

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y  
Quirúrgicas**



**Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos  
Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad**

**TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:**

M<sup>a</sup> Antonia González Henares

**DIRIGIDA POR: Dr. GIL GUILLEN, VICENTE FRANCISCO:**

Director de la Càtedra de Medicina de Família.

**CODIRIGIDA POR: Dr. CLUA ESPUNY, JOSÉ LUIS**

Sant Joan D'Alacant, 2020

## 2. INICIO



La Tesis se presenta en formato convencional y como índice de calidad se presentan los dos trabajos previamente publicados, constituyendo ambos el cuerpo principal de la Tesis:

**Risk of Long-Term Mortality for Complex Chronic Patients with Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based e-Cohort Observational Study. González-Henares**

MA, Clua-Espuny JL, Lorman-Carbo B, Fernández-Saez J, Queralt-Tomas L, Muria-Subirats E, Ballesta-Ors J, Gil-Guillen JV. *Adv Ther.* 2019 Dec 26. doi: 10.1007/s12325-019-01206-y.PMID:31879838.

Este trabajo fue aceptado el día 27 de diciembre de 2019 para su publicación en la revista ADVANCES IN THERAPY (ISSN: 0741-238X), ISSN: 1865-8652. Enhanced Digital Features: To view enhanced digital features for this article go to <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.9792863>. Electronic supplementary material: The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12325-019-01206-y>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Esta revista es revisada por pares y está indexada en el Journal Citation Reports. Tiene un factor de impacto de 3.260 (2018), en la categoría de MEDICINE, RESEARCH & EXPERIMENTAL-SCIE, esta revista se encuentra en el segundo cuartil (Q2), en la posición 59 de 136.

**Incidencia y evitabilidad de los ictus hemorrágicos. Resultados del registro Ebrictus . Gonzalez-Henares A,** Clua-Espuny JL, Gil-Guillen VF, Panisello-Tafalla A, Queralt-Tomas ML, Ripolles-Vicente R, et al. *revNeurol.* 2016;62:385-395. DOI: 10.33588/rn.6209.2015470. PMID:27113062.

Este trabajo fue aceptado el día 16 de marzo de 2016 para su publicación en la REVISTA DE NEUROLOGIA (ISSN: 0210-0010), ISSN 1576-6578. Neurologia.com.

Esta revista es revisada por pares y está indexada en el Journal Citation Reports. Tiene un factor de impacto en el año de publicación de 0,743, situada actualmente en el tercer cuartil Q3.

## Premios y Acreditaciones:

**Award Winner Best Abstract on European Primary Care Cardiovascular Society.** September 17-18. Prague, 2015. "*The more undiagnosed atrial fibrillation, the less effectiveness in oral anticoagulation treatment with VKA*". La comunicación, de la que son autores los miembros del grup de recerca Ebrictus Anna Panisello-Tafalla, Josep Lluís Clua-Espuny, **Antonia González-Henares**, M<sup>a</sup> LL Queralt-Tomas, Rosa Ripollés-Vicente, Carlos López-Pablo, Jorgina Lucas-Noll, Teresa Forcadell Arenas i Dolores Montesinos Gómez.

**Research Award XXIV European Eurostroke Conference 2015, Vienna.** "*Results of treatment with fibrinolysis in ischemic stroke. Survival differences by sex. Ebrictus project*" los autores son: Josep L Clua-Espuny, Teresa Forcadell-Arenas, Rosa Ripollés-Vicente, Lluïsa Queralt-Tomas, Anna Panisello-Tafalla, **M<sup>a</sup>Antonia González-Henares**, Carlos López-Pablo, Jorgina Lucas-Noll, Miquel Gallofré-López. [http://www.icsebre.cat/webg/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=276&cntnt01origid=115&cntnt01returnid=296&hl=ca\\_ES](http://www.icsebre.cat/webg/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=276&cntnt01origid=115&cntnt01returnid=296&hl=ca_ES)

**Research Group certified by IDIAP Jordi Gol as Recerca Epidemiològica en Ictus des de l'Atenció Primària (EBRICTUS) com a Grup de Recerca EMERGENT (2016-2019)**  
Investigador principal: Josep Lluís Clua Espuny.

[http://www.idiapjordigol.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=151&Itemid=411&lang=en](http://www.idiapjordigol.com/index.php?option=com_content&view=article&id=151&Itemid=411&lang=en).

### **3. INFORME DE DIRECTOR Y CODIRECTOR**





PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

D. Vicente Francisco Gil Guillén, director, y D. José Luis Clua Espuny, co-director, de la tesis doctoral titulada “Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad”

CERTIFICAN:

Que Dña. María Antonia González Henares, ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos en Sant Joan d’Alacant, a 30 de abril de dos mil veinte.

Fdo. D. Vicente Francisco Gil Guillén  
Director de tesis

Fdo. D. José Luis Clua Espuny  
Co-director de tesis

JOSE LUIS CLUA  
ESPUNY -  
2020.12.15  
18:00:29 +01'00'

Signat digitalment per  
JOSE LUIS CLUA  
ESPUNY -

  
PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS  
Campus de Sant Joan d’Alacant. Ctra. de Valencia (N-332), Km. 87 – 03550 Sant Joan d’Alacant  
Telf.: 96 5233755 c.electrónico: [malmarcha@umh.es/](mailto:malmarcha@umh.es/)



Código Seguro de Verificación(CSV): PFUMHNGY3MJE3OTUtODY1My0  
Copia auténtica de documento firmado digitalmente. Puede verificar su integridad en <https://sede.umh.es/csv>  
Firmado por VICENTE FRANCISCO GIL GUILLEN el día 2020-12-15

**4. INFORME COORDINADOR DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL DOCTORADO**



PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

D. Vicente Francisco Gil Guillén, Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo “Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad” realizado por Dña. María Antonia González Henares bajo la dirección del Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén y la co-dirección del Dr. D. José Luis Clua Espuny. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d' Alacant, a treinta de abril de 2020

**VICENTE  
FRANCISCO  
GIL|GUILLEN**

Firmado digitalmente  
por VICENTE  
FRANCISCO|GIL|  
GUILLEN  
Fecha: 2020.07.30  
15:09:55 +02'00'

Firmado: Prof. Vicente Francisco Gil Guillén  
Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas





## **5. BECA**



Institut Català  
de la Salut

## María Antonia González Henares

*Ha estat guanyador/a d'una beca de 2 anys de durada i 9.015€ de dotació econòmica de la convocatòria 16a Beca ICS per a la capacitat i realització del doctorat a l'Atenció Primària de l'IDIAP Jordi Gol i l'Institut Català de la Salut resolta el 22/04/2016.*

*Concepció Violán Fors*

*Gerent*

*Barcelona, a 08/06/2016*

*Registre N°: 7188IMP-040-*



## INFORME DEL COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA

*Rosa Morros Pedrós, Presidenta del Comitè Ètic d'Investigació Clínica de l'IDIAP Jordi Gol.*

### **CERTIFICA:**

*Que aquest Comitè en la reunió del dia 27/07/2016, ha avaluat el projecte **Incidència y evitabilidad de los Ictus hemorrágicos. Análisis de la Mortalidad Innecesariamente Prematura y sanitariamente evitable (MIPSE)** amb el codi **P16/087** presentat per l'investigador/a **Maria Antonia Gonzalez Henares**.*

*Considera que respecta els requisits ètics de confidencialitat i de bona pràctica clínica vigents.*



*Barcelona, a 30/08/2016*

## 6. ÍNDICE



## Contenido

2. INICIO	2
3. INFORME DE DIRECTOR Y CODIRECTOR	5
4. INFORME COORDINADOR DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL DOCTORADO	7
5. BECA	9
6. ÍNDICE	12
7. LISTADO DE ABREVIATURAS	18
8.1. FIGURAS	22
8.2. TABLAS	23
9. RESUMEN	24
10. INTRODUCCIÓN	35
10.1 Epidemiología de la Hemorragia Intracerebral	36
10.1.1. Situación a nivel mundial	36
10.1.2. Situación a nivel de España	40
10.1.3. Situación en la población de estudio	41
10.2. Factores de riesgo de hemorragia intracerebral	43
10.2.1. Factores evitables o modificables	44
10.2.1.1. Situación socioeconómica	44
10.2.1.2. Hipertensión arterial	44
10.2.1.3. Tabaquismo y consumo de alcohol	44
10.2.1.4. Índice cintura-cadera	44
10.2.1.5. Diabetes Mellitus	45
10.2.1.6. Colesterol LDL	45
10.2.1.7. La asociación de fármacos	45
	13

10.2.1.8. Drogas simpaticomiméticas (cocaína, heroína, anfetamina, fenilpropanolamina y efedrina)	45
10.2.2. Factores no evitables o no modificables	46
10.2.2.1. Edad	46
10.2.2.2. Etnia	46
10.2.2.3. Género	46
10.2.2.4. Traumatismos craneales cerrados	47
10.2.2.5. Angiopatía Amiloide Cerebral	47
10.2.2.6. Microhemorragias Cerebrales	47
10.2.2.7. Enfermedad Renal Crónica	47
10.2.3. Otros posibles factores sugeridos en el riesgo de ICH	48
10.2.3.1. Multiparidad	48
10.2.3.2. Condiciones laborales	48
10.2.3.3. Larga duración del sueño	48
10.3. Factores pronósticos de ICH	48
10.4. Carga asistencial, social y económica	49
10.5. Justificación del estudio	51
Resumen del estudio piloto previo:	52
Conclusiones:	53
11. HIPÓTESIS y OBJETIVOS	54
11.1. HIPÓTESIS	55
11.2. OBJETIVOS	55
11.2.1. Objetivo Principal	55
11.2.2. Objetivos Secundarios	55
12. MATERIALES Y MÉTODOS	56

12.1. Tipo de Estudio y diseño	57
12.2. Ámbito de estudio	58
12.3.1. Criterios de Inclusión	59
12.3.1.1. Paciente Crónico Complejo (PCC):	59
12.3.1.2. Ictus:	60
12.4. Aspectos metodológicos	60
12.4.1. Obtención y origen de los datos:	60
12.4.2. Variables analizadas	61
12.4.2.1. Información Socio demográfica:	62
12.4.2.2. Información Clínica:	62
12.4.2.3. Comorbilidades:	62
12.4.2.3.1. Hipertensión arterial:	62
12.4.2.3.2. Dislipemia basal:	62
12.4.2.3.3. Tabaquismo	62
12.4.2.3.4. Consumo de alcohol excesivo.	62
12.4.2.3.5. Hepatopatía crónica.	63
12.4.2.3.7. Fibrilación auricular conocida.	63
12.4.2.3.8. Ictus previo/TIA previo.	63
12.4.2.3.9. Cardiopatía Isquémica.	63
12.4.2.3.10. Arteriopatía periférica.	63
12.4.2.3.11. Insuficiencia cardiaca.	63
12.4.2.3.12. Insuficiencia Renal Crónica.	64
12.4.2.3.13. Caídas recurrentes.	64
12.4.2.3.14. Deterioro Cognitivo.	64

12.4.2.4. Índice de Comorbilidad de Charlson (versión corta).	64
12.4.2.5 Información Prescripción.	65
12.4.2.6. INR Control.	65
12.4.2.7. Escalas Funcionales	65
12.4.2.7.1. Escala de Barthel.	66
12.4.2.7.2. Pfeiffer State examination.	66
12.4.2.7.3. Escala Gijón.	66
12.4.2.8. Estado vital.	66
12.5. Descripción del seguimiento	66
12.5.1. Población general con ICH.	66
12.5.2. Población PCC.	68
13. RESULTADOS	71
13.1. Primera Fase	72
13.1.1. Conocer la epidemiología de la ICH.	72
13.1.1.1 Datos generales y características de la población general con ICH.	72
13.1.1.2. Factores de riesgo.	72
13.1.1.3. Comparación de Ictus hemorrágicos vs isquémicos.	72
13.1.1.4. Resultados funcionales.	73
13.1.1.5. Resultados de prescripción.	73
13.1.1.6. Tasas de Incidencia	77
13.1.1.7. Factores de riesgo según sexo.	78
13.1.2. Cuantificar la Mortalidad Innesariamente Prematura y Sanitariamente Evitable (MIPSE) y conocer la magnitud y las características de la evitabilidad.	80
13.1.2.1. Características generales.	80
13.1.2.2. Mortalidad.	81
	16



13.1.3. Identificar los factores pronósticos de mortalidad tras sufrir una Hemorragia Intracerebral (ICH).	82
13.1.4. Estratificar el riesgo de mortalidad después del alta hospitalaria por un episodio ICH en Atención primaria.	85
13.2. Características basales de la población PCC.89	
13.2.1. Incidencia.	91
13.2.2. Resultado funcional.	91
13.2.3. Mortalidad.	91
14. DISCUSIÓN	94
15. CONCLUSIONES	99
15.2. Aportación e Innovación.100	
15.3. Propuestas Futuras.102	
16. BIBLIOGRAFÍA	104
17. ANEXOS	118
17.1. Escalas pronósticas de resultados funcionales y/o mortalidad tras sufrir un ICH.119	
17.2. Publicaciones	123
18.AGRADECIMIENTOS	147

## **7. LISTADO DE ABREVIATURAS**



(AGI): Evaluación geriátrica integral.

(AVD): Actividades de la vida diaria.

(AUC): área bajo la curva.

(CAT-SALUT): Departamento de Salud de la Generalitat de Cataluña.

(CRG): Agrupador de morbilidad.

(DDD): Dosis diaria definida

(EAP): Equipo de Atención Primaria.

(e-CAP): Base de datos clínicos de atención primaria.

(e-SAP): Base de datos clínicos hospitalaria

(HR): Hazard ratio.

(HC3): Historia Clínica Compartida de Cataluña

(ICH): Hemorragia intracraneal.

(ICH-AP): Índice de predicción de mortalidad en atención primaria

(ICS): Instituto Catalán de la Salud

(IDIAP): Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària.

(IMC): Índice de masa corporal

(ISRS): Inhibidor de la recaptación de serotonina.

(INE): Instituto Nacional de Estadística.

(LDL-c): Lipoproteína de baja densidad

(MACA): Modelo de atención a la cronicidad avanzada.

(MIPSE): Mortalidad Innecesariamente Prematura y Sanitariamente Evitable

(NIHSS): National institute of Health Stroke *Scale*

(PIIC): Plan Intervención Individualizada Compartido

(PAPPs): Programa de actividades preventivas y de promoción de la salud.

(PCC): Paciente Crónico Complejo

(ROC): Características operativas del receptor

(SAP): Servicio territorial de Atención Primaria

(SNS): Servicio Nacional de Salud



## **8. LISTA DE TABLAS Y FIGURAS**



## 8.1. FIGURAS:

Figura 1. Clasificación clínica de los ictus según su naturaleza.

Figura 2. Tasa de incidencia anual por  $10^5$  habitantes/año de ICH en Cataluña.

Figura 3. Incidencia bruta acumulada de ICH por  $10^5$  habitantes/año en Terres de L'Ebre (2006-2014).

Figura 4. Localización geográfica de Terres de L'Ebre.

Figura 5. Incidencia acumulada temporal ICH por  $10^5$  habitantes 2006-2016.

Figura 6. Evolución de DDD/1000 habitantes/día de anticoagulantes orales 2006-2014.

Figura 7. Evolución de DDD/1000 habitantes/día de antiagregantes y ISRS 2006-2014.

Figura 8. Incidencia evitable según la clasificación MIPSE.

Figura 9. Curva de supervivencia según género. Estudio Ebrictus 2014.

Figura 10. Curva ROC y AUC del índice ICH-AP.

Figura 11. Supervivencia post-ICH según estratificación de riesgo con índice (ICH-AP)

## 8.2. TABLAS

Tabla 1. Lista de códigos de ICH. Clasificación CIE-10.

Tabla 2. Costes totales comparativos del Ictus y distribución según tipo de coste. 2003-2015.

Tabla 3. Características generales del grupo de pacientes con ICH vs Ictus Isquémico. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y asociados a riesgo de sangrado por sexo (Ebrictus, 2006-2016).

Tabla 4. Distribución de la medicación activa en el grupo de pacientes con ICH vs grupo de pacientes con Ictus Isquémico.

Tabla 5. Factores de riesgo por sexo asociados a la incidencia de ICH y odds ratio poblacional.

Tabla 6. Análisis univariante de los factores de riesgo de mortalidad. Ictus Hemorrágicos.

Tabla 7. Factores Pronósticos Independientes asociados a mortalidad ICH. Regresión multivariante de cox (n 262).

