

## APLICACIONES DE DABIGATRÁN EN NEUROLOGÍA

### Ictus cardioembólico: epidemiología

J. Díaz Guzmán

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

#### PALABRAS CLAVE

Ictus isquémico;  
Epidemiología;  
Fibrilación auricular;  
Cerebrovascular;  
Cardioembólico;  
Revisión

#### Resumen

Aproximadamente, 1 de cada 4 ictus isquémicos es de origen cardioembólico. La fibrilación auricular no valvular representa el 50% de estos casos, seguida del infarto de miocardio, los trombos intraventriculares, las valvulopatías y una miscelánea de cardiopatías. La incidencia de cardiopatía embólica en la población podría estar en torno a 30 casos por 100.000 habitantes-año, y su prevalencia entre 5-10 casos por 1.000 personas de 65 o más años de edad. La mortalidad intrahospitalaria es elevada, y a los 5 años tan sólo 1 de cada 5 pacientes ha sobrevivido. La tasa de recurrencia de este tipo de ictus es aproximadamente del 12% a los 3 meses, más elevada que la de los ictus no cardioembólicos. La gravedad y discapacidad resultantes del ictus cardioembólico son importantes, mayores que las del no cardioembólico. La edad, los antecedentes de ictus o ataque isquémico transitorio previo, la hipertensión arterial, la diabetes y la insuficiencia cardíaca actúan en los ictus con fibrilación auricular como factores de riesgo añadido para futuras embolias, pudiendo alcanzar tasas de embolia de hasta más del 20% al año, por lo que su prevención y tratamiento son de suma importancia.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Ischemic-stroke;  
Epidemiology;  
Atrial fibrillation;  
Cerebrovascular;  
Cardioembolic;  
Review

#### Cardioembolic stroke: epidemiology

#### Abstract

Approximately one in four ischemic strokes is of cardioembolic origin. Non-valvular atrial fibrillation accounts for 50% of these cases, followed by myocardial infarction, intraventricular thrombus, valvular heart disease and a miscellany of causes. The incidence of embolic heart disease in the population could be about 30 cases per 100,000 inhabitants per year, and its prevalence between 5 and 10 cases per 1,000 persons aged 65 years or older. Hospital mortality is high, and 5-year survival is only one out of every five patients. The recurrence rate of this type of stroke is about 12% at 3 months, higher than that of non-cardioembolic stroke. The severity of cardioembolic strokes and the

resulting disability are greater than with non-cardioembolic stroke. Age, a history of stroke or transient ischemic attack, hypertension, diabetes and heart failure play a role in stroke with atrial fibrillation as additional risk factors for future embolisms. Stroke rates can reach over 20% per year and therefore the prevention and treatment of these events are of paramount importance.

© 2011 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

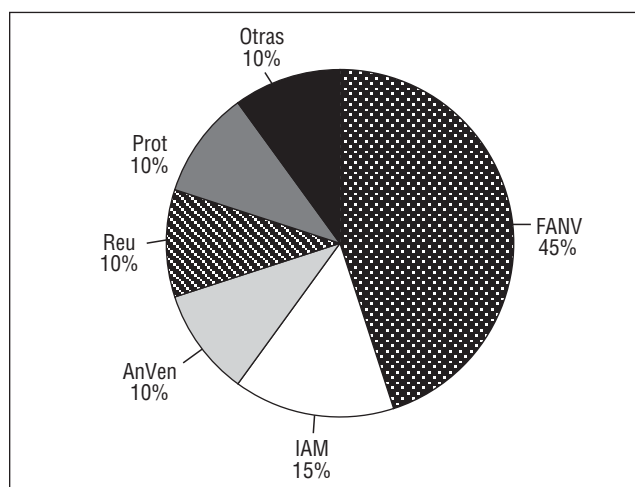
Tanto el ictus como las cardiopatías suponen uno de los principales problemas de salud pública de la población, y se encuentran en los primeros puestos de las causas mundiales de mortalidad<sup>1</sup>. En nuestro país, las cardiopatías isquémicas son la primera causa de muerte en los varones y los ictus la primera causa de muerte entre las mujeres<sup>2</sup>.

