

Riesgo de muerte a los 4 años de un primer infarto cerebral: Estudio prospectivo en Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.

Esteban Ponti¹, Ricardo Granero² y Bertha Escobar¹

¹Departamento de Patología y Anatomía Humana, Universidad de Loma Linda, Loma Linda, California, USA y ² Centro Cardiovascular "ASCARDIO", Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela.

Palabras claves: Accidente cerebrovascular, infarto cerebral, isquemia, riesgo de muerte, Venezuela.

Resumen. El accidente cerebro vascular (ACV), quinta causa de muerte en Venezuela, está asociado frecuentemente al infarto cerebral; no obstante, se tiene poca información sobre los factores que incrementan su letalidad. Treinta y tres pacientes, 31 mestizos (96%) y 2 blancos (4%), con diagnóstico de ACV subtipo aterotrombótico, fueron admitidos en un estudio prospectivo para evaluar la contribución de 11 factores de riesgo de mortalidad. Un riesgo relativo (RR) de muerte $>1,5$ o el descenso del $RR < 1,0$ (efecto protector) con 95% de intervalo de confianza (95%-IC) que excluía a 1,0 se consideró clínicamente importante. Con el test de Mantel-Haenszel Chi-cuadrado se valoró la significancia estadística ($p < 0,05$). La edad avanzada (mas de 65 años) presentó un RR de muerte a los seis meses clínicamente importante y estadísticamente significativo ($p = 0,01$). Pertenecer al sexo masculino presentó un RR de 2,04 ($p = 0,04$) al considerar la duración total del estudio. El antecedente de hipertensión arterial tuvo un $RR = 0,62$ protector clínicamente importante, probablemente debido al control que implicaba su previo conocimiento. La frecuencia de muertes acumuladas fué alta desde la primera semana comparada con otros estudios, y alcanzó 67% hacia el final del seguimiento.

Four years death risk after a first cerebral infarction: Prospective study in Barquisimeto, Lara State, Venezuela.

Invest Clin 36(4): 163-172, 1995.

Key words: Stroke, cerebral infarction, ischemia, death risk, Venezuela.

Abstract. Stroke, the 5th. cause of death in Venezuela, has been associated to cerebral infarction. However, there is little information concer-

ning lethality factors. 33 atherothrombotic subtype stroke patients, 31 (96%) Latino and 2(4%) white, were admitted into a prospective study to analyze the role of 11 mortality risk factors for those patients. A mortality relative risk (RR) >1.5 or <1 (protective) was considered clinically important if 1 was excluded from the 95% confidence interval (95%CI) . The Mantel-Haenszel Chi-square procedure was use to test statistical significance ($p<0.05$). Mortality RR for patients age 65 and over (RR=2.95) and 4 year mortality RR for male patients (RR=2.04) were clinically and statistically significant. History of high blood pressure was protective (RR=0.62) probably due to good medical control. Cumulative mortality was higher than that of comparable studies, even from the first week of follow-up, reaching 67% at the 4th year.

Recibido: 5-5-95. Aceptado: 11 -10-95.

INTRODUCCION

En Venezuela, el Accidente Cerebrovascular (ACV) es la quinta causa de muerte y está asociado frecuentemente al infarto cerebral (25). Sin embargo, poco se conoce sobre aquellos factores que podrían influenciar en la frecuencia de las complicaciones letales en estos pacientes.

Algunos estudios sugieren que la presentación del ACV tiene variaciones geográficas y étnicas (33). En los Estados Unidos, poblaciones procedentes de México, Cuba y Puerto Rico, son la base principal de estudios sobre enfermedades cardiovasculares entre hispanos (2, 13, 21, 28). Sin embargo, la distribución étnica entre mestizos, blancos, negros y amerindios varía entre ellos (30). Una extrapolación de los resultados obtenidos a partir de poblaciones caucásicas (predominantemente blancas) y también a partir de estudios regionales en hispanos (21, 28) a grupos poblacionales no bien definidos de otros países Latino

Americanos podría resultar en una incorrecta atención sanitaria (28).

La población venezolana (30) con un 69% de mestizos (predominantemente entre blancos y negros) podría presentar características particulares de interés médico. Se reporta el presente estudio prospectivo realizado en la Ciudad de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela, llevado a cabo para determinar cómo 11 factores de riesgo seleccionados afectarían la mortalidad después del primer infarto cerebral verificado clínicamente y por tomografía computarizada.