Tabla 8. Estratificación por grupos de riesgo de pacientes con ICH, según (ICH-AP) score.

Tabla 9: Supervivencia media (días) y probabilidad de supervivencia a 5 años post- ICH según puntuación de ICH-AP score en población general.

Tabla 10. Características basales de población PCC y de PCC con ICH (2013-2017).

Tabla 11. Características basales de población general con ICH vs PCC con ICH.

Anexo: Tabla 17.1. Escalas pronósticas de resultados funcionales y/o mortalidad tras sufrir un ICH

## 9. RESUMEN





## **Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad**

**Antecedentes y justificación:** La hemorragia intracerebral (ICH) muestra un incremento significativo de su incidencia en sujetos de edad, asociada a comorbilidades, polifarmacia, deterioro cognitivo y envejecimiento con particularidades según el tipo de población estudiado y asociada a un pronóstico de alta mortalidad y discapacidad. El “Paciente Crónico Complejo” (PCC), un subgrupo poblacional emergente, se define por la presencia de esas condiciones asociadas a un mayor riesgo de sufrir una ICH. Disponer de una escala que pudiera facilitar información pronóstica sobre supervivencia a medio y largo plazo tras una ICH, podría facilitar la toma de decisiones relacionadas con la intensidad del tratamiento, y organización de las necesidades, con mayor conocimiento tanto por los profesionales de la salud como por el entorno del paciente. No obstante, la mayoría de escalas para valorar el pronóstico tras sufrir una ICH, son de origen hospitalario con criterios no accesibles desde Atención primaria.

**Objetivos e hipótesis.** Objetivo principal: elaborar una escala pronóstico del riesgo de mortalidad a cinco años después de sufrir una ICH en población general y validarla en la cohorte de pacientes registrados en su historia clínica como PCC en el ámbito de la Atención Primaria. Objetivos secundarios: 1/ Conocer la epidemiología de ICH. 2/ Cuantificar la Mortalidad Innecesariamente Prematura y Sanitariamente Evitable (MIPSE) y conocer las características de la evitabilidad de la ICH. 3/ Identificar factores pronósticos de mortalidad tras sufrir una ICH. 4/ Estratificar el riesgo de mortalidad tras el alta hospitalaria por un episodio ICH en Atención primaria. Hipótesis nula: no hay diferencias en el riesgo de mortalidad después de un episodio ICH entre la población PCC y población general.

**Material y Métodos.** Estudio observacional, multicéntrico, retrospectivo y de base comunitaria, en población general y en una cohorte de población PCC. Información recopilada de la historia clínica electrónica compartida de Cataluña (HC3). Variable principal: muerte por cualquier causa tras un episodio de ICH. Todos los sujetos fueron seguidos desde el alta hospitalaria hasta la muerte o final

del estudio. Las variables pronóstico: sociodemográficas; clínicas; valor en índice Charlson y en escalas de Barthel, Rankin, HAS-BLED, Pfeiffer, escala de Gijón score; antecedente de caídas; y número y tipo de fármacos, y estado vital.

Inicialmente se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes que sufrieron una ICH entre 2006-2016, para identificar las variables asociadas al pronóstico de mortalidad tras una ICH mediante un modelo de Cox multivariante. A partir de las variables significativas, se construyó un modelo predictivo (ICH-AP) que estratificó los pacientes por su riesgo de mortalidad a cinco años (grupos de riesgo bajo, medio y alto). Curvas de mortalidad Kaplan-Meier en cada uno de los grupos de riesgo. Curvas ROC y AUC para evaluar la capacidad de estratificación y predicción del pronóstico. Mediante regresión logística regularizada con validación cruzada diez veces descartándose el veinte por ciento de los datos para evaluar la validez interna.

La validación externa se realizó sobre la población PCC del territorio. Con el modelo ICH-AP, se estratificó en grupos de riesgo para realizar el análisis de supervivencia de cada grupo según el método de Kaplan-Meier y su comparación mediante la prueba Log-Rank. Empleamos curvas ROC para valorar la concordancia de nuestro índice con su aplicación sobre la muestra de validación.

## **RESULTADOS PRINCIPALES EN POBLACIÓN GENERAL:**

**Conocer la epidemiología de la (ICH):** Se incluyeron 262 casos (58% hombres) con una edad media  $73,3 \pm 12,4$  años. Tiempo medio de seguimiento 1,42 años. Tasa de densidad de incidencia fue de 0,22/1000 personas/año (IC95% 0.20-0.25). 43,7% de episodios ocurren  $>80$  años. Incremento exponencial  $\geq 55$  años en hombres y  $\geq 75$  en mujeres. La probabilidad de supervivencia y la autonomía funcional son significativamente inferiores en las mujeres. Se identificaron como factores pronósticos independientes: la edad (OR 1,18 IC95% 1,07-1,29  $p < 0,001$ ), el tratamiento anticoagulante (OR 4,65 IC95% 1,10-19,6  $p 0,036$ ), la polimedicación (OR 1,08 IC95% 1,03-1,13  $p 0,001$ ) y el tratamiento con antidepresivos ISRS (OR 9,71 IC95% 1,23-76,68  $p 0,031$ ).

**Cuantificar la Mortalidad Innesariamente Prematura y Sanitariamente Evitable (MIPSE) y**

**conocer la magnitud y características de la evitabilidad de la ICH.** Se utilizó la clasificación MIPSE (Mortalidad Innecesariamente Prematura y Sanitariamente Evitable) que incluye: los traumatismos asociados al episodio de hemorragia en todas las edades, el consumo de alcohol en todas las edades, la hipertensión sistólica (0-74 años)  $\geq 160$  mmHg, y la diabetes mellitus (0-49 años). Definición: “*incidencia evitable*” como *aquellos casos de ICH asociada a causas externas que disponen de tratamiento o medidas de prevención y que podrían haberse evitado si el sistema hubiera actuado correctamente en todos sus pasos*. Según la clasificación MIPSE, un 40,1% de los casos se asocian a factores evitables, la hipertensión arterial y el traumatismo asociado están presentes en el 89,7% de pacientes que sufren una ICH asociada a factores prevenibles o tratables. La incidencia de ICH evitables significaría el 66,6% de todos los casos  $< 75$  años y el 22,7%  $\geq 75$  años. Porcentaje total de incidencia evitable 36,6%. Según MIPSE, la evitabilidad de la ICH sería relativamente baja en el periodo de su mayor incidencia ya que parecen estar condicionadas por la interacción de comorbilidades y la decisión de introducir tratamientos, la edad y el sexo.

**Identificar los factores pronósticos de mortalidad tras sufrir una ICH:** La mortalidad global fue 62,2%. Edad media  $75,13 \pm 12,62$  años. La mortalidad general 43,8/100 personas al año; 55,16/100 mujeres y 37,82 / 100 hombres. La tasa de mortalidad más alta fue en pacientes tratados por deterioro cognitivo (85,7%) y/o un mal estado funcional Barthel  $< 60$  (84%). Los factores identificados como pronósticos de mortalidad: edad  $\geq 80$  años [HR 2,10 (IC95% 1,48-2,99,  $p < 0,001$ )], deterioro cognitivo [HR 2,04 (IC95% 1,24-3,36,  $p = 0,005$ )], Barthel  $\leq 60$  tras el episodio [HR 3,84 (IC95% 2,51-5,88,  $p < 0,001$ )], valor HAS-BLED [HR 1,23 (CI95% 1,05-1,44,  $p = 0,008$ )] y no tratamiento previo con estatinas [HR 1,47 (IC95% 1,03-2,10,  $p = 0,032$ )].

**Estratificar el riesgo de mortalidad después del alta hospitalaria por un episodio ICH en Atención primaria:** la puntuación media en el modelo ICH-AP:  $5,58 \pm 1,95$  (rango 0-10). Se obtuvieron tres grupos de riesgo: Grupo (L1) bajo riesgo (0 a 1 punto): 46 pacientes (17,6%). Muertes 7 (15,21%). Grupo (L2) riesgo medio (2 a 5 puntos): 113 pacientes (43,1%). Muertes 70 (65,4%). Grupo (L3) alto riesgo (6 o más puntos): 103 pacientes (39,31%). Muertes 86 (83,5%). El valor del índice AUC: 0,892 (95% 0,850-0,934), mostrando buen poder predictivo. Para los niveles de riesgo, el valor AUC fue: bajo riesgo, 0,97 (IC del 95%: 0,92-1); riesgo intermedio, 0,83 (IC del 95%: 0,75-

0,92); y alto riesgo, 0,85 (IC del 95%: 0,76-0,93). La probabilidad media de supervivencia a 5 años en el grupo de bajo riesgo es del 80,8% (IC del 95%: 0,67-0,96); 33,6% (IC del 95%: 0,24-0,45) en el riesgo medio; y el 12,8% (95% 6,9-23,6) en el de alto riesgo. El análisis comparativo de la supervivencia de los tres grupos de riesgo muestra Log-Rank  $p < 0,0001$ .

**OBJETIVO PRINCIPAL: elaborar una escala pronóstico del riesgo de mortalidad después de una ICH en población general y validación en PCC en el ámbito de la Atención Primaria.**

**RESULTADOS EN POBLACIÓN PCC:** 3.594 pacientes sin ICH previa seguidos prospectivamente en el período 01/01/2013-12/31/2017. 161 casos de ICH (55,9% mujeres) y densidad de incidencia de ICH 15,0/1000 personas/año (IC95% 12,8-17,5). Edad media 86,1±8,4 años. Tiempo medio de seguimiento 3,89 años (IC95% 3,84-93). Valor medio en el modelo ICH-AP 4,57 ± 2,39. Tasa de mortalidad general 58,4%. La prevalencia de comorbilidades fue similar por sexo, aunque las mujeres eran mayores ( $p < 0,001$ ) pero sin diferencia en el valor medio de la escala Barthel. La comparación entre ambas poblaciones (general frente a PCC) mostró diferencias en edad, prevalencia de comorbilidades, riesgo de hemorragia, y deterioro cognitivo y funcional, todos significativamente más altos entre los casos PCC. El AUC 0,57 (IC 95% 0,48-0,66). El análisis comparativo de la supervivencia de los tres grupos de riesgo Log-Rank  $p=0,104$ . Existen diferentes patrones de mortalidad entre población general y PCC. Sólo la edad superior a 80 años y el valor HAS-BLED >3 como medición del riesgo de sangrado, se mantuvieron como factores pronósticos independientes de mortalidad tanto en población general como en PCC.

## **CONCLUSIONES:**

1. El índice ICH-AP es una escala clínica que puede usarse para mejorar la predicción pronóstico de mortalidad en atención primaria tras un episodio de ICH. El AUC fue 0,89 (IC 95% 0,85-0,93).

2. La edad, estado funcional, HAS-BLED, deterioro cognitivo, y no tratamiento previo con estatinas, se identifican como factores pronósticos de mortalidad a largo plazo en población general que ha sufrido una ICH.
3. Existen diferentes patrones de mortalidad tras sufrir un ICH entre población general y PCC por lo que se deberían investigar sobre aspectos particulares asociados a este grupo poblacional.
4. Solo la edad y el valor HAS-BLED se mantuvieron como factores pronósticos independientes de mortalidad en población general y en PCC.
5. El índice ICH-AP no resultó significativo en la validación externa en población PCC, posiblemente debido a diferencias en la edad, y comorbilidades asociadas al riesgo de sangrado en dicha población.

Investigaciones futuras deberían definir qué escala de riesgo de sangrado sería más útil para detectar PCC con alto riesgo de ICH y qué medidas preventivas serían más efectivas en modificación de los factores de riesgo evitables.



## **Intracerebral Hemorrhage in Chronic Complex Patients: epidemiology, prognostic factors, and preventability**

**Background and justification:** Intracerebral Hemorrhage (ICH) shows a significant increase in its incidence in elderly subjects, associates with comorbidities, polypharmacy, cognitive decline, and aging, with characteristics depending on the type of population studied and associated with a prognosis of high mortality and disability. The “Complex Chronic Patient” (CCP), an emerging population subgroup, is defined by the presence of these conditions associated with an increased risk of suffering ICH. Having a scale that could provide prognostic information on medium and long-term survival after ICH could facilitate decision-making related to the intensity of treatment, and organization of needs, with greater knowledge by both health professionals and by the patient’s environment. However, the majority of scales to assess the prognosis after suffering ICH are of hospital origin with criteria not accessible from Primary Care.

**Objectives and hypotheses:** Main objective: to develop a prognostic scale of the risk of mortality at five years after suffering an ICH in the general population and to validate it in the cohort of patients registered in their clinical history as CCP in the field of Primary Care. Secondary objectives: 1/To know the epidemiology of ICH. 2 /Quantify Unnecessarily Premature and Sanitary Avoidable Mortality (MIPSE) and know the preventability characteristics of ICH. 3 /Identify prognostic factors of mortality after suffered an ICH. 4 / Stratify the risk of mortality after discharge from an ICH episode in Primary Care. Null hypothesis: there are no differences in the risk of mortality after an ICH episode between the CCP population and the general population.

**Material and methods:** Observational, multicenter, retrospective, community-based study in the general population and in a CCP population cohort. Information collected from the shared electronic medical record of Catalonia (HC3). Main variable: death from any cause after an ICH episode. All subjects were followed from discharge from hospital until death or end of study. Prognostic variables: sociodemographic; clinics; value in Charlson index and on scales of Barthel, Rankin, HAS-BLED, Pfeiffer, Gijón score scale; history of falls; and number and type of drugs, and vital status.

Initially, a retrospective study of patients who suffered an ICH between 2006-2016 was carried out to identify the variables associated with the prognosis of mortality after ICH using a multivariate Cox model. Based on the significant variables, a predictive model (ICH $\rightarrow$ -AP) was constructed that stratified the patients by their risk of mortality at five years (low, medium and high risk groups). Kaplan-Meier mortality curves in each of the risk groups. ROC and AUC curves to evaluate the stratification capacity and prediction of the forecast. Using regularized logistic regression with cross-validation ten times, twenty percent of the data were discarded to assess internal validity.

External validation was performed on the CCP population of the territory. With the ICH-AP model, risk groups were stratified to perform survival analysis of each group according to the Kaplan-Meier method and their comparison using the Log-Rank test. We use ROC curves to assess the agreement of our index with its application on the validation sample.

#### **MAIN RESULTS IN THE GENERAL POPULATION:**

**1: Know the epidemiology of (ICH):** 262 cases (58% men) with a mean age of  $73.3 \pm 12.4$  years were included. Average follow-up time 1.42 years. Incidence density rate was 0.22 / 1000 people / year (95% CI 0.20-0.25). 43.7% of episodes occur  $> 80$  years. Exponential increase  $\geq 55$  years in men and  $\geq 75$  in women. The probability of survival and functional autonomy are significantly lower in women. Independent prognostic factors were identified: age (OR 1.18 95% CI 1.07-1.29 p  $< 0.001$ ), anticoagulant treatment (OR 4.65 95% CI 1.10-19.6 p 0.036), polypharmacy (OR 1.08 95% CI 1.03-1.13 p 0.001) and treatment with SSRI antidepressants (OR 9.71 95% CI 1.23-76.68 p 0.031).

**2: To quantify the Unnecessarily Premature and Sanitary Avoidable Mortality (MIPSE) and to know the magnitude and characteristics of the avoidability of ICH.** The MIPSE classification (Unnecessarily Premature and Sanitary Avoidable Mortality) was used, which includes: trauma associated with the bleeding episode at all ages, alcohol consumption at all ages, systolic hypertension (0-74 years)  $\geq 160$  mmHg, and diabetes mellitus (0-49 years). Definition: “*avoidable incidence*” as those cases of ICH associated with external causes that have treatment or preventive measures and that could have been avoided if the system had acted correctly in all its steps. According to the

MIPSE classification, 40.1% of cases are associated with preventable factors, high blood pressure and associated trauma are present in 89.7% of patients who suffer an ICH associated with preventable or treatable factors. The incidence of avoidable ICH would mean 66.6% of all cases <75 years and 22.7% ≥75 years. Total percentage of avoidable incidence 36.6%. According to MIPSE, the avoidability of ICH would be relatively low in the period of its highest incidence since they seem to be conditioned by the interaction of comorbidities and the decision to introduce treatments, age and sex.