Hasta los años sesenta del siglo pasado los estudios epidemiológicos que podían evaluar las cardiopatías embolígenas tenían escaso valor, por su naturaleza retrospectiva, basados casi siempre en series autópsicas y recogiendo mayoritariamente cardiopatías valvulares<sup>3,4</sup>. Así, por ejemplo, en una serie autópsica de casos de infartos cerebrales embólicos recogidos en el *National Hospital Queen Square* entre 1909 y 1964, tan sólo el 5-6% de los casos se pusieron en relación con fibrilación auricular no valvular (FANV)<sup>4,5</sup>. En 1949 se establece en el estado norteamericano de Massachusetts la cohorte Framingham, y tras 12 años de seguimiento, con unos criterios diagnósticos modernizados, se estimó que la frecuencia de cardiopatías embolígenas incidentes en la población se situaba en torno al 15%<sup>6</sup>. Dentro de este grupo de cardiopatías embolígenas, las arritmias no valvulares (FANV, *flutter* auricular, síndrome del seno enfermo) irán ganando protagonismo hasta fechas más recientes. Así, en el *NINDS Stroke Data Bank* suponen ya el 65% del total de infartos cerebrales por cardiopatías embolígenas de alto riesgo<sup>7</sup>. La importancia en la población de este tipo de infartos es grande, además de por su frecuencia, por su gravedad y secuelas, mayor que en otro tipo de ictus<sup>8,9</sup>.

En el presente artículo se revisarán datos relevantes de los estudios epidemiológicos que nos permitan un mejor conocimiento de esta patología.

## Enfermedades cardíacas que causan cardioembolia

En el año 1986 se publicó el primer documento fruto del trabajo del Grupo de Estudio Internacional de las Enfermedades Cardioembólicas Cerebrales<sup>10</sup>. Se estimó, recopilando diversos tipos de estudios (series hospitalarias, registros hospitalarios y poblacionales), que la cardioembolia más frecuente era la relacionada con la FANV, que explicaría el 45% de los casos; la cardiopatía isquémica y sus secuelas representaban el 25% de las cardioembolias, las valvulopatías reumáticas y las prótesis valvulares otro 20% y el resto, una miscelánea en la que se consideraban tanto patologías cardíacas poco frecuentes pero con alto poder embolígeno (p. ej., las endocar-

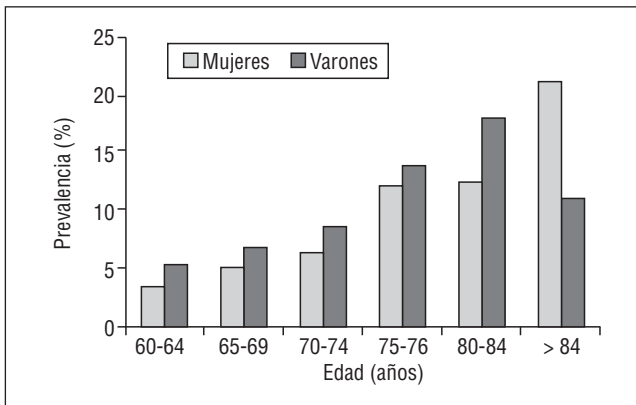


**Figura 1** Enfermedades cardíacas que producen cardioembolia. AnVen: aneurismas ventriculares; FANV: fibrilación auricular no valvular; IAM: infarto agudo de miocardio; Prot: prótesis valvulares; Reu: valvulopatías reumáticas. Otras: prolapso mitral; calcificación anillo mitral; endocarditis trombótica no bacteriana; estenosis aórtica calcificada; mixoma; foramen oval permeable-cardiopatías congénitas; miocardiopatía dilatada no isquémica; endocarditis bacteriana. Modificada de Cerebral Embolism Task Force, 1986.

ditis, los mixomas) como las entidades frecuentes, pero de dudoso potencial embolígeno (p. ej., el prolapso mitral, el foramen oval permeable) (fig. 1). Ciertamente, en series clínicas y registros de ictus posteriores a esta importante publicación no se han modificado sustancialmente estas patologías y estas cifras. La FANV, además de ser la cardiopatía embolígena más frecuente en la actualidad y la arritmia cardíaca más frecuente, tiene una prevalencia en la población general de cerca del 0,7% pero dicha prevalencia aumenta claramente con la edad, doblándose con cada década de la vida, alcanzando así al 5% de los mayores de 65 años y el 9% en los mayores de 80 años (fig. 2)<sup>11</sup>.