PACIENTES Y METODOS

Todo paciente con diagnóstico clínico presuntivo de infarto cerebral focal, ingresado a la emergencia de adultos del Hospital General del Seguro Social: "Dr Pastor Oropeza" en la Ciudad de Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela entre 1987 y 1988, fué admitido a un estudio prospectivo cuyo seguimiento se completó en Marzo de 1992. El in-

greso hospitalario ocurrió dentro de las primeras 24 horas de iniciado el evento. Los sobrevivientes fueron seguidos periódicamente durante 4 años. Para el cálculo de los factores de riesgo se consideraron los resultados de las evaluaciones clínicas y de procedimientos diagnósticos realizados los días 7, 30, 180 (6^º mes) y 1460 (4^º año) posteriores al infarto cerebral inicial.

Para su admisión en el estudio los pacientes debían cumplir con los siguientes criterios de inclusión: 45 a 85 años de edad, inicio súbito de un déficit neurológico focal completo (duración mayor de 24 horas) no asociado a traumatismo (20), una puntuación en la Escala de Mathew (ligeramente modificada por Gelmers) entre 10 y 50 (14) y una imagen positiva >2cm para infarto focal diagnosticada por Tomografía Axial Computarizada del cerebro (TACc) realizada durante los primeros 3 días. El consentimiento escrito para participar en el estudio fué otorgado por el propio paciente ó su familiar más cercano. Los pacientes eran excluidos si había una evidencia clínica de embolismo cardiogénico (19), intoxicación alcohólica en la última semana, embarazo, recurrentes dolores de cabeza, ACV anterior de cualquier etiología, u otras enfermedades sistémicas severas tales como: estado agónico o premortem de cualquier etiología, enfermedad de Parkinson, enfermedad maligna, reumatismo severo, insuficiencia renal, hepática o respiratoria. El propio paciente, el investigador o el médico particular tenían la libertad de sus-

pendar su apego al protocolo, y obviamente ser excluidos del estudio. Una vez satisfechos los criterios de admisión, todos recibieron iguales oportunidades de asistencia hospitalaria, ambulatoria, de laboratorio, radiológica, cardiovascular y de TACc de control. Para determinar el riesgo relativo (RR) de morir se analizó un total de 11 factores que podrían influenciar la sobrevida: género (sexo), hemisferio cerebral afectado, intervalo de tiempo para iniciar medidas de cuidado hospitalario, historia de hipertensión arterial, diabetes mellitus o enfermedad isquémica del corazón, tiempo de instalación de la incapacidad máxima neurológica, edad, presiones sanguíneas y severidad inicial del déficit neurológico medido por la escala de Mathew; los cuales son, factores de riesgo de muerte reconocidos en la literatura (8, 14, 18, 22). El riesgo relativo (RR) de muerte fué determinado para cada uno de estos factores de riesgo mencionados y se calculó el intervalo de confianza del 95% (95%-IC) (12). Un RR con valor >1.5 o <1.0 con 95%-IC que excluía a 1.0 se consideró clínicamente importante. El test de Mantel-Haenszel Chi-cuadrado fué usado para evaluar la significancia estadística ($p < 0.05$). Las muertes fueron estimadas por frecuencias simples y acumuladas y sus causas categorizadas

RESULTADOS

Entre 1987 y 1988, cuarenta pacientes fueron inicialmente incluidos en el estudio, de los cuales se

TABLA I
CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES AL INGRESO

Edad: (años)		64 ± 12*
Raza: n(%)	Mezclada (mestizos)	31 (94%)
	Blanca	2 (6%)
Género (sexo): n (%)	Femenino	20 (61%)
	Masculino	13 (39%)
Hemisferio cerebral infartado: n (%)	Derecho	10 (30%)
	Izquierdo	23 (70%)
Presión arterial: (mmHg)	Sistólica	157 ± 30*
	Diastólica	96 ± 21*
Forma de instalación del ACV: n(%)	Rápida (< 8 horas)	12 (36%)
	Gradual (>8 horas)	21 (64%)
Antecedentes: n(%)	Hipertensión arterial	23 (70%)
	Isquemia miocárdica crónica	14 (42%)
	Diabetes mellitus	10 (30%)
Inicio de la asistencia: (horas)		11 ± 7*
Estado neuro-funcional (Mathew):		23 ± 13*

n = número de pacientes; (%)= porcentaje.