**3: Identify the prognostic factors of mortality after suffering an ICH:** The global mortality was 62.2%. Average age 75.13±12.62 years. General mortality 43.8 / 100 people a year; 55.16 / 100 women and 37.82 / 100 men. The highest mortality rate was in patients treated for cognitive impairment (85.7%) and / or poor Barthel functional status <60 (84%). Factors identified as prognostic mortality: age ≥80 years [HR 2.10 (95% CI 1.48-2.99, p <0.001)], cognitive decline [HR 2.04 (95% CI 1.24-3.36, p = 0.005)], Barthel ≤ 60 after the episode [HR 3.84 (95% CI 2.51-5.88, p <0.001)], HAS-BLED value [HR 1.23 (95% CI 1.05-1.44, p = 0.008)] and no previous treatment with statins [HR 1.47 (95% CI 1.03-2.10, p = 0.032)].

**4: Stratify the risk of mortality after discharge from an ICH episode in Primary Care:** the average score in the ICH-AP model: 5.58 ± 1.95 (range 0-10). Three risk groups were obtained: Low risk group (L1) (0 to 1 point): 46 patients (17.6%). Deaths 7 (15.21%). Medium risk group (L2) (2 to 5 points): 113 patients (43.1%). Deaths 70 (65.4%). High risk group (L3) (6 or more points): 103 patients (39.31%). Deaths 86 (83.5%). The value of the AUC index: 0.892 (95% 0.850-0.934), showing good predictive power. For risk levels, the AUC value was: low risk, 0.97 (95% CI 0.92-1); intermediate risk, 0.83 (95% CI 0.75-0.92); and high risk, 0.85 (95% CI 0.76-0.93). The median 5-year survival probability in the low-risk group is 80.8% (95% CI 0.67-0.96); 33.6% (95% CI: 0.24-0.45) in the medium risk; and 12.8% (95% 6.9-23.6) in the high risk. The comparative analysis of the survival of the three risk groups shows Log-Rank p <0.0001.



**MAIN OBJECTIVE: to develop a prognostic scale of mortality risk after ICH in the general population and validation in CCP in the field of Primary Care**

**RESULTS IN THE CCP POPULATION:** 3,594 patients without prior ICH followed prospectively in the period 01/01/2013-12/31/2017.161 ICH cases (55.9% women) and ICH incidence density 15.0/1000 people /year (95% CI 12.8-17.5).Average age  $86.1 \pm 8.4$  years.Average follow-up time 3.89 years (95% CI 3.84-93).Average value in the ICH-AP model  $4.5 \pm 2.39$ . Overall mortality rate 58.4%. The prevalence of comorbidities was similar by sex, although the women were older ( $p < 0.001$ ) but with no difference in the mean value of the Barthel scale. The comparison between both populations (general vs. CPP) showed differences in age, prevalence of comorbidities, risk of bleeding, and cognitive and functional impairment, all significantly higher among CCP cases. The AUC 0.57 (95% CI 0.48-0.66). Comparative analysis of the survival of the three risk groups Log-Rank  $p = 0.104$ . There are different mortality patterns between the general population and the CCP. Only the age over 80 years and the HAS-BLED value  $> 3$  as a measurement of the risk of bleeding, remained as independent prognostic factors for mortality in both the general population and the CCP.

**CONCLUSIONS:**

1. The ICH-AP index is a clinical scale that can be used to improve the prognostic prediction of mortality in primary care after an episode of ICH. The AUC was 0.89 (95% CI 0.85-0.93).
2. Age, functional status, HAS-BLED, cognitive impairment, and no previous treatment with statins, are identified as prognostic factors for long-term mortality in the general population that has suffered an ICH.
3. There are different patterns of mortality after suffering an ICH between the general population and CCP, therefore, particular aspects associated with this population group should be investigated.
4. Only age and HAS-BLED value were maintained as independent prognostic factors for mortality in the general population and in CCP.

5. The ICH-AP index was not significant in the external validation in the CCP population, possibly due to differences in age and comorbidities associated with the risk of bleeding in said population.
6. Future research should define which bleeding risk scale would be most useful for detecting CCP with high risk of ICH and what preventive measures would be more effective in modifying avoidable risk factors.



## 10. INTRODUCCIÓN

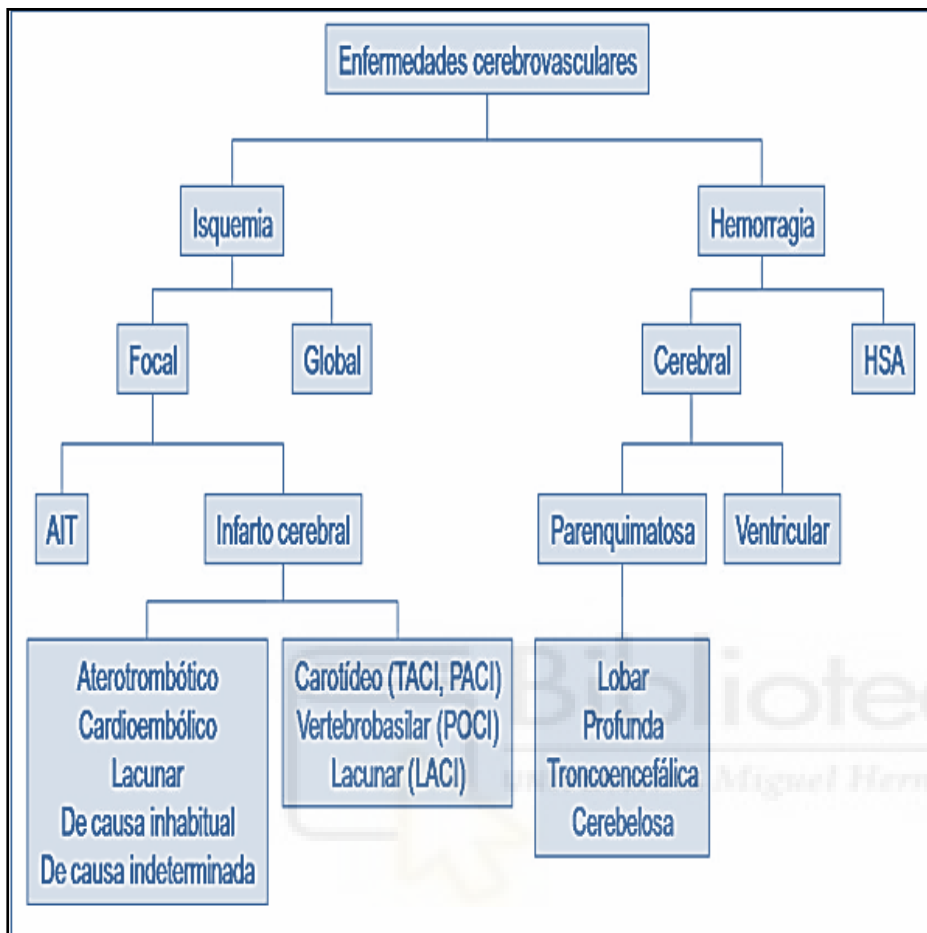


## 10. Epidemiología de la Hemorragia Intracerebral

### 10.1.1. Situación a nivel mundial

La Hemorragia Intracerebral (ICH) es el segundo subtipo más común de accidente cerebrovascular después del accidente cerebrovascular isquémico y representa aproximadamente del 10% al 20% de todos los accidentes cerebrovasculares [1]. La hemorragia intracerebral ocurre cuando un vaso sanguíneo se rompe dentro del parénquima cerebral. La ICH primaria se refiere a la hemorragia intracerebral en ausencia de una lesión única subyacente clara y es el tipo más frecuente de hemorragia intracerebral. También puede ocurrir como una complicación de una lesión preexistente, como malformación vascular o tumor, y se conoce entonces como hemorragia intracerebral secundaria. En este estudio tomamos como referencia la clasificación de tipos clínicos) adoptada por la SEN (Sociedad Española de Neurología) para los Ictus hemorrágicos [figura 1] y la clasificación CIE, publicada por la OMS y utilizada a nivel internacional para fines estadísticos relacionados con morbilidad y mortalidad. Este sistema está diseñado para promover la comparación internacional de la recolección, procesamiento, clasificación y presentación de estas estadísticas. La CIE es la clasificación central de la *WHO Family of International Classifications (WHO-FIC- la Familia de Clasificaciones Internacionales de la OMS)* [tabla 1]. En el grupo IX de enfermedades del sistema circulatorio se incluye la clasificación estadística del grupo de enfermedades cerebrovasculares, utilizada como referencia en la codificación de la morbi-mortalidad. Desde el punto de vista clínico, la hemorragia intracerebral se clasifica generalmente de acuerdo a su ubicación anatómica en lobar y hemorragia intracerebral profunda, aunque en este trabajo estudiamos cualquier tipo de hemorragia intracerebral, independientemente de su localización y etiología.

Figura 1: Clasificación clínica de los ictus según su naturaleza



Adaptado de: Díez-Tejedor (ed.).ISBN:84-8124-225-X.Barcelona: ProusScience,2006:133-183.

**Tabla 1: Lista de códigos de ICH. Clasificación CIE-10**

Capítulo	Códigos	Título
<b>IX</b>	<a href="#"><u>I00-I99</u></a>	<b>Enfermedades del sistema circulatorio. Enfermedades cerebrovasculares (I60-I62.1)</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ (I60) Hemorragia subaracnoidea</li> <li>▪ (I60.0) Hemorragia subaracnoidea del sifón y la bifurcación carótida</li> <li>▪ (I60.1) Hemorragia subaracnoidea de la arteria cerebral intermedia</li> <li>▪ (I60.2) Hemorragia subaracnoidea de la arteria comunicante anterior</li> <li>▪ (I60.3) Hemorragia subaracnoidea de la arteria comunicante posterior</li> <li>▪ (I60.4) Hemorragia subaracnoidea de la arteria basilar</li> <li>▪ (I60.5) Hemorragia subaracnoidea de la arteria vertebral</li> <li>▪ (I60.6) Hemorragia subaracnoidea de otras arterias intracraneales</li> <li>▪ (I60.7) Hemorragia subaracnoidea de la intracraneales sin especificar</li> <li>▪ (I61) Hemorragia intracerebral</li> <li>▪ (I61.0) Hemorragia intracerebral hemisférica subcortical</li> <li>▪ (I61.1) Hemorragia intracerebral hemisférica cortical</li> <li>▪ (I61.2) Hemorragia intracerebral hemisférica sin especificar</li> <li>▪ (I61.3) Hemorragia intracerebral en la médula espinal</li> <li>▪ (I61.4) Hemorragia intracerebral en el cerebelo</li> <li>▪ (I61.5) Hemorragia intracerebral intraventricular</li> <li>▪ (I61.6) Hemorragia intracerebral múltiplemente localizada</li> <li>▪ (I62) Otras hemorragias intracraneales no traumáticas</li> <li>▪ (I62.0) Hemorragia subdural hemorrage (aguda)(no-traumática)</li> <li>▪ (I62.1) Hemorragia extradural no-traumática</li> </ul>

Los datos sobre las tendencias temporales de la hemorragia intracerebral son contradictorios; algunos estudios indican una disminución en la hemorragia intracerebral en las dos últimas décadas [2,3] mientras que otros estudios muestran cifras estables en el mismo período de tiempo [4,5] y aún otros estudios muestran un aumento [6,7]. Una posible explicación para los resultados contradictorios entre los estudios es que el número de hemorragias intracerebrales debidas a la hipertensión arterial, han disminuido en el tiempo gracias a un mejor tratamiento de esta, pero serían contrarrestados por un aumento en el número de hemorragias intracerebrales relacionadas con el uso de anticoagulantes orales (warfarina) [8]. En concordancia entre los diversos estudios se ve que la incidencia de hemorragia intracerebral aumenta fuertemente con la edad, así las personas de 85 años y más tienen un aumento de casi diez veces en el riesgo anual de hemorragia intracerebral en comparación con las personas de 45 a 54 años [9].

Nos enfrentamos pues a una epidemia de morbilidad múltiple y una creciente complejidad de las necesidades de salud [10,11] como resultado del cambio demográfico al que se asocia un envejecimiento poblacional y un cambio en las circunstancias globales de los países. En los países desarrollados, alrededor del 3-5% de las personas pueden identificarse como pacientes crónicos complejos (PCC) [12] que tienen un riesgo cada vez mayor de accidente cerebrovascular [13].

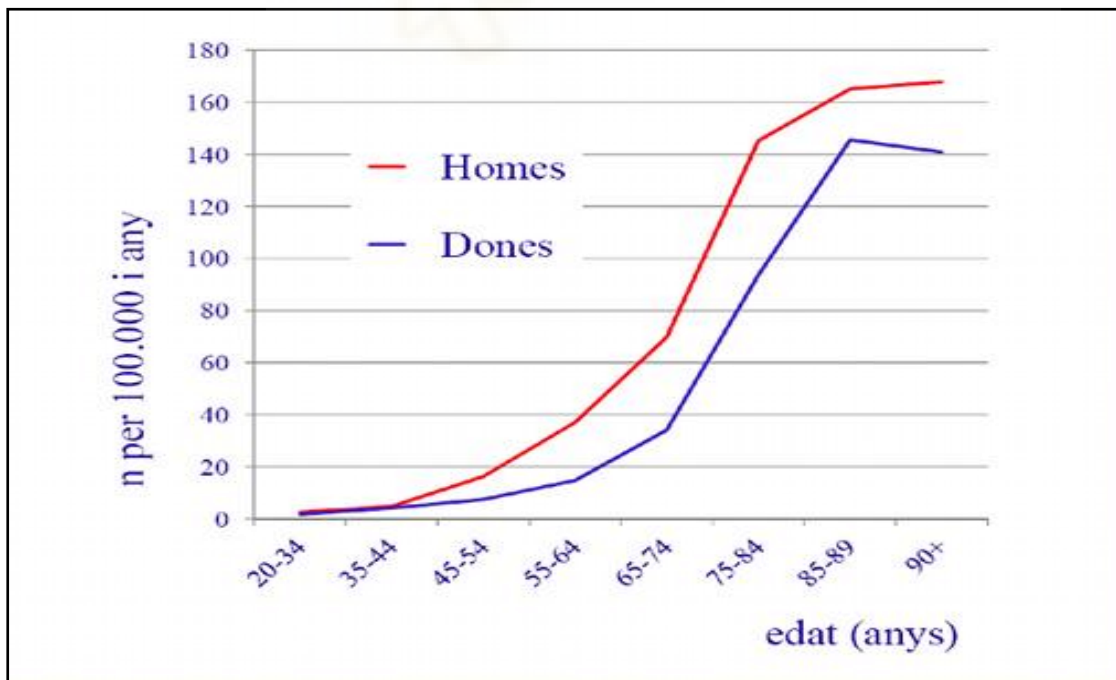
Aunque la población europea de  $\geq 65$  años se duplicará para el año 2050, existen pocos estudios sobre la epidemiología del accidente cerebrovascular hemorrágico y, poco ha sido publicado acerca del posible impacto de la incidencia de la ICH y de las posibilidades de modificar su evolución, así como del pronóstico a largo plazo tras sufrir un episodio de ictus hemorrágico. Desafortunadamente, hay muchas consecuencias negativas después de un Ictus hemorrágico, y la alta mortalidad y los malos resultados funcionales, cognitivos y psicológicos afectan a una proporción sustancial de estas personas [14-17]. A medida que crece la población mundial de personas con morbilidades cardiovasculares a largo plazo, los servicios de investigación y salud deberán centrarse cada vez más en prevenir y controlar las consecuencias a largo plazo del accidente cerebrovascular. La prevención de estos efectos negativos es de gran importancia porque ya hoy en día, son problemas importantes para los proveedores de salud y servicios socio sanitarios. En los últimos 20-30 años, los problemas relacionados con el envejecimiento y el accidente cerebrovascular hemorrágico se han convertido en un problema destacado en la atención médica global. Entre las principales causas de mortalidad en el

mundo, las enfermedades cardiovasculares son las principales durante los últimos 15 años, ocasionando entre la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, 15,2 millones de defunciones en 2016. [18]

### 10.1.2. Situación a nivel de España

Datos del estudio IBERICTUS [19] en 2012, único estudio de prevalencia de todo el territorio nacional sobre Ictus, demuestra unas tasas crudas de incidencia de 155 casos por 100.000 habitantes/año para la población total por cada 100.000 habitantes (IC95%) y estandarizada para la población europea de 23 (21-26). En Catalunya la tasa bruta de incidencia anual de la ICH es de  $26,9 \times 10^5$  [figura 2], una cifra similar a la descrita en otros países [20]. Las tasas de incidencia aumentan claramente con la edad en ambos sexos, con un pico de 85 años o más. Se prevé que dicha incidencia se incremente un 35% entre 2015 y 2035 debido, en gran parte, al aumento de la esperanza de vida de la población [20].