## Entre los ictus, ¿son frecuentes las cardiopatías embolígenas?

En una reciente serie de 100 autopsias consecutivas a pacientes fallecidos con infarto cerebral<sup>12</sup>, el 26% de los casos se debió a cardioembolia. Un buen número de registros de



**Figura 2** Prevalencia de la fibrilación auricular en personas de 60 o más años, por edad y género. Datos del estudio PREVIC-TUS<sup>1</sup>.

ictus, la mayoría de ámbito hospitalario<sup>13-22</sup>, coincide en estimar que aproximadamente 1 de cada 4 ictus isquémicos se debe a ictus cardioembólicos. Esta cifra probablemente esté infraestimando la verdadera frecuencia de esta etiología de ictus isquémicos, pues en la mayor parte de estos registros se emplean los criterios de clasificación etiológica TOAST (*Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment*)<sup>23</sup>, una de cuyas categorías es el infarto de origen indeterminado por coexistencia de causas potenciales. Así, un paciente con fibrilación auricular y ateromatosis carotídea podría clasificarse como de origen incierto y perderse así información sobre su potencial cardiopatía embolígena. Dos recientes intentos de clasificación, de naturaleza probabilística<sup>24,25</sup>, “rescatan” cierto número de casos de cardioembolia de la categoría de ictus de origen incierto (generalmente por coexistencia de patologías) hacia la categoría de cardioembolia. Así, en un estudio de incidencia de ictus isquémico de base poblacional realizado en el norte de Irlanda<sup>26</sup>, con los criterios TOAST se clasificó el 34% de los ictus isquémicos como cardioembólicos, mientras que usando la clasificación ASCO esta cifra aumentó hasta el 53% para cualquier grado de certeza.

### Incidencia del ictus por cardioembolia

En el estudio poblacional de Rochester<sup>27</sup>, usando los criterios de clasificación del *Stroke Data Bank*, entre los años 1985 a 1989 se estimó una incidencia de ictus cardioembólico de 40 casos por 100.000 habitantes-año. En otro estudio poblacional alemán, en la región de Bavaria<sup>28</sup>, y con criterios clasificatorios TOAST, la incidencia (estandarizada a la población europea) de este subtipo de ictus fue de 30,2 casos por 100.000 habitantes-año, recogiendo los casos incidentes desde 1994 a 1999. En el estudio IBERICTUS, registro de incidencia de ictus en 5 zonas de la geografía española, desarrollado durante el año natural 2006<sup>29</sup> y aún en fase de elaboración y análisis, se ha estimado una tasa cruda de incidencia de ictus isquémico cardioembólico de 28 casos por 100.000 habitantes-año. En todas las series de incidencia se aprecia cómo ésta es superior en las mujeres, sobre todo en las edades avanzadas de la vida.

### Prevalencia del ictus por cardioembolia

Por la naturaleza de los estudios de prevalencia poblacionales, de diseño transversal, no es fácil el control de ciertas variables sujetas a sesgos de diagnóstico o recuerdo, sobre todo en población anciana. De ahí que en la bibliografía de estos estudios epidemiológicos de casos prevalentes, mientras que algunas grandes cohortes tabulan las grandes categorías (“isquemia”, “hemorragia”), no es fácil encontrar datos sobre subtipos de ictus isquémicos que contemplen, entre otros, a los cardioembólicos. En el estudio poblacional NEDICES<sup>30</sup>, en una cohorte de 5.278 personas de 65 años o más, en medios rurales y urbanos del centro de España, se estimó una prevalencia de ictus, ajustada a la población europea, del 4,9% (intervalo de confianza del 95% 3,4-4,5). Entre los cuadros isquémicos, incluidos los accidentes isquémicos transitorios, se estimó un 16% de cardioembolias, lo que supondría una tasa cruda poblacional de 8 por 1.000 casos prevalentes de ictus cardioembólicos en la población anciana<sup>31</sup>.

### Mortalidad del ictus cardioembólico

La tasa de mortalidad a los 5 años observada entre los ictus isquémicos cardioembólicos en el Proyecto Epidemiológico de Rochester<sup>32</sup> fue del 80,4%, muy superior a la del resto de los subtipos de ictus: aterotrombótico, 32,3%; lacunar, 35,1% y origen indeterminado, 48,8%. En este estudio, 1 de cada 3 pacientes con ictus cardioembólico había fallecido al mes de evolución, y al año, 1 de cada 2. En el mismo proyecto se estudiaron específicamente las tasas de mortalidad por ictus cardioembólicos debido a enfermedad valvular, observándose una mayor mortalidad en las valvulopatías mitrales y aórticas, pero sin significación estadística tras ajustar por otras covariables<sup>33</sup>. En el estudio epidemiológico alemán de base poblacional de Erlangen<sup>28</sup> la mortalidad en este tipo de ictus a los 2 años fue del 45%. En la etapa aguda, durante el ingreso hospitalario, el género masculino, la edad, la gravedad del cuadro neurológico, la recurrencia precoz de la embolia y la existencia de insuficiencia cardíaca fueron factores que explicaban esta elevada tasa de mortalidad<sup>34</sup>.

