurrencia.

Otro factor controversial en relación con la recurrencia del ictus son los niveles sanguíneos de lipoproteínas. Aunque hay evidencia que relaciona a los niveles bajos de colesterol (HDL) con enfermedad coronaria, la asociación con el ictus es menos clara, y aunque algunos estudios han demostrado asociación entre valores séricos de colesterol e ictus isquémico,³¹ la relación no ha sido consistente, posiblemente porque diferentes riesgos se asocian con distintos subtipos de lipoproteínas.³² Nuestro estudio evidenció niveles significativos de asociación entre los niveles de colesterol total con la recurrencia ictal en todas las etapas evaluadas. (OR = 2.28, IC 95% 1.46-3.55, p = 0.00).

Pese a que en este estudio, 58.9% de la muestra recurrió con un segundo evento ictal en los primeros 6 meses, y se constató una mayor asociación entre la recurrencia y niveles de discapacidades entre ligeras y moderadas, no se evidenció correlación estadísticamente significativa.

Algunos estudios plantean que los ictus relacionados etiopatogénicamente con daño de vasos de mediano y gran calibre tienen mayor tendencia a recurrir en etapas tempranas respecto a las tardías,³³ este hecho se pudo constatar, al menos parcialmente, en esta investigación.

Asimismo, se plantea que en aquellos sobrevivientes a un primer evento ictal con mayores secuelas neurológicas suelen ser menores las tasas de eventos recurrentes. Los datos expuestos en esta investigación no permiten afirmar completamente tal aseveración.

CONCLUSIONES

En los eventos recurrentes se mantienen las características demográficas y de los primeros eventos ictales. Los factores de riesgo de recurrencia demostrados en esta serie fueron el hábito de fumar, la hipertensión arterial, la cardiopatía isquémica, la hiperlipoproteinemia, ATI

previo, Diabetes mellitus y la enfermedad arterial periférica. También las evidencias de daño de grandes y medianas arterias y el mecanismo aterotrombótico. La recurrencia es más frecuente en etapas tempranas del seguimiento y en aquellos pacientes clasificados como ligeros y moderados en el índice de Katz.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Mackay J, Mensah G. The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva, Switzerland: World Health Organization (2004). [Citado mayo 2008] Disponible en: <http://www.who.int/cardiovascular diseases/resources/atlas/en/>
2. [Ghatnekar O](#), [Persson U](#), [Glader EL](#), [Terént A](#). Cost of stroke in Sweden: an incidence estimate. *Int J Technol Assess Health Care*. 2004;20(3):375-80.
3. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG. Five –year survival after first ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2000;31:2080-2086.
4. [Mackintosh SF](#), [Hill KD](#), [Dodd KJ](#), [Goldie PA](#), [Culham EG](#). Balance score and a history of falls in hospital predict recurrent falls in the 6 months following stroke rehabilitation. [Arch Phys Med Rehabil](#). 2006 ;(12):1583-9.
5. Jones VN. The Forgotten Survivor. (Electronic version). *Stroke Smart* (2006).[Citado mayo 2008] Disponible en:http://www.stroke.org/site/PageServer?pagename=SS_MAG_so2006_feature_forgot.
6. De Jong G; van Raak L, Kessels F, Lodder J. Stroke subtype and mortality. a follow-up study in 998 patients with a first cerebral infarct. *J Clin Epidemiol* . 2003; 56:262-268.
7. Eriksson, SE; Olsson, JE. Survival and recurrent strokes in patients with different subtypes of stroke: a fourteen-year follow-up study. *Cerebrovasc Dis*. 2001; 12:171-180.
8. Laloushek W, Lang W, Mullner M. Current strategies of secondary prevention after a cerebrovascular event. *Stroke*. 2001;32:2860-2866.
9. Donnan GA, Davis SM, Hill MD, Gladstone DJ. Patients with transient ischemic attack or minor stroke should be admitted to hospital. *Stroke*. 2006;37: 1137–1138.
10. Townend E, Tinson D, Kwan J, Sharpe M. Fear of recurrence and beliefs about preventing recurrence in persons who have suffered a stroke. [J Psychosom Res](#). 2006;61(6):747-55.
11. [Sprigg N](#), [Gray LJ](#), [Bath PM](#), [Lindenstrom E](#), [Boysen G](#), [De Deyn PP](#) et al . Stroke severity, early recovery and outcome are each related with clinical classification of stroke: data from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial (TAIST). [J Neurol Sci](#). 2007;(1-2):54-9.
12. Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PAG, Bamford J, Warlow CP, Rothwell PM. Very early risk of stroke after a transient ischemic attack. *Stroke*. 2003;34: 138-140.
13. Appelros P, Nydevik I, Vittanen M. Poor outcome after first ever stroke within the first year. *Stroke*. 2003;34:122-126.
14. 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;25:333-7.
15. Coull AJ, Rothwell PM. Underestimation of the early risk of recurrent stroke: evidence of the need for a standard definition. *Stroke*. 2004;35: 1925-1929.

16. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62: 569–573.
17. Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, Khoury J, Kissela B, Woo D, Schneider A, Alwell K, Jauch E, Miller R, Moomaw C, Shukla R, Broderick JP. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study. *Stroke*. 2005;36:720–723.
18. Pérez Nellar J, Beguería Santos R. Recurrencias del infarto cerebral. *Rev Cubana Med*. 1996;35(1)
19. Mesa Cabrera M, Fábrega Valdés, Blanco Aspiazú MA y Cols. Recurrencia del ictus y su relación con algunos factores de riesgo. *Rev Cubana Med Milit*. 2006;35 (1).
20. [Mathers CD](#) , [Loncar D](#) . Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. [PLoS Med](#). 2006;11:442-512.
21. Goldstein LB, Adams R, Becker K, Furberg CD, Gorelick FB, Hademenos G. et al . Primary prevention of ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001;32 280-99.
22. Leys |D, Kwicinski H, Bogousslavsky J. et al. Prevention. European Stroke Initiative. *Cerebrovasc*. 2004;2:15–29.
23. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke*. 1991;22:312-8.
24. Khaw K, Barrett Connor EB. Family history of stroke as an independent predictor of ischemic heart disease in men and stroke in women. *Am J Epidemiol*. 1986;(123): 59-66.
25. Rulan S, Richarson D, Hung E, Brorson J.R. et al . Predictors of recurrent stroke in African Americans. *Neurology* . 2006;67: 567-571.
26. Kiely DK, Wolf PA, Cupples LA, Beiser AS, Myers RH. Familial aggregation of stroke: the Framingham study. *Stroke*. 1993, 24: 1366-71.
27. Paciaroni M, Caso V, Venti M, Milia P, Kappelle LJ, Silvestrelli G. et al. Outcome in patients with stroke associated with internal carotid artery occlusion. *Cerebrovasc Dis*. 2005;20:108-13.
28. Vickrey BG, Rector TS, Wickstrom SL. et al. Occurrence of secondary ischemic events among persons whit atherosclerotic disease. *Stroke*. 2002;33:901-906.
29. [Lai SL](#) , [Weng HH](#) , [Lee M](#) , [Hsiao MC](#) , [Lin LJ](#) , [Huang WY](#) . Risk factors and subtype analysis of acute ischemic stroke. *Eur Neurol*. 2008;60 (5):230-236.
30. Hypertension in diabetes study (HSD): II. Increased risk of cardiovascular complications in hypertensive type 2 diabetics' patients. *J Hypertensive*. 1993;(11):319-325.
31. [Bang OY](#) , [Saver JL](#) , [Liebeskind DS](#) , [Pineda S](#) , [Ovbiagele B](#) . Association of serum lipids indices with large artery atherosclerotic stroke. *Neurolog*. 2008;(11):841-7.
32. [Laloux P](#) , [Galanti L](#) , [Jamart J](#) . Lipids in ischemic stroke subtypes. *Acta Neurol Belg*. 2004;(1):9-13.
33. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Anderson C. Ten year risk of first recurrence stroke after a first ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2004,35:731-735.