* = promedio ± desviación Standard

excluyeron 7. Treinta y tres pacientes cumplieron los criterios de admisión y fueron seguidos hasta 1992. Las características del grupo al momento del ingreso pueden apreciarse en la Tabla I. La exclusión de pacientes por hemorragia cerebral y por sospecha fundada de embolismo cardiogénico restringió la muestra a pacientes con infarto cerebral del subtipo aterosclerótico (1). La mayoría étnica fué mestiza, 31/33 (94%). El promedio de pacientes ad-

mitidos presentaba un déficit neurológico severo (Mathew=23 ± 13).

Un RR de muerte >1,5 con 95%-IC, clínicamente importante y estadísticamente significativo fué encontrado en los pacientes con edad >65 años (p=0,01) al ser evaluados al 6to mes y en los pacientes de sexo masculino (p=0,04) al finalizar el estudio. Un valor protector clínicamente importante se encontró en pacientes con historia de hipertensión arterial (RR<1,0 y 95%-IC<1,0)

TABLA II
RIESGO DE MUERTE LUEGO DEL PRIMER INFARTO CEREBRAL AL
MOMENTO DE LA ADMISION POR FACTORES DE RIESGO.
 Riesgo relativo (RR) 95% el intervalo de confianza (95%-IC)

FACTOR	PERIODO DE SEGUIMIENTO			
	Primeros 6 meses		Cuatro años	
	RR	(IC)	RR	(IC)
Género masculino	2,04	(0,94-4,93)	1,63	(1,01-2,62)*
Infarto hemisferio izquierdo	1,20	(0,50-2,86)	1,16	(0,65-2,06)
Inicio asistencial >8 hrs	1,55	(0,74-3,26)	0,94	(0,57-1,54)
Antecedentes de hipertensión	0,87	(0,40-1,89)	0,63	(0,42-0,95)
Antecedentes de diabetes	1,53	(0,75-3,14)	1,31	(0,84-2,06)
Antecedentes de cardiopatía	1,19	(0,56-2,50)	1,13	(0,70-1,82)
Instalación rápida del ACV	1,53	(0,74-3,16)	1,21	(0,76-1,94)
Edad >65 años	2,95	(1,02-8,51)*	1,29	(0,76-2,18)
Presión sistólica <140 mmHg	1,86	(0,95-3,65)	1,39	(0,91-2,14)
Presión diastólica <90 mmg	2,00	(0,97-4,13)	1,46	(0,93-2,28)
Neurofunción (Mathew) <30	1,57	(0,64-3,86)	1,33	(0,75-2,35)

(*): Factor expresado con diferencia estadísticamente significativa (p <0,05) por el Test de Mantel-Haenszel Chi-cuadrado; Riesgo relativo de muerte aumentado en forma clínicamente importante

aunque insuficiente para revelar significancia estadística (p=0,06) a los 4 años del evento (Tabla II).

De los 33 pacientes ingresados al estudio, 22 fallecieron a los 4 años (67%). Diez y seis (48%) habían fallecido en los primeros 6 meses, catorce de los diez y seis (88%) lo habían hecho durante los primeros 30 días de mayor dependencia hospitalaria (ver Tabla III). Los 6 restantes (18%) fallecieron en los sucesivos 3 y 1/2 años. Las causas de muerte fueron asociadas a complicaciones: intracraneales 9 (27%), desconocida

1 (3%) y extracraneales 12 (36%) y de este último grupo correspondió a muertes por complicaciones cardíacas 5 (15%), pulmonar 5 (15%), sepsis 1 (3%) y hemorragia intestinal 1 (3%). Once pacientes continuaban vivos al final de los 4 años de seguimiento (33%).

DISCUSION

Para maximizar la homogeneidad del grupo admitido, la TACc y la falta de evidencia para embolismo cardiogénico constituyeron la principal res-

TABLA III
DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA DE MUERTE POR TODA CAUSA Y
PERIODO DE VALORACION LUEGO DEL INFARTO CEREBRAL
 (Número de pacientes admitidos = 33).