Teniendo en cuenta que en nuestro país el ictus es la primera causa de muerte en mujeres y la tercera en varones (tras las enfermedades coronarias y el cáncer broncopulmonar)<sup>2</sup>, se comprende cómo el ictus cardioembólico, en lo tocante a su potencial mortalidad, significa un problema de salud pública de primer orden.

### Recurrencia del ictus cardioembólico

La probabilidad de recurrencia del ictus cardioembólico es superior a la de los ictus isquémicos por enfermedad de pequeño vaso, pero inferior a la de los aterotrombóticos. En un metaanálisis de 4 grandes estudios poblacionales<sup>35</sup>, con un total de 1.713 ictus isquémicos seguidos al menos durante 3 meses, la recurrencia de los ictus aterotrombóticos a dicha fecha fue del 19,2%, cardioembólicos del 11,9%, enfermedad de pequeño vaso del 3,4% y los de etiología inde-

terminada del 9,3%. En este metaanálisis hubo 439 ictus isquémicos cardioembólicos, sufriendo recurrencias precoces (a la semana de evolución) el 2,5% y al mes el 4,6%

En el Registro de Barcelona las recurrencias precoces ocurrieron en el 6,9% de pacientes<sup>36</sup>, siendo en estos casos la mortalidad intrahospitalaria casi el triple de la de los episodios no recurrentes. Los principales factores asociados a la recurrencia tuvieron relación, por un lado, con ciertos factores de riesgo (abuso de alcohol, valvulopatías, fibrilación auricular) y, por otro, con determinantes clínicos (náuseas y vómitos al inicio, infarto cerebral previo).

## Gravedad y secuelas de los ictus cardioembólicos

Aunque en ocasiones la cardiopatía embolígena se descubre al sufrir un ictus, con frecuencia el paciente ya tiene un diagnóstico de fibrilación auricular o valvulopatía. De esta manera, con una afectación cardíaca de base, el estado funcional previo del paciente cuando sufre el ictus suele ser precario. Así, en el reciente estudio de registro hospitalario de Marburg<sup>37</sup>, el índice de Barthel (IB) medio al ingreso fue de  $46,3 \pm 27$  en los ictus cardioembólicos, frente a un IB medio de  $59,3 \pm 34,1$  en los ictus no cardioembólicos. En cuanto a la situación al alta, la discapacidad medida con el índice de Rankin modificado (iRm) tuvo una mediana de 3 puntos para los ictus cardioembólicos frente a 2 puntos para los no cardioembólicos. En un estudio japonés previo<sup>38</sup> también se aprecia este hecho, al poder ser dado de alta en situación independiente (iRm  $\leq 2$ ) el 58% de los ictus cardioembólicos, frente al 65% de los ictus no cardioembólicos, si bien esta diferencia no fue significativa.

## Factores de riesgo de los ictus cardioembólicos

El perfil de factores de riesgo vascular según el subtipo de ictus difiere en función de la naturaleza del estudio. Los registros hospitalarios tienden a presentar sesgos de selección, de tal manera que la hipertensión arterial (HTA) y la

hipercolesterolemia suelen estar sobrerrepresentados respecto de los estudios de base poblacional. Es destacable que en este tipo de estudios epidemiológicos, el ictus cardioembólico se relacione fuertemente con la edad y de manera inversa con la hipercolesterolemia<sup>39</sup>.

Restringiéndose a los cofactores que pueden actuar junto a la FA para aumentar el riesgo de ictus, un reciente metaanálisis del Grupo de Estudio de Riesgo de Ictus en la Fibrilación Auricular ha puesto de manifiesto que el antecedente de episodio cerebrovascular previo (riesgo relativo [RR], 2,5), la edad mayor de 75 años (RR, 1,5 por década), la HTA (RR, 2,0) y la diabetes mellitus (RR, 1,7) fueron los factores que con más fuerza influyeron en dicho riesgo<sup>40</sup>. Es bien conocida la escala CHADS<sub>2</sub><sup>41</sup>, de fácil interpretación y aplicación en el paciente individual, al puntuar una serie de factores de riesgo que permiten estimar la probabilidad de ocurrencia de ictus al año. La escala ha sido recientemente validada en nuestro medio en 296 pacientes con FANV sin anticoagular seguidos durante un promedio de casi 2 años<sup>42</sup>, y se muestra cómo a partir de 3 o más puntos CHADS<sub>2</sub> el riesgo de episodio embólico es casi del 15% al año (tabla 1). A partir de 2 puntos la anticoagulación no es una opción, es una recomendación. Como quiera que el paciente al que se suele enfrentar el neurólogo en la práctica clínica con ictus cardioembólico con FA ya tiene "de entrada" 2 puntos, la norma deberá ser la anticoagulación. Estos aspectos se abordan de manera más extensa en el capítulo 3 de esta monografía.