**Figura 2: Tasa de incidencia anual por 10<sup>5</sup> habitantes de ICH en Cataluña**





Según los últimos datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística en 2016 fallecieron en España 27.122 personas por accidentes cerebrovasculares, siendo la segunda causa de defunción, y la primera en mujeres, solo superada por enfermedades isquémicas del corazón. España presenta una tasa ajustada de mortalidad por cien mil habitantes de hemorragias intracerebrales de (8,97), existiendo no obstante diferencias entre las diversas comunidades autónomas, correspondiendo las mayores tasas a la comunidad foral de Navarra (11,34), seguido de Ceuta (10,64) y la menor a Cantabria (6,39) [18]. En Cataluña la mortalidad evitable cerebrovascular tiene una tasa total de  $9,82/10^5$  en el año 2012,  $12,04/10^5$  en hombres y  $7,57/10^5$  en mujeres. Constituye la cuarta causa susceptible de intervención por los servicios de asistencia sanitaria después de la cardiopatía isquémica, la neoplasia de pulmón y las causas externas [21].

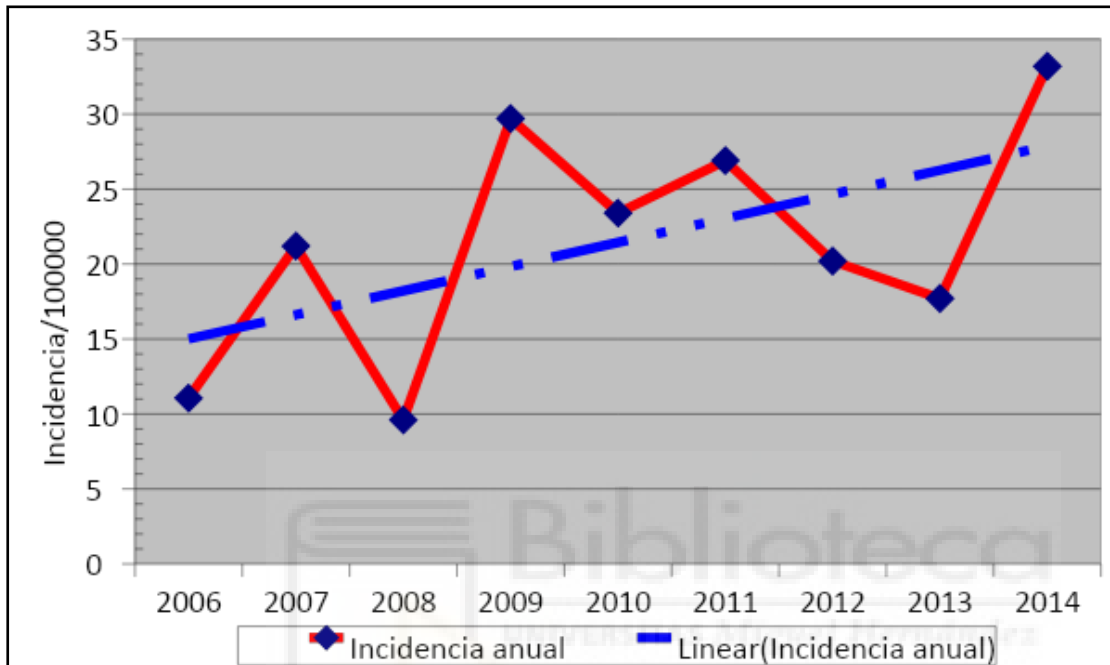
### 10.1.3. Situación en la población de estudio

En los resultados el primer estudio Ebrictus [22] se objetivó clínica y epidemiológicamente un incremento en el porcentaje de ictus hemorrágicos, que progresó del 7,9% al 14,8%, de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

La prevalencia de ictus hemorrágicos del territorio se duplicó prácticamente desde el año 2007 al 2014, lo que podría deberse al envejecimiento de nuestra población, a la que se asocian comorbilidades como la fibrilación auricular [22,23] tributaria de tratamientos anticoagulantes, que están asociados a un incremento de hemorragias cerebrales de forma directa o indirecta [24,25].

Para ello también se investiga la “incidencia evitable” de los casos de hemorragia intracerebral (ICH), asociados a causas externas que disponen de tratamiento o medidas preventivas y que podrían haberse evitado, si el Sistema hubiese actuado correctamente en todas sus intervenciones. Se utiliza la clasificación MIPSE (mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable)[26] para conocer los casos que se asocian a factores evitables.

Figura 3: Incidencia bruta acumulada ICH por 10<sup>5</sup>hab/año en el periodo 2006-2014.



De los datos de este primer estudio en nuestro territorio[14], sabemos que se produjo un incremento exponencial a partir de los 55 años en hombres y 75 años en mujeres, con una curva bimodal: un período de alta evitabilidad y baja incidencia en pacientes con edad  $\leq 75$  años, que presentan un predominio de los factores de riesgo tratables o prevenibles MIPSE clásicos, donde la hipertensión arterial supone el (19,6%) y los traumatismos asociados un (16,4%) y un segundo período  $\geq 75$  años de baja evitabilidad y alta incidencia, que no se asocia a los factores MIPSE clásicos, sino a la interacción de la edad, género, co-morbilidades asociadas y los tratamientos asociados a la cronicidad, produciéndose  $>40\%$  en pacientes con criterios de Paciente Crónico Complejo (PCC).

La incidencia de hemorragias intracerebrales evitables significaría un 66,6% de todos los casos por debajo de los 75 años y el 22,7% en edades superiores a los 75 años. El porcentaje de evitabilidad total sería de un 36%.

Además encontramos dos hechos destacables más: la ausencia de estudios sobre factores asociados al riesgo de sufrir una hemorragia intracerebral especialmente en el ámbito de la Atención Primaria; y la cierta asunción de inevitabilidad de los episodios de hemorragia intracerebral a partir de los 70-74 años, ya que los factores asociados previamente dejan de ser considerados MIPSE en las clasificaciones disponible. Su análisis se realiza sobre la mortalidad general y trunca (1-74 años). Este hecho induciría a pensar que  $\geq 75$  años en que se produce la mayor incidencia de los episodios de hemorragia intracerebral, los mismos no cumplirían los criterios de mortalidad evitable y la propuesta MIPSE sería de utilidad limitada en la monitorización de los servicios en enfermedades e incapacidades cuya incidencia fuera predominantemente por encima de los 75 años de edad. Proponemos una actualización de la tabla MIPSE adaptada al incremento etario de la población.

Según la tabla MIPSE, la evitabilidad de las ICH sería relativamente baja en el periodo de su mayor incidencia. En cambio la identificación de factores de riesgo en el periodo de mayor incidencia de casos aportaría mayores oportunidades de evitabilidad. Estas mayoritariamente parecen estar condicionadas por la interacción de las comorbilidades y la decisión de introducir tratamientos, la edad y el sexo. El desarrollo de estudios sobre el impacto de los factores clásicos MIPSE y de los factores asociados por comorbilidad y tratamientos permitirían modificar las expectativas actuales de evitabilidad de la ICH.

La tasa bruta anual de ICH fue  $21,5/10^5$ /año detectándose una tendencia al aumento de la incidencia durante el periodo

## **10.2. Factores de riesgo de hemorragia intracerebral**

El estudio INTERSTROKE [27], un estudio internacional de casos y controles de 6,000 personas en 22 países en todo el mundo, mostró que la hipertensión, el tabaquismo, la relación cintura-cadera, la dieta y el alto consumo de alcohol fueron los principales factores de riesgo para ICH, y estos factores de riesgo modificables explicaron el 88,1% del riesgo atribuible a la población.

Diferentes factores han sido asociados al riesgo de ICH, pero no existe evidencia acerca de que todos sean factores de riesgo modificables de la ICH:

### **10.2.1. Factores evitables o modificables**

#### **10.2.1.1. Situación socioeconómica**

Las personas que viven en las zonas más desfavorecidas en comparación con las más ricas, con una privación socioeconómica, presentan asociada multimorbilidad 10-15 años antes; la prevalencia de trastornos de salud física y mental es de 11,0%, en el área más desfavorecida vs 5,9%, en la menos desfavorecida. [28]

#### **10.2.1.2. Hipertensión arterial**

La hipertensión arterial es el factor de riesgo modificable más relevante, con una frecuencia estimada del 50% en los casos de ICH. El riesgo está relacionado con la gravedad y duración de la hipertensión arterial, se ha demostrado un riesgo creciente de ICH con el grado creciente de hipertensión arterial. La incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico aumenta progresivamente con el aumento de la presión arterial, además la hipertensión arterial de larga evolución se asocia con la ICH no lobar en términos de riesgos relativos [29,30].

#### **10.2.1.3. Tabaquismo y consumo de alcohol**

Los factores de estilo de vida saludable están asociados con un menor riesgo de accidente cerebrovascular, y existe una asociación inversa gradual entre el número de indicadores de estilo de vida saludable y los riesgos de accidente cerebrovascular total, tanto hemorrágico, como isquémico [31-33].

#### **10.2.1.4 Índice cintura-cadera**

Los extremos del IMC están asociados con un mayor riesgo de ICH profunda, pero no de ICH lobar, lo que sugiere un papel para el IMC en las patologías vasculares subyacentes a ICH profunda, pero no en patologías como la angiopatía amiloide cerebral que causan ICH en las regiones cerebrales lobares

[34].

#### **10.2.1.5. Diabetes Mellitus**

La diabetes confiere un doble exceso de riesgo para una amplia gama de enfermedades vasculares, independientemente de otros factores de riesgo convencionales. Si bien, no puede considerarse un factor de riesgo para la aparición de ICH si se ha demostrado que el nivel alto de glucosa al ingreso o a las 24 horas también se asocia con un mayor riesgo de mortalidad temprana a los 30 días [35].

#### **10.2.1.6. Colesterol LDL**

Recientemente, se han publicado grandes estudios de cohortes que examinan el LDL-C y el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico en diferentes poblaciones. Un aumento de 10 mg / dL en LDL-C se asoció con una disminución del riesgo del 3% de accidente cerebrovascular hemorrágico. La asociación parece ser más pronunciada en los asiáticos, en relación con los caucásicos [36].

#### **10.2.1.7. La asociación de fármacos**

El aumento en la prescripción de antiagregantes, y anticoagulantes en el contexto de comorbilidades asociadas como la fibrilación auricular [21,24] y la prescripción de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), han mostrado en diversos metaanálisis que aumentan el riesgo de ICH sobre todo en asociación con la toma de anticoagulantes y asociados al aumento en la edad [37,38]. El uso de warfarina aumenta el riesgo de ICH de dos a cinco veces, dependiendo de la intensidad de la anticoagulación [39].

#### **10.2.1.8. Drogas simpaticomiméticas (cocaína, heroína, anfetamina, fenilpropanolamina y efedrina)**

Se ha relacionado el uso de productos que contienen fenilpropanolamina con el accidente cerebrovascular hemorrágico, a menudo después del primer uso de estos productos, en un estudio realizado en pacientes jóvenes en Estados Unidos sugieren que la fenilpropanolamina en los supresores del apetito, y posiblemente en los remedios para el resfriado, es un factor de riesgo independiente para el accidente cerebrovascular hemorrágico en las mujeres [40]. La ICH asociada

con el uso de metanfetamina y cocaína en los jóvenes, se asocia con malos resultados clínicos. Los mecanismos de la ICH asociada a metanfetamina incluyen hipertensión, vasculitis, toxicidad vascular directa y vasoespasmo. Dado el aumento en el consumo mundial de metanfetaminas, la incidencia de ICH relacionada con la misma es muy posible que aumente, con el consiguiente incremento de la carga de la enfermedad [41].

## **10.2.2. Factores no evitables o no modificables**

### **10.2.2.1. Edad**

Diversos estudios [7,8] describen que la incidencia de hemorragia intracerebral aumenta con la edad, así las personas de 85 años y más tienen un aumento de casi diez veces en el riesgo anual de hemorragia intracerebral en comparación con las personas de 45 a 54 años [9].

### **10.2.2.2. Etnia**

La incidencia de ICH es sustancialmente variable entre países y etnias. En una revisión sistemática de 36 estudios epidemiológicos basados en la población, la tasa de incidencia de ICH por 100,000 personas-año fue 51,8 en asiáticos, 24,2 en blancos, 22,9 en negros y 19,6 en hispanos [9].

### **10.2.2.3. Género**

Se han descrito importantes diferencias de género en pacientes con un primer episodio de ICH. Las mujeres son más propensas a experimentar accidentes cerebrovasculares hemorrágicos cerebelosos que los hombres, y presentan más ICH hemisféricos derechos que los hombres, lo que podría influir en la recuperación funcional y los resultados de mortalidad. Las mujeres tienen casi el doble de probabilidades de morir dentro de los 7 días posteriores a un ICH en comparación con los hombres. El género femenino es un predictor independiente de mortalidad temprana y mal estado funcional al alta hospitalaria, después de ajustar por edad, gravedad del accidente cerebrovascular, volumen de hemorragia y extensión intraventricular de la hemorragia, todos estos factores predicen un peor resultado [42].

#### **10.2.2.4. Traumatismos craneales cerrados**

Los pacientes que están anticoagulados y sufren un traumatismo craneal cerrado tienen un mayor riesgo de muerte. La utilización de warfarina previa al traumatismo, aumenta las probabilidades de hemorragia intracraneal en un 40% y duplica el riesgo de mortalidad al mes de sufrir el traumatismo en comparación con una cohorte similar de pacientes con lesiones traumáticas que no están anticoagulados [43].

#### **10.2.2.5. Angiopatia Amiloide Cerebral**

Se produce por el depósito del péptido  $\beta$ - amiloide en las pequeñas y medianas arterias y arteriolas en el córtex cerebral, leptomeninges y cerebelo. Este depósito conduce a una hemorragia intracerebral esporádica en las personas de edad avanzada [44], y es relativamente más común en la ICH lobar [45]. Habitualmente se asociaría con variaciones en el gen que codifica la lipoproteína *APOE* 2 y 4 en el cromosoma 19. Respecto de la influencia genética en la aparición de hemorragias intracraneales sólo el gen *APOE*, ha demostrado su relación con la aparición de hemorragias, así como con la angiopatía amiloide y la demencia Alzheimer [46].

#### **10.2.2.6. Microhemorragias Cerebrales**

El estudio de Framingham mostró que las microhemorragias cerebrales eran más prevalentes en individuos con edad avanzada y hombres [47]. En una revisión sistemática se observó que las microhemorragias cerebrales eran más frecuentes en los episodios de ICH recurrentes que en un primer episodio, 83% (IC 95% 71-90) vs 52% (IC 95% 47-56) de ICH, parece que las microhemorragias cerebrales están asociadas con hipertensión en adultos con enfermedades cerebrovasculares [48].

#### **10.2.2.7. Enfermedad Renal Crónica**

La disminución de la tasa de filtrado glomerular mostró en el estudio de Rotterdam el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico aumentado, y hubo una relación dosis-efecto clara y altamente significativa [49]. La enfermedad renal crónica puede ser un marcador de enfermedad

cerebrovascular de los vasos pequeños, que es el mecanismo principal de la ICH por causa hipertensiva [50]. La disfunción plaquetaria en pacientes con enfermedad renal crónica también podría explicar el mayor riesgo de ICH [51].

### **10.2.3. Otros posibles factores sugeridos en el riesgo de ICH**

#### **10.2.3.1. Multiparidad**

Un mayor número de partos puede estar asociado con un mayor riesgo de ICH. En comparación con las mujeres con nuliparidad o uniparidad, las mujeres con multiparidad tienen un riesgo significativamente mayor de ICH con una tendencia a aumentar el riesgo a medida que aumenta la paridad [52].

#### **10.2.3.2. Condiciones laborales**

La ocupación en trabajo manual y las jornadas laborales más largas de las 8 horas así como la duración prolongada de una actividad laboral extenuante pueden estar relacionadas con un mayor riesgo de ICH [53].

#### **10.2.3.3. Larga duración del sueño**

Un estudio de casos y controles realizado en Corea con una cohorte de unos 1.500 pacientes, sugirió que una duración superior a 8 horas de sueño, se asocia positivamente con un mayor riesgo de ICH de una manera dependiente de la dosis [54].