Período de valoración	Frecuencia simple		Frecuencia acumulada	
	Días	N	%	N
< 1	0	0,0	0	0,0
1 - 7	7	21,2	7	21,2
8 - 30	7	21,2	14	42,4
31 - 180	2	6,0	16	48,4
181 - 1460	6	18,1	22	67,0
Total	22	67,0		

tricción para un particular sub-tipo aterotrombótico de infarto cerebral (5, 16, 27, 31, 36). Se usó la escala modificada de Mathewya que permite caracterizar el grupo de estudio (puntuación entre 10 y 50), es ampliamente conocida (15, 35), permite una evaluación neurológica más objetiva y es un instrumento útil para la predicción de mortalidad (17). Todos los factores de riesgo presentes en la Tabla II, han sido relacionados con mal pronóstico luego del ACV. Los más importantes factores de riesgo identificados en esta pequeña muestra fueron la edad >65 años a los 6 meses, y el género masculino sólo cuando el total de los 4 años de seguimiento es considerado. Ambos riesgos fueron clínicamente importantes ($RR > 1,5$ 95%-IC > 1,0) y representaron valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$). En nuestra serie el antecedente de hipertensión arterial, no aparece como factor de riesgo

($RR < 1,0$ 95%-IC < 1,0) aunque no se obtuvo significancia estadística ($p = 0,06$).

De la revisión de la literatura se desprende que la mortalidad por complicaciones luego del infarto cerebral ha descendido continuamente en la últimas décadas, lo que es atribuido fundamentalmente a mejoras en los cuidados médico-hospitalarios: durante la fase aguda posterior al infarto cerebral (primeros 30 días) la proporción de fallecimientos era entre 20% y 28% antes de 1970 (6, 37), 18% en 1985 (37) y 15% en 1993 (10). En Venezuela, en un estudio retrospectivo, la mortalidad por ACV entre Octubre 1991 y Mayo 1992 fue 27 % mientras que en 1984 (Enero-Junio) fue 16,5 % (28). Si comparamos lo anterior con el 39% de mortalidad en un período similar en nuestra serie entre 1987 y 1988 se concluye que esta mortalidad fué relativamente alta prob-

ablemente debido a fallas en el soporte asistencial e insuficientes programas intensivos de rehabilitación, lo que podrían estar apuntando hacia las verdaderas dificultades en la estructura de salud las cuales no permiten un mejor restablecimiento del paciente con ACV. Si bien hay poca información al respecto, reportes internacionales provenientes del área del Caribe y Latinoamérica indican la ausencia de programas adecuados para el diagnóstico, tratamiento y rehabilitación para pacientes con ACV (18).

En estudios de sobrevivida a cuatro años de seguimiento las complicaciones mortales se presentaban en un 50% para el año 1960 (6) y en un 40% en 1993 (10) en contraste con 67% de nuestra serie. Al igual que en la literatura, nuestros pacientes experimentaron la mayor mortalidad durante los primeros 30 días de evolución y la causa principal de mortalidad, al superarse la fase aguda del infarto cerebral fueron las complicaciones extra-cerebrales (10). La importancia de las complicaciones no neurológicas causales o contributorias a la muerte luego de AVC ha sido resaltada en la literatura (4, 26). La vigilancia médica y de enfermería puede prevenir muchos casos de bronconeumonía, embolismo pulmonar o neumonías por aspiración. La sepsis se puede presentar por una cateterización vesical con pobre antisepsia o por una úlcera de decúbito producida por deficiente fisioterapia. El personal de salud y aquellos que diseñan las políticas de asistencia deben

estar concientes que las complicaciones cardíacas, pulmonares e infecciosas son responsables por más del 50% de las muertes en pacientes luego de ACV (3, 29). La hipertensión arterial (HTA) merece particular consideración, al ser un factor predisponente y a la vez concomitante para ACV. Las campañas de control de la HTA han contribuido en la reducción de la tasa de mortalidad por ACV en países industrializados (11, 30). El efecto de la HTA en etapas iniciales de un ACV es controversial (11, 29). Esto puede deberse a factores dependientes de la magnitud, persistencia y recurrencia del evento isquémico cerebral (29) lo cual sugiere la necesidad de nuevos enfoques para el manejo de la HTA en los primeros días en la evolución del ACV.