## Conclusiones

Los ictus cardioembólicos representan aproximadamente 1 de cada 4 ictus isquémicos. El principal tipo de cardiopatía embolígena en la actualidad es la FANV, cuya prevalencia aumenta con la edad. Los ictus cardioembólicos suelen ser más graves que los no cardioembólicos y además tienen más mortalidad, tanto precoz como tardía. Un adecuado control de otros factores de riesgo, como la HTA y la diabetes, junto con el tratamiento anticoagulante apropiado, podría disminuir la tasa de episodios embólicos de este importante problema de salud pública.

**Tabla 1** Índice CHADS<sub>2</sub> de riesgo embolígeno por factores de riesgo en pacientes con fibrilación auricular no valvular. Estimación de riesgo anual de ictus según puntuación total

Criterios de riesgo CHADS <sub>2</sub>	Puntuación	Puntuación total	Riesgo de episodios embólicos (100 pacientes-año)	Tratamiento recomendado
Antecedente de ictus o AIT	2	0	2,9	AAS
Edad > 75 años	1	1	5,8	AAS o AO
HTA	1	2	5,2	
DM	1	3	14,8	AO
Insuficiencia cardíaca	1	$\geq 4$	22	

AAS: ácido acetilsalicílico; AIT: ataque isquémico transitorio; AO: anticoagulación oral; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial.

Modificada de Fuster et al<sup>41</sup> y Ruiz et al<sup>42</sup>.

## Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- López AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
- INE. España en cifras, 2008 [consultado 11-2010]. Disponible en: <http://www.ine.es/produser/pubweb/escif/salu10.pdf>
- Wells CE. Premonitory symptoms of cerebral embolism. *Arch Neurol*. 1961;5:490-6.
- Blackwood W, Hallpike JF, Kocen RS, Mair WG. Atheromatous disease of the carotid arterial system and embolism from the heart in cerebral infarction: a morbid anatomical study. *Brain*. 1969;92:897-910.
- Kurtzke JF. Epidemiology of cerebrovascular disease. En: McDowell FH, Caplan LR, editors. *Cerebrovascular Survey Report*. Dallas: American Heart Association; 1985. p. 1-34
- Kannel WB, Dawber TR, Cohen ME, McNamara PM. Vascular disease of the brain—epidemiologic aspects: The Framingham study. *Amer J Public Health*. 1965;55:1355-66.
- Kittner SJ, Sharkness CM, Soan MA, Price TR, Dambrosia JM, Tuhrim S, et al. Infarcts with a cardiac source of embolism in the NINDS Stroke Data Bank: neurologic examination. *Neurology*. 1992;42:299-302.
- Grau AJ, Weimar C, Buggle F, Heinrich A, Goertler M, Neumaier S, et al. Risk factors, outcome, and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke*. 2001;32:2559-66.
- Ferro JM. Brain embolism—answers to practical questions. *J Neurol*. 2003;250:139-47.
- Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic Brain Embolism. *Arch Neurol*. 1986;43:71-84.
- Cea-Calvo L, Redón J, Lozano JV, Fernández-Pérez C, Martí-Canales JC, Llisterri JL, et al; en representación de los investigadores del estudio PREV-ICTUS. Prevalencia de fibrilación auricular en la población española de 60 o más años de edad. *Estudio PREV-ICTUS. Rev Esp Cardiol*. 2007;60:616-24.
- MacKenzie JM. Are all cardio-embolic strokes embolic? An autopsy study of 100 consecutive acute ischaemic strokes. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:289-92.
- Caplan LR, Hier DB, D' Cruz I. Cerebral Embolism in the Michael Reese Stroke Registry. *Stroke*. 1983;14:530-6.
- Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19:1083-92.
- Foulkes MA, Wolf PA, Price TR, Mohr JP, Hier DB. The Stroke Data Bank: design, methods, and baseline characteristics. *Stroke*. 1988;19:547-54.
- Arboix A, Massons J, Oliveres M, García L, Titus F. Análisis de 1.000 pacientes consecutivos con enfermedad cerebrovascular aguda. Registro de patología cerebrovascular de La Alianza-Hospital Central de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 1993;101:281-5.
- Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, et al. The Athens Stroke Registry: results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovasc Dis*. 2000;10:133-41.
- Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI; and the Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12:145-51.
- 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;56:262-8.
- Paciaroni M, Silvestrelli G, Caso V, Corea F, Venti M, Milia P, et al. Neurovascular territory involved in different etiological subtypes of ischemic stroke in the Perugia Stroke Registry. *Eur J Neurol*. 2003;10:361-5.
- Alzamora MT, Sorribes M, Heras A, Vila N, Vicheto M, Forés R, et al; for the ISISCOG Study Group. Ischemic stroke incidence in Santa Coloma de Gramenet (ISISCOG), Spain. A community-based study. *BMC Neurology*. 2008;8:5 [consultado 20-11-2010]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/8/5>
- Turin TC, Kita Y, Rumana N, Nakamura Y, Takashima N, Ichikawa M, et al. Ischemic stroke subtypes in a Japanese population. *Takashima Stroke Registry, 1988-2004. Stroke*. 2010;41:1871-6.
- Adams HP, Birgitte H, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, et al; and the TOAST Investigators. Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke. Definitions for Use in a Multi-center Clinical Trial. *Stroke*. 1993;24:35-41.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27:502-8.
- Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, et al. A computerized algorithm for etiologic classification of ischaemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38:2979-84.
- Marnane M, Duggan CA, Sheehan OC, Merwick A, Hannon N, Curtin D, et al. Stroke subtype classification to mechanism-specific and undetermined categories by TOAST, A-S-C-O, and causative classification system: direct comparison in the North Dublin Population Stroke Study. *Stroke*. 2010;41:1579-86.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, Michael O'Fallon M, et al. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke*. 1999;30:2513-6.
- Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, Neundorfer B, Heuschmann PU. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke*. 2001;32:2735-40.
- Díaz Guzmán J, Egido-Herrero JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá G, Fuentes B, Fernández-Pérez C, et al. Incidencia del ictus en España. Bases metodológicas del estudio Iberictus. *Rev Neurol*. 2008;47:617-23.
- 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. *Neuroepidemiol*. 2008;30:247-53.
- Díaz Guzmán J. Epidemiología de las enfermedades cerebrovasculares en los ancianos. Tesis Doctoral. Facultad de Medicina. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1998.
- Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Webers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival, and recurrence. *Stroke*. 2000;31:1062-8.
- Petty GW, Khandaria BK, Whisnant JP, Sicks JD. Outcomes among valvular heart disease patients experiencing ischemic stroke or transient ischemic attack in Olmsted County, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1001-8.
- Arboix A, García-Eroles L, Massons J, Oliveres M. Predictive clinical factors of in-hospital mortality in 231 consecutive patients with cardioembolic cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis*. 1998;8:8-13.
- Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*. 2004;62:569-73.



36. Arboix A, García-Eroles L, Oliveres M, Massonsa JB, Targa C. Clinical predictors of early embolic recurrence in presumed cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 1998;8:345-53.
37. Winter Y, Wolfram C, Schaeg M, Peese J-P, Oertel WH, Dodel R, et al. Evaluation of costs and outcome in cardioembolic stroke or TIA. *J Neurol.* 2009;256:954-63.
38. Yoneda Y, Uehara T, Yamasaki H, Kita Y, Tabuchi M, Mori E. Hospital-based study of the care and cost of acute ischemic stroke in Japan. *Stroke.* 2003;34:718-24.
39. Schulz UGR, Rothwell PM. Differences in vascular risk factors between etiological subtypes of ischemic stroke importance of population-based studies. *Stroke.* 2003;34:2050-9.
40. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Independent predictors of stroke in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Neurology.* 2007;69:546-54.
41. Fuster V, Rydén LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/ AHA/ ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114:e257-354 [Erratum in: *Circulation.* 2007;116:e138].
42. Ruiz OM, Forno E, Mesa D, Delgado M, Anguita M, López GA, et al. Predicción de eventos embólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular: evaluación del score CHADS<sub>2</sub> en una población mediterránea. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:29-35.