### **10.3. Factores pronósticos de ICH**

Los factores pronósticos conocidos de la ICH respecto de su evolución y gravedad incluyen: un gran volumen y expansión del hematoma, la ubicación intraventricular e infratentorial, la edad superior a 80 años, la extravasación del contraste en la tomografía computarizada (signo puntual) y el uso de anticoagulación previa. Se utilizan para la valoración del pronóstico diversas escalas a nivel



hospitalario, como la ICH SCORE, una escala de calificación clínica simple, que ayuda a estratificar el riesgo tras producirse el episodio de ICH, los pacientes que presentan una alta puntuación en el ICH Score tienen una tasa de mortalidad elevada [55].

Además de los factores biológicos bien conocidos, la retirada temprana de la atención podría afectar el resultado de ICH. En un estudio de EE. UU, incluso después de ajustar los predictores de mortalidad para la ICH, la decisión temprana de no resucitar se asoció de forma independiente con una mayor mortalidad a corto y largo plazo [56].

Las pautas actuales de los Estados Unidos recomiendan posponer las órdenes de no resucitar hasta al menos el segundo día completo de hospitalización [57].

#### **10.4. Carga asistencial, social y económica**

El ictus es una enfermedad que tiene un gran impacto sanitario y social, ya que constituye la primera causa de discapacidad adquirida en el adulto y la segunda de demencia después de la enfermedad de Alzheimer [58]. Supone una gran carga, no solo desde el punto de vista sanitario, sino también personal y familiar, por su impacto en la vida de las personas que lo sufren y en la de sus cuidadores [59,60].

Los pacientes que sobreviven a un ictus suelen sufrir secuelas físicas relacionadas con la movilidad, la visión o el habla, así como trastornos del ánimo, cognitivos y de personalidad [61]. Esto impacta en su funcionalidad y calidad de vida. Se estima que dos de cada tres personas que sobreviven a un ictus presentan algún tipo de secuela, en muchos casos discapacitante [62], lo que implica una pérdida de productividad en el caso de pacientes en edad laboral, y la necesidad de rehabilitación y de cuidados, y un mayor consumo de recursos respecto al resto de la población.

El coste aproximado por paciente y año reportado en la literatura, es el equivalente a 27.711 € [63]. Este coste incluye: costes directos sanitarios (31%), costes directos no sanitarios (cuidados informales, formales y otros costes 67%) y el 2% el resto. Los datos existentes de costes son muy variables, lo que responde a la heterogeneidad de los estudios en relación con la fecha de análisis, la

complejidad del hospital del que proceden los datos y el origen de los mismos (unidades de ictus o consultas especializadas), la duración del período de seguimiento (lo cual afecta fundamentalmente a los costes directos no sanitarios y a los costes indirectos) o el tipo de costes que se han contemplado, ya que los cuidados informales o las pérdidas de productividad laboral quedan, en ocasiones, excluidos de los análisis, dejando fuera una parte importante de la carga social que supone esta enfermedad. Esto hace que la mayoría de los estudios no sean comparables entre sí.

La mayor parte de los costes reales no dependen de la hospitalización, sino del seguimiento (tabla 2), ya que un importante porcentaje del coste deriva de los cuidados informales. Según el informe estadístico de las enfermedades cardiovasculares de la European Heart Network, en 2015 el coste total asociado al ictus en España se estimaba en 2.908 M€ [64]. Casi la mitad del coste era sanitario (43%), mientras que los cuidados informales reflejaban un peso del 32% y las pérdidas de productividad laboral un 25%.

**Tabla 2: Costes totales del ictus y distribución según tipo de coste. 2003 y 2015.**

TIPO DE COSTE	2003 M€	% TOTAL	2015 M€	% TOTAL
Atención primaria	30€	2 %	190 €	7%
Atención especializada	88 €	7 %	149 €	5%
Urgencias	36 €	3 %	62 €	2%
Hospitalización	411 €	33 %	663 €	23%
Medicación	56 €	5 %	181 €	6%
Costes directos sanitarios totales	622 €	50 %	1.245 €	<b>43%</b>
Pérdidas de productividad por mortalidad	205 €	17%	264 €	9%
Pérdidas de productividad por morbilidad	115 €	9 %	475 €	16%
Cuidados informales	297 €	24 %	924 €	<b>32%</b>

<b>COSTES TOTALES</b>	<b>1238 €</b>	<b>100%</b>	<b>2.908 €</b>	<b>100%</b>
-----------------------	---------------	-------------	----------------	-------------

Fuente: Leal et al., 2006 para datos de 2003 y Wilkins et al., 2017 para datos de 2015

## 10.5. Justificación del estudio

La evidencia clínica muestra que los pacientes con un primer episodio de hemorragia Intracerebral (ICH) son cada vez mayores y con mayor comorbilidad [63] concentrándose su incidencia en el grupo de población conocido como Paciente Crónico Complejo (PCC). El efecto de dichas patologías sobre la supervivencia de estos enfermos ha sido tratado por algunos estudios previos [65-68] en los que se ha reconocido su impacto sobre la mortalidad.

La predicción del pronóstico de ICH en la atención emergente es crucial para las familias enfrentadas a la decisión de cuidados intensivos que requieren frecuentemente traslados a centros especializados y la identificación de los pacientes con criterios favorables para una recuperación funcional autónoma más que la simple supervivencia, pueden facilitar la decisión del tratamiento a administrar. Si bien se han creado diferentes escalas que predicen la mortalidad, la mayoría miden el pronóstico a corto plazo y no son suficientemente útiles en la elección del tratamiento o no aportan suficientes datos a los familiares para decidir [69,70]. Ello es mucho más evidente cuando se trata de pacientes crónicos complejos en los que es frecuente la asociación de comorbilidades, polifarmacia, trastorno cognitivo o dependencia en las actividades básicas que tienen un importante impacto no sólo en el pronóstico sino también, probablemente en la decisión de los cuidados a administrar. Dado que la tasa de mortalidad a corto plazo es alta y similar en los diferentes estudios, disponer de herramientas que nos permitan estratificar en grupos de riesgo puede ayudar a la gestión clínica tanto en la ventaja de un pronóstico favorable como para conseguir un descenso de la mortalidad. Mientras la mayoría de escalas utilizadas habitualmente [71,72-84] han sido diseñadas para realizar un pronóstico de supervivencia y recuperación funcional después de sufrir una ICH, otras utilizan escalas cuyo objetivo inicial no era su uso en la ICH [85,92] (Tabla 17.1 anexo), no obstante, no todas han sido validadas.

Utilizan indicadores en la fase aguda y por tanto, mayoritariamente procedentes de la actividad intrahospitalaria que no están disponibles en el ámbito de la atención primaria.

La disponibilidad de escalas de fácil uso, procedentes de población atendida en atención primaria, con

valor pronóstico sobre la supervivencia media, que incluyan los criterios propios del paciente crónico complejo (PCC), y permitan estratificar en grupos de riesgo facilitaría dos aspectos fundamentales: uno clínico y otro metodológico. El primero consiste en que disponer de una herramienta que nos oriente en el pronóstico de estos pacientes en la práctica diaria, nos puede ayudar tanto a los profesionales sanitarios como al entorno del paciente, a tomar decisiones relacionadas con la intensidad del tratamiento, y hacerlo con un mayor conocimiento acerca de su pronóstico. El segundo aspecto radica en que es necesaria una homogeneización en la metodología de los estudios que permita la comparabilidad entre grupos de pacientes y entre grupos con distintas opciones de tratamiento.

Debido a las características de la población con ICH descritas en estos trabajos previos, nos parece de utilidad proponer un índice pronóstico (ICH-AP) que permita identificar las variables asociadas a su incidencia y mortalidad y que, además, permita realizar ajustes en las comparaciones de la supervivencia entre distintas series de pacientes o diferentes modalidades de tratamiento en atención primaria. La aparición de ICH en esta población parece estar condicionada mayoritariamente por la interacción de las comorbilidades y la decisión de introducir tratamientos, la edad y el sexo. Así pues, la alta incidencia del episodio de hemorragia intracerebral en sujetos >75 años, especialmente entre el subgrupo de pacientes PCC, y la no disponibilidad de herramientas que permitan evaluar el pronóstico tras sufrir un episodio de hemorragia intracerebral, nos impulsó a plantear nuevas potencialidades del proyecto, como la construcción de una tabla de valoración pronóstica tras sufrir una Hemorragia Intracerebral (ICH) de aplicación en el ámbito de la atención primaria.

Resumen del estudio piloto previo:

González-Henares, A., Clua-Espuny, JL, Gil-Guillén, VF, Panisello-Tafalla, A., Queralt-Tomas, ML, Ripolles-Vicente, R., & Equipo, DIEEI (2016). Incidencia y evitabilidad de los ictus hemorrágicos. Resultados del registro Ebrictus. *Rev Neurol.* 2016; 62:385-395. PMID: 2711306.

Fueron incluidos 240 casos (40,1%M, 59,9%H) con edad media  $73,3 \pm 12,4$ . El 43,7% ocurrieron >80 años. La tasa bruta anual de ICH fue  $23,5/10^5/\text{año}$  produciéndose un incremento exponencial >75 años. La incidencia <75 años está mayoritariamente (89,7%) asociada a factores de riesgo clásicos

prevenibles o tratables (MIPSE), siendo la hipertensión arterial (19,6%) y el traumatismo asociado (16,4%) los más frecuentes; mientras que  $\geq 75$  años, la incidencia ICH no se asocia factores MIPSE, sino a la interacción de edad, el género, comorbilidad y tratamientos siendo los factores pronóstico: edad  $\geq 75$  años (OR 9,59 IC95% [7,4-12,44]), sexo masculino (OR 2,81 IC95% [1,56-5,05]), enolismo (OR 5,1 IC95% [2,85-9,40]), los antidepresivos (OR 3,7 IC95% [2,13-6,44]), la hipertensión arterial (OR 2,26 IC95% [1,19-4,30]), el tratamiento anticoagulante (OR 2,16 IC95% [1,47-3,2]), la polimedicación (OR 2,20 IC95% [1,19-4,05]) son factores asociados a la incidencia de mortalidad, destacando las estatinas como factor protector [0,54, IC95% 0,36-0,80]. La incidencia de hemorragias intracerebrales evitables significaría el 66,6% de todos los casos por debajo de los 75 años y el 22,7% por encima de los  $\geq 75$  años. El porcentaje total de incidencia evitable sería del 36,6%.

#### Conclusiones:

La incidencia anual de la ICH es similar a la descrita con una tendencia al alza, alrededor del 40% en la última década. El porcentaje total de incidencia evitable sería del 36,6%. El listado MIPSE no incluye factores de riesgo asociados al envejecimiento y comorbilidad como el TAO, el tratamiento con antidepresivos ISRS, o la polimedicación, con importantes implicaciones en la evitabilidad de la ICH. Desconocemos el impacto o la posible asociación del déficit de autonomía para las Actividades de la Vida Diaria (AVD), la presencia de déficit cognitivo y/o riesgo socio-familiar con el riesgo de sufrir una hemorragia intracerebral.



## **11. HIPÓTESIS y OBJETIVOS**

## **11.1. HIPÓTESIS**

La hipótesis nula del estudio fue que no hay diferencias en el riesgo de mortalidad después de un episodio ICH entre la población PCC y la población general.

## **11.2. OBJETIVOS.**

### **11.2.1. Objetivo Principal**

Elaborar una escala pronóstico del riesgo de mortalidad después de sufrir una ICH en población general y validarla en la cohorte de pacientes registrados en su historia clínica como PCC en el ámbito de la Atención Primaria.

### **11.2.2. Objetivos Secundarios**

*Objetivo 1:* Conocer la epidemiología de la Hemorragia Intracerebral (ICH).

*Objetivo 2:* Cuantificar la Mortalidad Innecesariamente Prematura y Sanitariamente Evitable (MIPSE) y conocer la magnitud y características de la evitabilidad de la ICH.

*Objetivo 3:* Identificar los factores pronósticos de mortalidad tras sufrir una Hemorragia Intracerebral (ICH).

*Objetivo 4:* Estratificar el riesgo de mortalidad después del alta hospitalaria por un episodio ICH en Atención primaria.



## **12. MATERIALES Y MÉTODOS**



En nuestra práctica clínica está incluida la clasificación de los pacientes en categorías como Paciente Crónico Complejo (PCC), pero el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la salud (PAPPs) no recomienda la aplicación sistemática de una Evaluación Geriátrica Integral (AGI) a excepción de si se trata de personas mayores con factores predictivos de deterioro o situaciones clínicas específicas. Por tanto, no disponemos de ningún instrumento que nos permita evaluar sistemáticamente el pronóstico en un paciente que haya sufrido una Hemorragia Intracerebral.

### **12.1. Tipo de Estudio y diseño**

Es un estudio observacional, de base comunitaria, multicéntrico y retrospectivo en población general que ha sufrido un episodio de ICH y en una cohorte de población diagnosticada como PCC evaluados mediante el modelo de tabla de riesgo .entre el 01-01-2013 y 31-12-2017.

El estudio se dividió en dos fases:

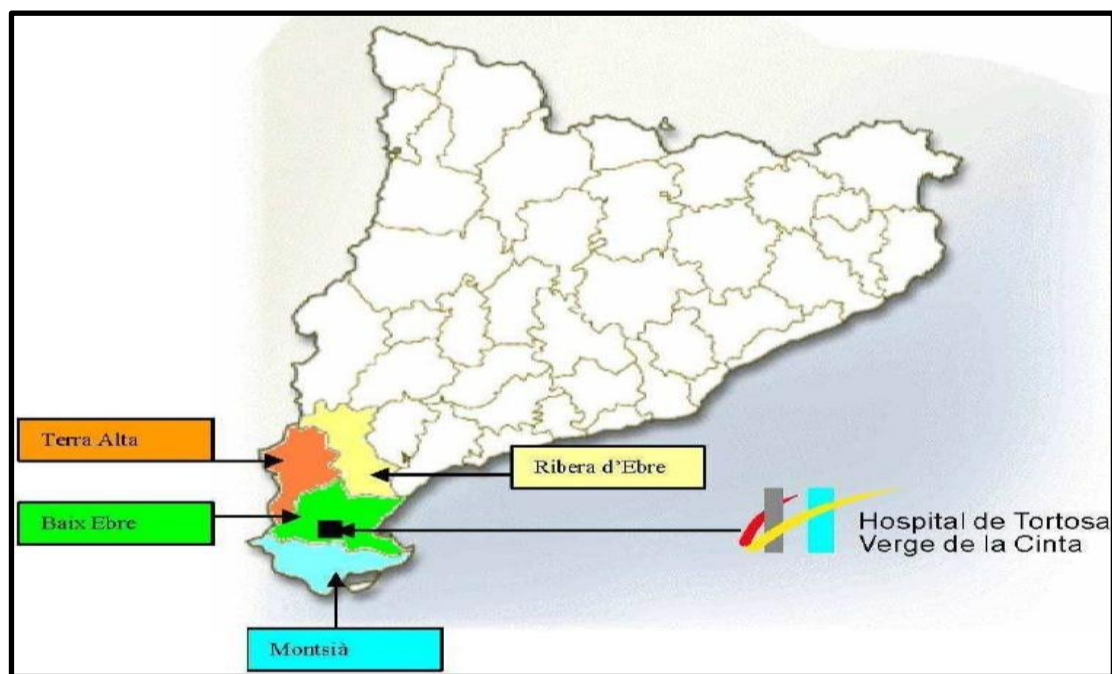
Primera fase: Realizamos un estudio retrospectivo multicéntrico de la población con un episodio de ICH confirmada en el período 2006-2016. El objetivo de esta fase es diseñar un índice de predicción (ICH-AP) de la mortalidad en pacientes con un episodio de ICH. El resultado del paciente se siguió hasta la muerte o el final del estudio (30.09.2016) desde la fecha de ICH en el registro de salud electrónico.

Segunda fase: A fin de realizar la aplicación del índice (ICH-AP) se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y multicéntrico sobre la predicción de mortalidad de una cohorte de Pacientes Crónicos Complejos (PCC), desde 01.01.2013 hasta 30.12.2017, seguidos en Atención Primaria de Terres de L'Ebre.

## 12.2. Ámbito de estudio

Atención Primaria Terres de L'Ebre, en las comarcas de Baix Ebre y Montsià, situadas al sur de Cataluña, con una población  $\geq 25$  años, de 109.280 habitantes con edad superior a 25 años (figura 4). Estas comarcas presentan una población muy envejecida como lo demuestran los índices con respecto del resto de Cataluña: Índice de envejecimiento: **138,6/ 117,5**, así como de sobre envejecimiento: **18,4/ 16,4** y de dependencia de la gent gran: **31,8/ 28,4**. Índice de dependencia global: **54,7/ 52,6** [93]. La región sanitaria tiene un hospital de referencia "Hospital Verge de la Cinta" que está situado en Tortosa y es el centro referente para el Código Ictus, y un hospital para pacientes crónicos en una unidad de estancia intermedia en Amposta.