En Venezuela, se desconocen las cifras oficiales de incidencia y prevalencia del ACV y sólo se dispone de la información relativa a mortalidad basada fundamentalmente en los certificados de defunción (25). Por otro lado, aunque se desconocen reportes sobre la influencia que tiene el mestizaje particular de la población venezolana, sería de esperar que la presencia de la raza negra en la mezcla podría contribuir a un riesgo aumentado de la hipertensión arterial (2, 7, 13, 30, 32) contrariamente a lo que sucede entre los amerindios (23). Finalmente, nuestra serie pudo haber sido también afectada por la mayor severidad de presentación del infarto cerebral. Tanto los valores de puntuación <65 en la escala de Mathew para el mo-

mento de la admisión (37) como la evidencia del infarto cerebral en la TACc (35) han sido reportados como indicadores de mal pronóstico.

Se concluye que factores de riesgo intratables tales como la edad avanzada (>65 años) y el sexo masculino; así como el factor de riesgo tratable: la hipertensión arterial, constituyen las variables más importantes y altamente prevalentes en muchas sociedades (33) los cuales están presentes también en la población venezolana. Factores del ambiente tales como la dieta, el ejercicio, el stress psicosocial, mejor disponibilidad de los cuidados de salud y programas terapéuticos más actualizados no deben ser subestimados y probablemente son más importantes inclusive que algunos factores genéticos y constitucionales aisladamente (13).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- ADAMS H.P., BENDIXEN B.H., KAPPELLE L.J., BILIER J., LOVE B., GORDON D.L., MARSH E.E., TOAST Investigators.: Classification of Subtype of Acute Ischemic Stroke: Definitions for use multicenter clinical trial. *Stroke* 24:35-41, 1993.
- 2- ARONOW W.S.: Prevalence of Atherothrombotic Brain Infarction, Coronary Artery Disease and Peripheral Arterial Disease in Elderly Blacks, Hispanics and Whites. *Am J Cardiol* 70:1212-1213, 1992.
- 3- BROWN M., GLASSENBERG M.: Mortality Factors in Patients with Acute Stroke. *JAMA* 224:1493-1495, 1973.
- 4- CAPLAN L.R.: Diagnosis and Treatment of Ischemic Stroke. *JAMA* 266:2413-2418, 1991.
- 5- ARRON M.J., Mc DERMOTT M., DOLOANN., Le FEVRE F.: Management of Medical Complications Associated With Stroke. *Heart Disease and Stroke* 103-109, 1994.
- 6- CARTER A.B.: Chapter 7: Natural History and Prognosis. In: *Cerebral Infarction*. Carter AL and Brain F (Eds.). Pergamon Press Book-The MacMillan Company, NY, pp 108-131, 1964.
- 7- DARLU P., SAGNIER P.P., BOIS E.: Genealogical and genetical African admixture estimations, blood pressure and hypertension in Caribbean community. *Ann Hum Biol* 17:387-397, 1990.
- 8- DAVIS P.H., HACHINSKI V.: Chapter 3: Epidemiology of Cerebrovascular Disease. In: *Neuroepidemiology: A tribute to Bruce Schoenberg*. Anderson DW and Schoenberg DG (Eds). CRC Press, pp 28-53, 1991.
- 9- DE BASTOS M., BORGES J.: Enfermedad Cerebrovascular. Registro de Datos del Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Caracas. *Revista Venezolana de Neurología y Neurocirugía* 5(2):75-80, 1991.
- 10- DENNIS M.S., BURN J., SANDERCOCK P., BAMFORD J.M., WADE D.T., WARLOW C.P.: Long-Term Survival After First-Ever Stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project *Stroke* 24:796-800, 1993.
- 11- DYKEN M.L., WOLF Ph.: Risk Factor in Stroke: A Statement for Physicians by the Subcommittee on Risk

- Factors and Stroke on the Stroke Council. *Stroke* 15:1105-1111, 1984.
- 12- EPI-INFO, Product published by Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, 1991.
 - 13- FRANCIS Ch. K., OBERMAN A., SAUDNERS E.: Racial and Ethnic Differences in CVD: Whos at Risk and Why. *Patient Care* 28-46, 1994.
 - 14- GELMERS H.J., GORTER K., DE WEERDT C.J., WIERER H.J.A.: Controlled Trial of Nimodipine in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 319:203-207, 1988.
 - 15- GELMERS H.J., HENNERICI M.: Effect of nimodipine on acute ischemic stroke. Pooled results from five randomized trials. *Stroke* 21 (12 Suppl):IV-81-IV-84, 1990
 - 16- GINSBERG M.D.: Clinical trail of nimodipine in acute ischemic stroke: The American Nimodipine Group. In: *The Year Book of Neurology and Neurosurgery*, Bradley WG & Crowell RM (Edts.) Mosby St. Louis. pp 53-54, 1993.
 - 17- GOLDSTEIN L.B., MATCHAR D.B.: Clinical assessment of stroke. *JAMA* 271: 1114-1120, 1994.
 - 18- GRESHAM G.E., FITSPATRICK T.E., WOLF P.A., et al.: Residual Disability in Survivors of Stroke -The Framingham Study. *N Engl J Med* 293:954, 1975.
 - 19- HART R.G.: Cardiogenic Embolism to the Brain. *Lancet* 339:589-594, 1992.
 - 20- HATONO S.: Experience from a Multicentre Stroke Register: A Preliminary Report. *Bull World Health Orgn* 54:541-553, 1976.
 - 21- HAYES-BAUTISTA D.E., BAEZCONDE-GABARNATI L., SCHINK W.O., HAYES-BAUTISTA M.: Latino Health in California, 1985-1990: Implications for Family Practice. *Family Medicine* 26:556-562, 1994.
 - 22- JONGBLOED L.: Prediction of Function After Stroke: A critical review. *Stroke* 17:765-7752, 1986.
 - 23- MANCILHA J.J., SOUSA N.A., CARVALHO J.V., LIMA J.A.: Blood Pressure in 6 Yanomami Villages. *Arq Bras Cardiol* 56:477-482, 1991.
 - 24- MARTINEZ-VILA E., GUILLEN F., VILLANUEVA J.A., MATIAS J., BIGORRA J.: Nimodipine in Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 319: 249, 1988.
 - 25- MINISTERIO DE SANIDAD Y ASISTENCIA SOCIAL. ANUARIO DE EPIDEMIOLOGIA Y ESTADISTICAS VITALES, REPUBLICA DE VENEZUELA, 1987.
 - 26- NADEU S.E.: Stroke. *Med Clin North Am* 73: 1351-1369, 1989.
 - 27- NORRIS J.W.: Nimodipine for Acute Stroke: Commentary. *American College of Physicians Journal Club*. March-April, 1991.
 - 28- NOVELLO A.: Hispanic Health: Time for Data, Time for Action. *JAMA* 265:253-255, 1991.
 - 29- OPPENHEIMER S., HACHINSKI V.: Complications of Acute Stroke. *The Lancet* 339:721-727, 1992.
 - 30- PC GLOBE, Inc Tempe, AZ, USA. 1990.
 - 31- POOLE R.M., CHIMOWITZ M.I.: Ischemic Stroke and TIA: Clinical clues

- to common causes. *Geriatrics* 49:37-42, 1994.
- 32- ROMAN G.: Neurology in Latin American. In: *Neurology in Clinical Practice: The Neurological Disorders, Volume II*. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, David C. Eds. Butterworth-Heinemann-USA pp 1887-1897, 1991.
- 33- SCHULTE B.P.M.: Neuroepidemiology of Cerebrovascular Disease: An Overview. In: *Advances in Neurology*. Chopra JS, et al, (eds) *Excerpta Medica*, Amsterdam, Elsevier Science Publishers, pp 3-22, 1990.
- 34- SORLIE P.D., BACKLUND E., JOHNSON N.J., ROGOTE.: Mortality by Hispanic Status in the United States. *JAMA* 270: 2464-2468, 1993.
- 35- The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke* 23:3-8, 1992.
- 36- TOOLE J.F.: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of nimodipine in acute stroke. Trust study group: commentary. In: *Year Book of Neurology and Neurosurgery*. Currier RD & Crowell R (Edts), Mosby Year Book, St. Louis. pp 69-71, 1992.
- 37- WOLF PhA. , D'AGOSTINO R..B., O'NEAL A., SYTKOWSKI P., KASE C.S., BELANGER A.J., KANNEL W.B.: Secular Trends in Stroke Incidence and Mortality: The Framingham Study. *Stroke* 23:1551-1555, 1992.