Figura 4. Localización geográfica Terres de l'Ebre



### **2.3. Población de estudio**

En una primera fase realizamos un estudio retrospectivo en población general de todos los pacientes consecutivos que habían sufrido una ICH confirmada entre 2006 y 2016 en el territorio de  $\geq 25$  años, para realizar una evaluación y validación de los factores asociados al riesgo de mortalidad, y valorar qué variables eran las mejores en la predicción del pronóstico de mortalidad tras sufrir una ICH. Se revisaron los informes de alta de los pacientes identificados por investigadores especialmente entrenados.

En la segunda fase: todos los pacientes registrados en la base de datos de Atención Primaria (e-cap) con criterios de Paciente Crónico Complejo (PCC) según Programa de Prevención y Atención a la Cronicidad de Catalunya 2011-2014. Se incluyen los casos fallecidos en el seguimiento.

Se excluyen los pacientes registrados como MACA. El número total de PCC registrados fue de 3.594 personas.

#### **12.3.1. Criterios de Inclusión**

##### **12.3.1.1. Paciente Crónico Complejo (PCC):**

Las personas que reúnan al menos cuatro de los siguientes requisitos: Edad ( $\geq 65$  años de edad). Comorbilidades crónicas ( $\geq 4$ ). Trastornos psicosociales (por deterioro cognitivo o trastorno psicológico que lleva a la incapacidad funcional). Enfermedades geriátricas con discapacidad

funcional (índice de Barthel <55), que requieren de asistencia para las actividades de la vida diaria en residencias geriátricas, o con cuidadores en el hogar) o caídas recurrentes o riesgo de caídas. Utilización el año anterior de los servicios de salud (dos hospitalizaciones no programadas por exacerbación de patologías crónicas o tres visitas a urgencias en el año anterior). Número de medicamentos activos en los últimos seis meses ( $\geq 4$  medicamentos activos). Que vivan solas o con el cuidador  $\geq 75$  años de edad. Se define según el Departament de Salut el "Paciente Complejo Crónico" [94] como aquellos que tienen una enfermedad crónica y también situaciones clínicas complejas que hacen su manejo mucho más difícil. El grupo también podría incluir a los pacientes que no cumplen estos criterios, pero se ven afectados por otras condiciones claramente complejas, como la esquizofrenia o las enfermedades mentales con trastornos del comportamiento.

### **12.3.1.2. Ictus:**

Se consideró que los individuos con diagnósticos de ictus actuales en la historia clínica de atención primaria (e-cap) después de la inclusión en el estudio habían sufrido accidente cerebrovascular incidente. Se consideró que un accidente cerebrovascular previo estaba presente si en la historia clínica se incluía un diagnóstico de accidente cerebrovascular o si el individuo, un cuidador o un familiar informó el diagnóstico y se encontró la información de apoyo en los registros de la atención hospitalaria (e-SAP) después de la evaluación inicial con la Clasificación Internacional de Enfermedades con los prefijos I60, I61, I63, I64, y H34, I67 y G45 del Código Internacional de Enfermedades (10ª versión; CIE-10); los diagnósticos posteriores de accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio fueron recogidos para todos los participantes. Todos los demás diagnósticos se recogieron de la historia clínica de atención primaria, y registros de hospitales, y de la información de las evaluaciones realizadas durante visitas domiciliarias, y en centros de atención institucional. Un médico examinó exhaustivamente las historias clínicas electrónicas de los individuos.

## **12.4. Aspectos metodológicos**

### **12.4.1. Obtención y origen de los datos:**

Los datos se obtuvieron de los registros clínicos de Atención Primaria del Institut Català de la Salut (ICS). El 100% de la población del territorio está estratificada bajo criterios homogéneos en cuanto a la agrupación de morbilidad (CRG) y el riesgo de ingreso hospitalario, y esta información se publica de manera automática y periódica en su historia clínica y en la Historia Clínica Compartida de Cataluña (HC3). Más del 90% de la ciudadanía está cubierta por sistemas de historia clínica que disponen de funcionalidades avanzadas para la identificación y selección proactiva de poblaciones con riesgos más elevados.

Se ha iniciado, y se ha habilitado en la HC3, desde enero de 2013, la posibilidad de llevar a término un marcaje *ad hoc* de las condiciones de paciente crónico complejo (PCC) y de paciente del modelo de atención a la cronicidad avanzada (MACA).

Se inició el seguimiento en el año 2013 porque es el momento en el que se dispone tanto de la definición operativa de paciente PCC, como de la homologación de los medios y códigos informáticos para su registro en la Historia Clínica informatizada de Atención Primaria, y los datos se recogieron directamente del Plan de Intervención Individual Compartido (PIIC) escrito y dirigido por los servicios de enfermería en atención primaria. En el PIIC, se describen los determinantes relacionados con los factores personales, el entorno social y físico, así como un enfoque personal a la medida según las preferencias del paciente en caso de reingreso hospitalario o en caso de emergencia, y los datos del cuidador principal. El informe se actualiza automáticamente para garantizar que la información pertinente se comparta a través de la historia clínica electrónica. Actualmente el 82% de las personas registradas como PCC tienen esta información básica en su PIIC.

#### **12.4.2. Variables analizadas**

La variable a explicar o variable dependiente (o variable de evaluación) es la incidencia de hemorragia intracerebral (ICH) en cualquiera de sus presentaciones (I61.9 S06.4 I60.9 I62.0 S06.5). El índice pronóstico se realizó en base a la situación del paciente al inicio de su inclusión como Paciente Crónico Complejo. Las covariables propuestas para explicar la variable dependiente son:

#### **12.4.2.1. Información Socio demográfica:**

Fecha de nacimiento, edad de alta como PCC, sexo. La edad de los pacientes también se estratificó en décadas a partir de los 50 años: 50-59, 60-69, 70-79, 80-89, >90.

#### **12.4.2.2. Información Clínica:**

Se recogieron los datos de los antecedentes de riesgo vascular según indicadores del Plan Director de Enfermedades Vasculares de Cataluña [95], obtenidos de la historia clínica del paciente (e-cap). En todos los factores de riesgo vascular registrados se recogen los siguientes datos: registro del mismo (sí/no), y tipo de tratamiento (se especifica en el apartado de fármacos).

#### **12.4.2.3. Comorbilidades:**

Estas patologías son las que muestran evidencia en diversos estudios y se asocian a la aparición de hemorragia intracerebral:

##### **12.4.2.3.1. Hipertensión arterial:**

Como diagnóstico, e hipertensión arterial mal controlada  $\geq 160/90$ . Obtenido del registro en la historia clínica. Ha demostrado no sólo ser un riesgo en la incidencia de hemorragia intracerebral, sino también en su recurrencia [96].

##### **12.4.2.3.2. Dislipemia basal:**

Como diagnóstico, obtenido del registro de la historia clínica.

##### **12.4.2.3.3. Tabaquismo**

Fumador actual, recogido de la historia clínica.

##### **12.4.2.3.4. Consumo de alcohol excesivo.**

Registro específico en historia clínica del paciente. Se clasifican los pacientes en consumo de riesgo

cuando es superior: Hombres:  $\geq 28$  UBE (280 gr/ semana) o  $\geq 4$  UBE (40gr/día). [97]

#### **12.4.2.3.5. Hepatopatía crónica.**

Cirrosis, bilirrubina  $> 2xUNL$  con AST/ALT  $> 3xUNL$ .

#### **12.4.2.3.6. Diabetes mellitus tipo 2:**

Se precisan para el diagnóstico: Glucemia basal  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/L) al menos en dos determinaciones. Glucemia a las dos horas tras el TTOG  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L), en 2 ocasiones. Glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/l) y síntomas típicos (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) [98].

#### **12.4.2.3.7. Fibrilación auricular conocida.**

Se incluyeron las condiciones de la escala HAS-BLED [99], así como el riesgo porcentual anual de sangrado y el riesgo porcentual de aparición de ictus.

#### **12.4.2.3.8. Ictus previo/TIA previo.**

Registrado en la historia clínica o informes de alta hospitalaria del mismo.

#### **12.4.2.3.9. Cardiopatía Isquémica.**

Registro del diagnóstico en historia clínica.

#### **12.4.2.3.10. Arteriopatía periférica.**

Claudicación intermitente. Cirugía aórtica, femoral o poplítea; Aneurisma aórtico; Aneurisma intervenido; Amputación debida a isquemia.

#### **12.4.2.3.11. Insuficiencia cardiaca.**

Registro del diagnóstico en historia clínica.

#### **12.4.2.3.12. Insuficiencia Renal Crónica.**

Estratificada según el valor de filtrado glomerular: 1:<90ml/m, 2:90-60ml/m, 3:59-30ml/m, 4:29-15ml/m,5:≥15ml/m.

#### **12.4.2.3.13. Caídas recurrentes.**

(Código W19.9 en la historia clínica electrónica). Existen problemas con la definición ya que muchos estudios no especifican una definición operativa, dejando espacio para la interpretación. Una caída es un evento no intencional que resulta en la persona que viene a descansar en el suelo u otro nivel inferior (W19.9 código en el registro de salud electrónico). Una caída se define como el resultado de cualquier evento que hace que el paciente termine en el suelo contra su voluntad, según la definición de la OMS [100] Utilizamos el registro en "el informe clínico de la historia, si una persona tenía riesgo de caídas o caídas recurrentes anteriores con o sin ninguna lesión grave". Si un paciente es considerado de alto riesgo por el personal médico o de enfermería, estos pacientes serán identificados como "riesgo de caídas" en el PIIC. Esto podría incluir la mención del nivel de orientación y cognición del paciente, la marcha y el equilibrio, el estado de continencia, el número y tipos de medicamentos prescritos, así como el número de diagnósticos.

Utilizamos el juicio clínico y se informa en la historia clínica electrónica que una persona tiene riesgo de caídas o caídas recurrentes, si anteriormente ha caído con o sin ningún daño grave. Si un paciente se piensa que es de alto riesgo por el personal médico o de enfermería, o cuidadores tales enfermos serán tratados como "riesgo de caídas" en el PIIC.

#### **12.4.2.3.14. Deterioro Cognitivo.**

Un diagnóstico específico de la enfermedad de deterioro cognitivo, sin especificación de sub-tipo o la gravedad, y se utilizó el test de Pfeiffer [2]: [0-2 errores] = funcionamiento intelectual intacto (1); [≥ 3 errores] = leve a grave deterioro intelectual (2). [101]

#### **12.4.2.4. Índice de Comorbilidad de Charlson (versión corta).**

Método para medir de forma prospectiva el impacto de la comorbilidad sobre la mortalidad [102]. Se



desarrolló como un instrumento para clasificar los pacientes en grupos de riesgo en el momento de su inclusión en estudios longitudinales. considerando las siguientes patologías, y atribuyéndoles una puntuación de 1 a : Enfermedad Vascul ar Cerebral, Diabetes Mellitus tipo II, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, Cardiopatía Isquémica ,Insuficiencia Cardíaca Congestiva, Demencia, Enfermedad Arterial Periférica, Insuficiencia Renal Crónica, y en diálisis (2),Neoplasias (2).

#### **12.4.2.5 Información Prescripción.**

Distribución de la medicación concomitante según clasificación ATC[103]: anticoagulantes (B01AA, B01AE, B01AF), antiagregantes (B01AC), estatinas (C10AA), antidiabéticos orales (A10BA, A10BB, A10BD, A10BF,A10BG, A10BH, A10BX), diuréticos (CO3), IECA (CO9A, CO9B), ARA-II (CO9C, CO9D, CO9X), beta-bloqueantes (CO7, CO7AB, CO7AA, CO7AG), antiinflamatorios (M01A-M01AX), corticoides(H02A-H02AB), uricosúricos (M04A-M04AC), inhibidores bomba de protones(A02B-A02BC), antiepilépticos (N03A), agentes anticolinérgicos –parkinson (N04A), antipsicóticos (N05A), ansiolíticos(N05B), hipnóticos y sedantes (N05C), antidepresivos (N06AA-N06AX), fármacos para deterioro cognitivo (N06D,N06DA,N06DA03)[103]. Se incluyen todos los productos prescritos por cualquier diagnóstico activo en la historia clínica del individuo. Definimos como “poli medicación” [104] la prescripción de al menos 5 medicaciones diferentes simultáneamente. Para obtener el volumen aproximado de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco el servicio de Farmacia territorial del Cat-Salut calculó las DDD/1000 habitantes/día  $\geq 65$  años en el periodo 2006-2014 para los anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios y antidepresivos [105,109].

#### **12.4.2.6. INR Control.**

En los pacientes tratados con anticoagulantes orales VKAs se calculó el TTR por el método de Rosendaal [110]. Los pacientes con menos de 3 INR consecutivos previos a la aparición del episodio fueron excluidos así como aquellos que estaban en el inicio del tratamiento (<30 días). Consideramos un TTR lábil <60%.

#### **12.4.2.7. Escalas Funcionales**

#### **12.4.2.7.1. Escala de Barthel.**

( $\leq 60$ ) and Modified Rankin Scale ( $\geq 4$ ): Para definir el grado de incapacidad residual o la dependencia para las actividades de la vida diaria se puntuaron estas escalas a partir de la mejor evidencia disponible: directamente del paciente, cuidadores, los datos de las historias clínicas: domicilio autónomo, domicilio con cuidador, residencia larga estancia, muerte [111-114].

#### **12.4.2.7.2. Pfeiffer State examination.**

En relación al alto riesgo de sangrado (5-10), riesgo simple (0-4) [115].

#### **12.4.2.7.3. Escala Gijón.**

Valoración socio-familiar en el anciano buena/aceptable situación social (5-9), riesgo social (10-14), problema social ( $\geq 15$ ) [116].

#### **12.4.2.8. Estado vital.**

Mediante seguimiento semestral de los registros de los casos de modo prospectivo. En caso de muerte, aparece en el registro clínico del paciente de forma automatizada a partir del registro central de datos del Cat -Salut. La mortalidad no es específica, sino general.

### **12.5. Descripción del seguimiento**

#### **12.5.1. Población general con ICH.**

En una primera fase realizamos un estudio retrospectivo en población general de todos los pacientes que habían sufrido una ICH confirmada entre 2006 y 2016 en el territorio, para realizar una evaluación y validación de los factores asociados al riesgo de mortalidad, y valorar qué variables eran las mejores en la predicción del pronóstico de mortalidad tras sufrir una ICH

El índice pronóstico se elaboró en base a la edad y a las patologías de los pacientes, si estaban

presentes o ausentes, en el momento de entrada en el estudio.

Se calculó el hazard ratio (HR) en el modelo de regresión univariante de Cox para cada una de las variables clínicas al diagnóstico como ICH. Posteriormente se diseñó un modelo predictivo de regresión de Cox multivariante para definir el peso de cada una de las patologías en la mortalidad. Se sigue el sistema de puntuación de las distintas patologías descrito por Charlson et al. [102], para asignar el peso según el valor HR se tuvieron en cuenta sólo aquellas con un  $HR \geq 1.2$  en el modelo multivariante aproximando el valor del HR al número entero más cercano:

- HR comprendido entre 1.20 y 1.49 puntuaba con 1.
- HR entre 1.50 y 2.49 con 2.
- HR entre 2.50 y 3.49 recibía 3, y así sucesivamente.

Para comprobar la validez del índice definimos los siguientes niveles de riesgo de mortalidad:

- Riesgo bajo: 0-1 puntos.
- Riesgo medio: de 2 a 5 puntos
- Riesgo alto: de 6 o más puntos.

Estimamos la probabilidad de supervivencia de cada grupo de riesgo según el método de Kaplan-Meier y comparamos estas curvas mediante la prueba del Log-Rank. Utilizamos curvas ROC para valorar la capacidad del índice ICH para realizar de forma adecuada la asignación de los pacientes a los distintos grupos de riesgo. Hallamos el hazard ratio según el modelo de riesgos proporcionales categorizados en sus niveles de riesgo, a fin de observar el aumento en el riesgo de fallecimiento que se produce a medida que se asciende de un grupo de riesgo al siguiente.

### **12.5.2. Población PCC.**

Desde Enero de 2013 a Diciembre de 2014, los pacientes etiquetados en la historia clínica electrónica de atención primaria (e-cap) con el diagnóstico de Paciente Crónico Complejo (PCC), fueron valorados en el momento de su entrada en el programa, de acuerdo a los criterios operativos establecidos para la inclusión en el mismo.

El periodo de observación duró hasta 30 de diciembre de 2017, a fin de asegurar el seguimiento potencial de al menos 4 años y medio, ya que, según los datos epidemiológicos obtenidos en la primera fase del estudio y en las condiciones actuales de registro como PCC, la mayoría de pacientes identificados como PCC mueren antes de transcurrir el período de cinco años desde su registro como PCC.

El fin de dicho seguimiento concluía en el momento del fallecimiento del paciente, o finalización del estudio. Para el análisis de mortalidad se consideraron todos los pacientes, durante todo el período de seguimiento. Se recogieron los datos acerca de la edad, sexo y las comorbilidades de los pacientes según el Pla Director de Malalties Cardiovasculars de Catalunya [95], así como las características de su situación funcional y social, tratamientos farmacológicos y riesgo de caídas.

En la segunda fase:

Se realizó el estudio retrospectivo multicéntrico de una cohorte de pacientes crónicos complejos (PCC) para estudiar la incidencia de mortalidad desde 01.01.2013 hasta 30.12.2017. Así, se llevó a cabo una evaluación retrospectiva del modelo a partir de datos independientes de los primeros.

Para llevar a cabo la validación de este índice analizamos la población diagnosticada como PCC en el periodo de Enero de 2013 a Diciembre de 2017 a fin de asegurar un seguimiento de al menos cuatro años y medio en un total de 3594 pacientes en la misma área sanitaria (SAP Terres de l'Ebre).

Se les otorgó la puntuación correspondiente según el índice ICH-AP en base a su comorbilidad y edad, y se estratificó la muestra en los tres grupos de riesgo ya descritos previamente para llevar a cabo el análisis de supervivencia (grupos de riesgo bajo, medio y alto). Calculamos la probabilidad de supervivencia de cada grupo según el método de Kaplan-Meier y comparamos estas curvas mediante la prueba del Log-Rank. Empleamos curvas ROC para valorar la concordancia de nuestro índice con su aplicación sobre la muestra de validación.

Se siguió a los pacientes desde la entrada en la cohorte hasta el primer episodio (muerte), al final del período de estudio o se perdió en el seguimiento.

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias (porcentaje) y variables cuantitativas como media (desviación estándar) o mediana (rango intercuartílico). Los datos demográficos se resumieron utilizando la media y la SD o la mediana y los cuartiles para las variables continuas y los porcentajes para los datos categóricos. La información de análisis de datos extraídos fueron las estimaciones de riesgo ajustadas y los intervalos de confianza del 95% (IC) y todas las pruebas estadísticas fueron de dos caras en el nivel de significación del 5%. Las pruebas estadísticas de homogeneidad se realizaron mediante la prueba de Chi-cuadrado de Cochran para la homogeneidad (Q) y el porcentaje de variación total entre los estudios atribuibles a la heterogeneidad (I<sup>2</sup>).

Utilizando el análisis de regresión lineal univariante con el recuento de medicamentos como variable de resultado continuo, se identificaron variables explicativas que tuvieron asociaciones lineales univariadas significativas ( $p \leq 0.05$ ) con el recuento de medicamentos. El análisis del tiempo hasta el evento se realizó utilizando métodos no paramétricos como Kaplan-Meier y Log-rank test. Se ajustó el modelo multivariado de regresión de riesgos proporcionales de Cox, ajustando las siguientes características basales y los factores de confusión y predicción de cada evento: edad, sexo, índice de Charlson y factores en las escalas HAS-BLED y tratamientos activos. Para predecir las razones de riesgo, el tiempo medio de supervivencia y las probabilidades de supervivencia se utilizó la regresión multivariable de Cox. Las variables se incluyeron en un modelo multivariable de Cox para identificar su influencia en la mortalidad. Para garantizar la validez interna, realizamos una regresión logística

regularizada multivariada con validación cruzada diez veces descartándose el veinte por ciento de los datos para evaluar el rendimiento del modelo.

El grupo no hemorrágico y el grupo sin accidente cerebrovascular fueron considerados como la referencia en todos los análisis. Los análisis se realizaron utilizando IBM SPSS ver 19.0.





## **13. RESULTADOS**

### **13.1. Primera Fase**

Esta primera fase da respuesta a los objetivos secundarios planteados, para llegar con estos datos al desarrollo del objetivo principal:

#### **13.1.1. Conocer la epidemiología de la ICH.**

##### **13.1.1.1 Datos generales y características de la población general con ICH.**

En la fase de diseño del estudio, elaboración del índice predictor de mortalidad (ICH-AP) se incluyeron 262 pacientes que habían sufrido un episodio de ICH entre 01/03/2006 y 30/12/2015. Las características de la cohorte de pacientes con ICH se describen en la (tabla 3). La media de seguimiento fue de 1,42 años (IC 95% 1,19-1,65).(0-7,75 años). Se incluyeron 152 hombres (58%) y 110 mujeres (42%), con una edad media de 75,87± 12,25 años (rango de 28- 98 años). Si nos centramos en la distribución por edades, 10 pacientes (3,8 %) fueron menores de 50 años; 25 pacientes (9,54 %) tenían entre 50 y 59 años; 38 pacientes (14,5 %) se encontraban entre los 60 y los 69 años, 68 pacientes (25,9%) tenían entre 70 y 79 años; 108 pacientes (41,2 %) tenían entre 80 y 89 años; y 13 (4,9 %) pacientes más de 90 años). Las mujeres tienen una edad media superior (77,12±12.47 vs 73,3±12.4, p 0.022). El 46,2 % de los casos ocurrieron en pacientes de  $\geq 80$  años.

##### **13.1.1.2. Factores de riesgo.**

Los factores de riesgo fueron similares en ambos sexos aunque los hombres tuvieron una prevalencia significativamente mayor de tabaquismo (<0,001), alcoholismo (p 0.002), hepatopatía crónica (p 0.028), e insuficiencia renal crónica (p 0.007) que las mujeres.

##### **13.1.1.3. Comparación de Ictus hemorrágicos vs isquémicos.**

En relación a los ictus isquémicos, los hemorrágicos ocurren en edades más avanzadas (p 0,002), producen mayor discapacidad, tienen menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular pero mayor de fibrilación auricular y tratamiento anticoagulante (p <0,001).

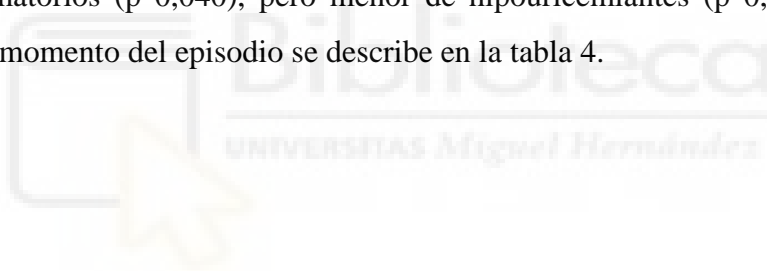


#### **13.1.1.4. Resultados funcionales.**

La severidad del episodio (NIHSS H  $8.3 \pm 7.3$  vs M  $8.7 \pm 6.8$ , (p 0.816) no fue significativamente diferente pero la estancia hospitalaria (p 0.030) fue mayor en las mujeres. La autonomía funcional residual después del episodio es superior en los hombres. La puntuación media por escala Barthel después del episodio es inferior en las mujeres ( $72,3 \pm 29,7$  vs  $82,0 \pm 23,3$ ) así como por Rankin ( $3,1 \pm 1,4$  vs  $2,6 \pm 1,5$ ), con una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con Rankin  $mRS \leq 2$  [H50% vs M10%, p <0,001] y Barthel  $\leq 60$  [H 28.5% vs M 41.1% p 0,045]. En la regresión múltiple, la edad, discapacidad previa y sexo mujer fueron predictores independientes de un mal pronóstico funcional al alta.

#### **13.1.1.5. Resultados de prescripción.**

Las mujeres tuvieron una prevalencia significativamente mayor de prescripción antidepresivos (p <0,001) y anti-inflamatorios (p 0,040), pero menor de hipouricemiantes (p 0,006). La medicación activa prescrita en el momento del episodio se describe en la tabla 4.



**Tabla 3. Características generales del grupo de pacientes con ICH vs Ictus Isquémico. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y asociados a riesgo de sangrado por sexo. (Ebrictus, 2006-2016).**

	MUJERES	HOMBRES	P	ICTUS HEMORRAGICO	ICTUS ISQUÉMICO	P
N (%)	110 (42,0)	152 (58,0)	0,004	262	442( M 48,8)	0,047
Edad (media±DE)	77,12±12,4	73,3±12,4	0.02	75,87± 12,25	73,9±12,2	0,06
≤80 años, n (%)	49(44,5%)	92(60,4%)	0,10	141(53,8%)	303 (68,5%)	0,001
>80 años, n (%)	61(55,5%)	60(39,5%)	0,10	121(46,2%)	140 (31,5%)	0,002
NIHSS basal medio	8,7±6,8	8,3±7,3	0,81	8,42±7,18	7,35±6,9	0,057
NIHSS ≤14 n (%)	23 (32,9%)	47 (32,8%)	0,16	63(26,7%)	155 (34,9%)	0,023
Días estancia hospital (días)	11,5±15,5	7,6±7,3	0,03	9,55±11,4	8,4±7,9	0,12
Barthel pre-episodio	88,9±21,3	95,4±13,6	0.009	92,9±17,2	93,3±18,1	
Barthel alta hospitalaria	72,3±29,7	82,0±23,3	0,201	78,9±25,7	79,8±28,5	
Rankin (alta hospitalaria)	3,7±1,4	2,6±1,5	0.07	3,15±1,45	2,3±1,8	<0,001
HTA <sup>1</sup> n (%)	47 (48,4%)	69 (48,2%)	0,477	116 (48,3%)	331 (74,9%)	0,002
Dislipemia n (%)	26(26,8%)	44(30,7%)	0,55	70(29,1%)	167 (37,8%)	0,03
Tabaquismo activo	3(3,1%)	15(10,4%)	<0,001	17(7,8%)	70 (15,7%)	0,001
Enolismo de Riesgo	1 (0,5%)	14 (9,8%)	0,002	9 (3,7%)	19 (4,3%)	0,88
Hepatopatía crónica <sup>2</sup>	1 (1,1%)	10 (7,6%)	0,028	11 (5%)	-	
IMC <sup>3</sup> (%)	28,15±5,2	28,7±4,1	0,51	28,4±4,6	28,9±4,7	
Diabetes tipo 2 n (%)	26(12%)	33(15,3%)	0,53	59(24,5%)	129 (29%)	0,23
Ictus previo n (%)	9 (10,3%)	17 (13,0%)	0,358	26 (11,9%)	-	

Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

FA <sup>4</sup> n (%)	19(9%)	29(13,7%)	1	48 (20,7%)	46 (10,2%)	0,008
% Pacientes TAO <sup>5</sup>	21 (21,9%)	29 (20,3%)	0,87	50 (20,9%)	29 (6,5%)	<0,001
% Pacientes TTR <sup>6</sup> lábil	13(61,9%)	10 (34,4%)	0,290	23 (46%)	9 (30%)	0,28
IRC <sup>7</sup> n (%)	1 (1,1%)	13 (6,4%)	0,007	14 (6,4%)	-	
Antecedente de hemorragia previa o predisposición	22 (22,6%)	34 (23,7%)	0,521	56 (23,2%)	-	
Antecedente de traumatismo asociado al episodio	15 (15,4%)	21 (14,6%)	0,492	36 (15%)	-	
HAS-BLED medio	1,94±0,99	1,87±0,99	0,589	1,90±0,99	-	
Riesgo sangrado anual (IC95%)	2,35-4,05	1,61-2,26	0,750	2,31-4,06	-	

[11]Clua-Espuny JL, Piñol-Moreso JL, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus: riesgo de recurrencia y supervivencia asociada (estudio Ebrictus). Rev Neurol 2012; 54: 81-92.

(1): PAS>160 mm Hg; (2) Cirrosis o bilirrubina >2xNormal o AST/ALT/AP >3xNormal. (3).IMC Índice Masa Corporal. (4). FA Fibrilación auricular. (5). Tratamiento Anticoagulante Oral. (6). Tiempo en Rango Terapéutico: menos del 60% del tiempo en rango terapéutico. (7)6. IRC Insuficiencia Renal crónica: diálisis, trasplante renal, creatinina >2.6 mg/dL o >200 μmol/L;

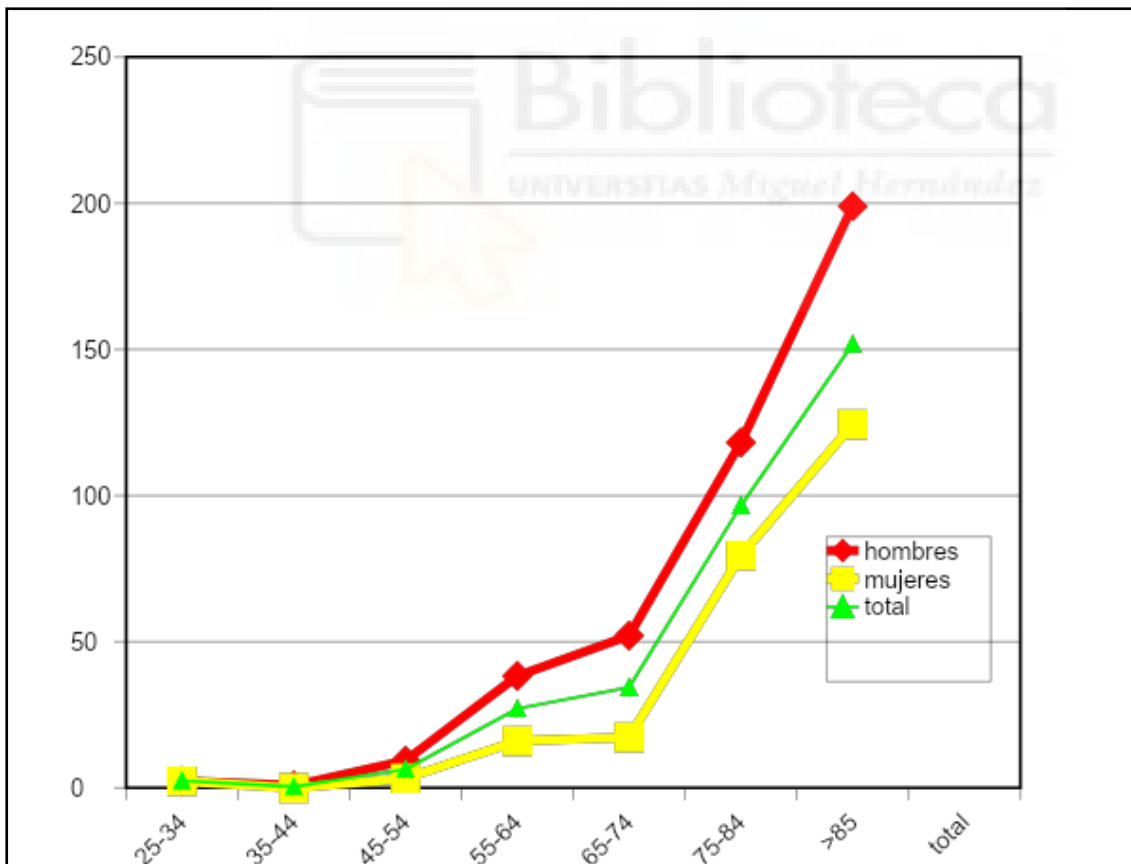
**Tabla 4. Distribución de la medicación activa en el grupo de pacientes con ICH vs grupo de pacientes con Ictus Isquémico.**

	MUJER	HOMBRE	P	TOTAL HEMORRAGIC	ISQUEMICOS **	P
N (%)	110 (42,0)	152 (58,0)		262	1024	
Anticoagulantes (todos) n (%)	21 (21,9%)	29 (20,3%)	0,87	50 (20,9%)	6,5%	<0,001
Antiagregantes n (%)	20 (20,6%)	40 (27,9%)	0,25	60 (25,5%)	365 (35,6%)	0,002
Hipolipemiantes n (%)	24 (27,9%)	44 (33,6%)	0,232	68 (28,3%)	377 (36,8%)	0,016
Antidiabéticos orales n (%)	12 (14,0%)	19 (14,5%)	0,538	31 (12,9%)	213 (20,8%)	0,007
Diuréticos n (%)	8 (9%)	9 (6,8%)	0,802	17 (7,7%)	260 (25,4%)	<0,001
IECA-ARA-II.n (%)	16 (18%)	30 (22,9%)	0,802	46 (19,1%)	302 (29,5%)	0,001
Vasodilatadores n (%)	4 (4,5%)	7 (5,3%)	0,802	11(4,5%)	55 (5,3%)	0,739
Beta-bloqueante n (%)	2 (2,2%)	0 (0%)	0,802	2 (0,9%)	221 (21,5%)	<0,001
IECA+Diurético n (%)	14 (15,9%)	18 (13,7%)	0,802	32 (13,3%)	101 (9,8%)	0,144
IECA+B-bloqueante n (%)	4 (4,5%)	8 (6,1%)	0,802	12 (5,4%)	17 (1,6%)	0,004
ISRS/IRSNA n (%)	25 (28,4%)	14 (10,6%)	<0,001	39 (17,8%)	-	
AINEs n (%)	15 (17,2%)	11 (8,4%)	0,040	26 (11,9%)	-	
Hipouricemiantes	3 (3,5%)	19 (14,5%)	0,006	22 (10,1%)	-	
Inhibidores Bomba Protones	40 (46,5%)	49 (37,4%)	0,117	89 (41,0%)	-	
Rivastigmina/Donazepil	8 (9,2%)	8 (6,1%)	0,274	16 (7,3%)	-	
Polimedicados n (%)	12 (13,6%)	17 (12,9%)	0,508	29 (13,2%)		

### 13.1.1.6. Tasas de Incidencia

La tasa bruta anual de ICH fue  $23,5/10^5/\text{año}$  produciéndose un incremento exponencial a partir de los 55 años en los hombres y de los 75 en las mujeres. La razón de tasas es 0,682 (IC95% 0,52-0,88; p 0,004). La ratio H: M  $\leq 80$  años es 1,81 y  $>80$  años 1,14. La tasa estandarizada para población mundial  $7,3/10^5/\text{año}$ , y  $18,4/10^5/\text{año}$  para la europea. Aunque se ha producido un incremento en el porcentaje relativo de ICH en relación al total cerebrovascular desde 7.9% (periodo 2006-2008) a 14.8% (diciembre/2014) (p <0.001), la incidencia a lo largo del periodo presenta una evolución mantenida entre  $9,06/10^5/\text{año}$  y  $33,2/10^5/\text{año}$  (Figura 5).

**Figura 5: Incidencia acumulada temporal por  $10^5$  Habitantes (2006-2016) de ICH.**



### 13.1.1.7. Factores de riesgo según sexo.

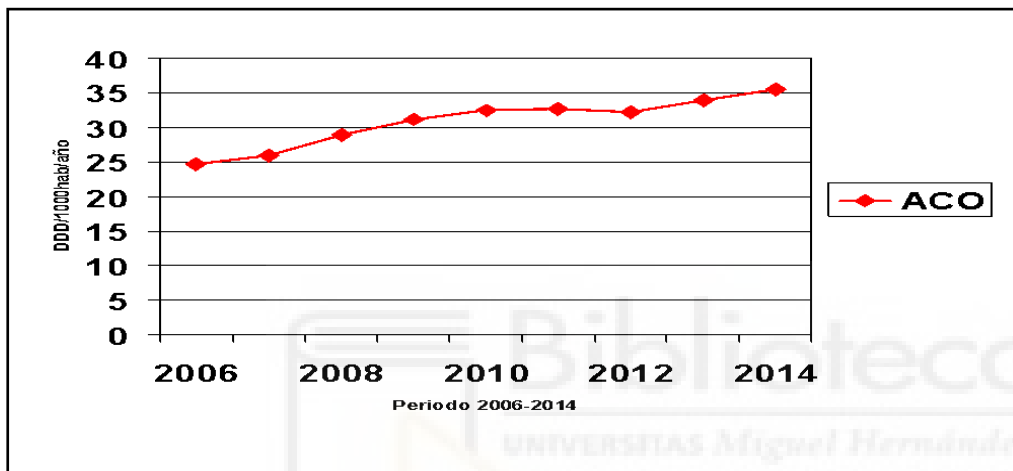
En la (tabla 5) se describen las prevalencias de factores de riesgo por sexo y sus Odds ratio destacando el antecedente de edad  $\geq 75$  años (OR 9,59 IC95% [7,4-12,44]), sexo masculino (OR 2,81 IC95% [1,56-5,05]), enolismo (OR 5,1 IC95% [2,85-9,40]), los antidepresivos (OR 3,7 IC95% [2,13-6,44]), la hipertensión arterial (OR 2,26 IC95% [1,19-4,30]) y la polimedicación (OR 2,20 IC95% [1,19-4,05]) como los principales factores de riesgo asociados a ICH.

**Tabla 5. Factores de riesgo por sexo asociados a la incidencia de ICH y otros ODDS Ratio poblacional**

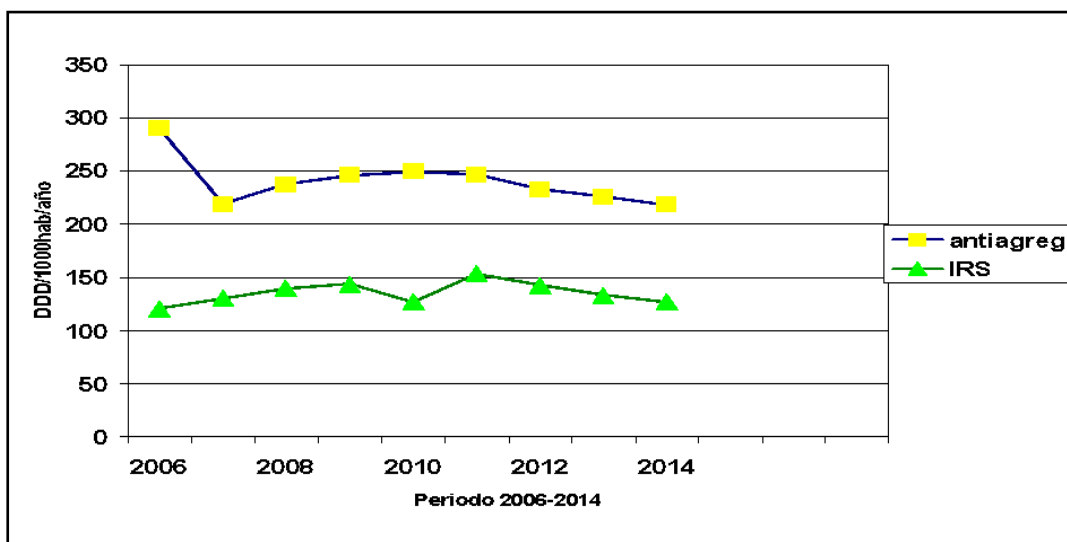
Factor Exposición	Hombres	Mujeres	p	OR (IC95%)
Edad $\geq 75$ años	64/143	68/97	0,15	9,6 [7,4-12,44]
Enolismo	14	1	0.004	5,17 [2,85-9,40]
Antidepresivos (IRS)	14	25	0.001	3,70 [2,13-6,44]
Hipertensión arterial	69	47	0.477	2,26 [1,19-4,30]
Poli medicación ( $\geq 10$ )	17	12	0.508	2,20 [1,19-4,05]
Antiagregantes	40	20	0.143	1,81 [1,01-3,26]
Tabaquismo activo	15	3	<0.001	1,79 [0,87-3,68]
Tiempo Rango Terapéutico (TTR) <60%	10	13	0.179	1,82 [0,83-21,68]
Tratamiento anticoagulante (TAO)	29	21	0.325	1,47 [0,58-3,70]
Diabetes mellitus tipo 2	33	26	0.288	1,02 [0,53-1,94]

En el periodo 2006-2014, las DDD/1000 hab/día de los anticoagulantes orales (Figura 6) en población  $\geq 65$  años se incrementó un 43,1%, lo cual no se objetiva con los antiagregantes ni con los inhibidores de la recaptación de serotonina (Figura 7).

**Figura 6. Evolución de las DDD/1000 habitantes y día de anticoagulantes orales en el periodo 2006-2014.**



**Figura 7. Evolución de las DDD/1000 habitantes y día de antiagregantes e inhibidores de la recaptación de la serotonina en el periodo 2006-**

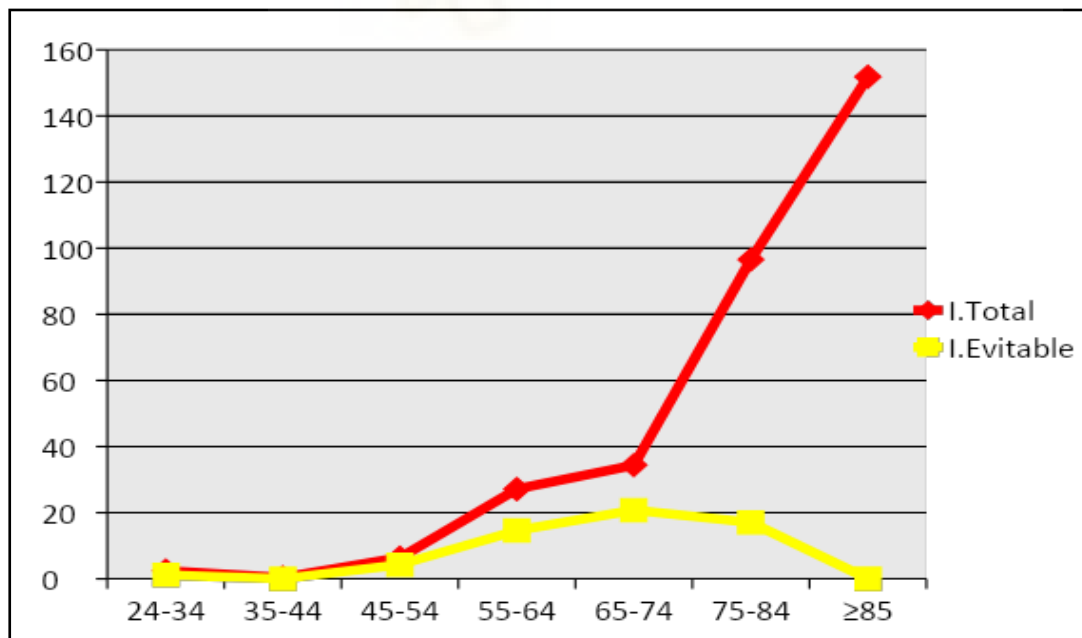


### 13.1.2. Cuantificar la Mortalidad Innesariamente Prematura y Sanitariamente Evitable (MIPSE) y conocer la magnitud y las características de la evitabilidad.

#### 13.1.2.1. Características generales.

Según la clasificación MIPSE, un 40,1% de los casos se asocian a factores evitables siendo la hipertensión arterial (19,6%) y el traumatismo asociado (16,4%) los más frecuentes, ya que están presentes en el 89,7% de los pacientes que sufren una hemorragia intracerebral asociada a factores prevenibles o tratables. En el Figura 8 destaca que la incidencia de hemorragias intracerebrales evitables significaría el 66,6% de todos los casos por debajo de los 75 años y el 22,7% por encima de los  $\geq 75$  años. El porcentaje total de incidencia evitable sería del 36,6%. Según la tabla MIPSE, la evitabilidad de la ICH sería relativamente baja en el periodo de su mayor incidencia. En cambio la identificación de factores de riesgo en el periodo de mayor incidencia de casos aportaría mayores oportunidades de evitabilidad. Estas mayoritariamente parecen estar condicionadas por la interacción de las comorbilidades y la decisión de introducir tratamientos, la edad y el sexo.

Figura 8. Gráfica de incidencia evitable de ICH según la tabla de factores MIPSE por edad

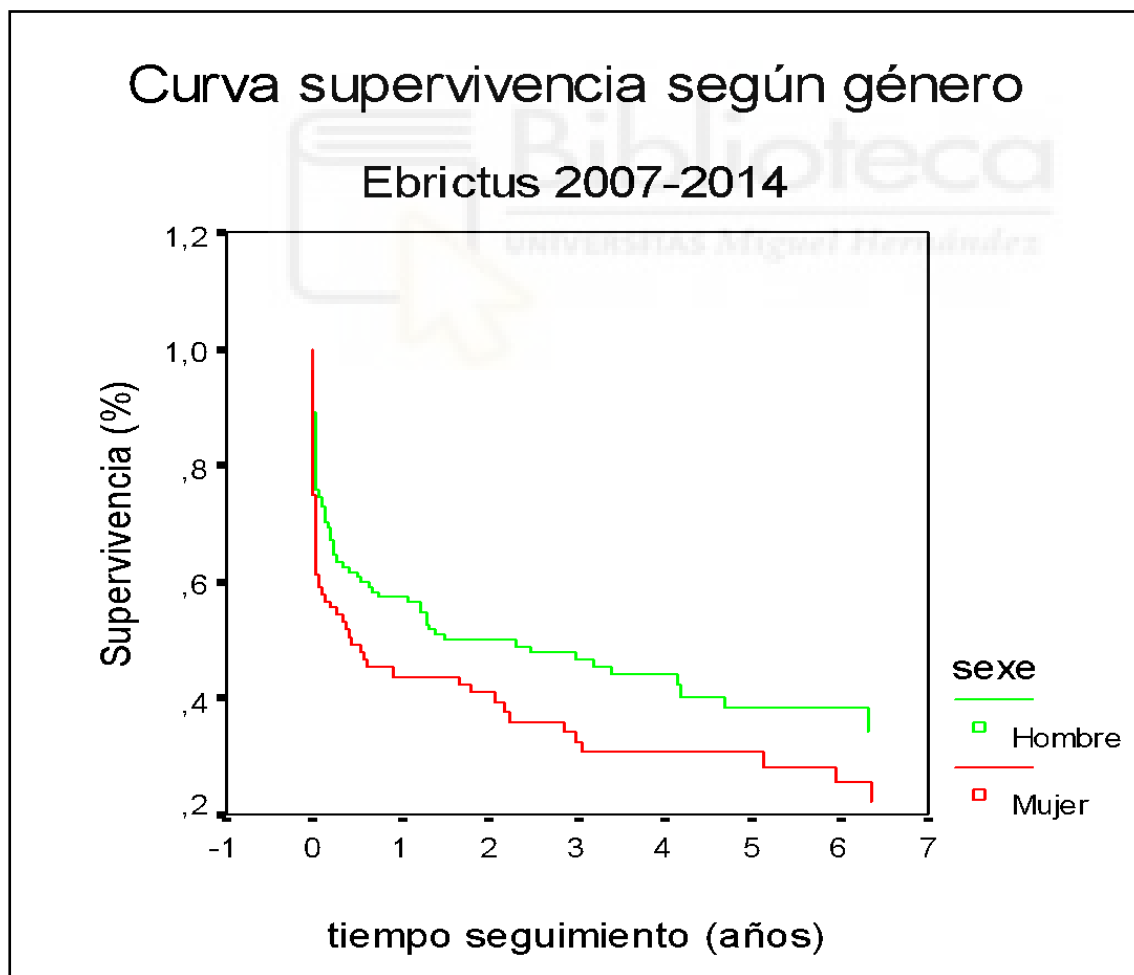




### 13.1.2.2. Mortalidad.

Las mujeres sufren mayor mortalidad ( $p\ 0,069$ ) que los hombres (Figura 9). La probabilidad de supervivencia es inferior en las mujeres a los 28 días, 3 meses, 1 año y 5 años. A lo largo del periodo de seguimiento se produjeron un total de 139 muertes (59,36%), de las que 67,04% eran mujeres y 54,2% hombres. La edad media de los supervivientes ( $70.2 \pm SD 12.9$ ) es significativamente inferior a la de aquellos que mueren ( $77.5 \pm SD 11.2$ ,  $p < 0.001$ ). El tiempo medio de supervivencia  $958.6 \pm SD 428.8$  días en los vivos y  $265 \pm SD 390.1$  en los muertos ( $p\ 0.001$ ). La letalidad a los 28 días fue 44% y 57% al año.

Figura 9. Curva de supervivencia según género, Ebrictus 2007-2014



Mueren prematuramente aquellos con enolismo o tabaquismo activo, mientras que el TAO, los polimedificados y los traumatismos se asocian a muertes tardías sin objetivarse diferencias por sexo a excepción de la presencia de diabetes ( $p 0,004$ ) en la que los hombres morirían en una edad inferior ( $71,25 \pm 12,6$  vs  $81,48 \pm 5,4$ ). Si bien la mortalidad total no es significativamente diferente en el grupo de pacientes con factores evitables (50,6%) respecto al grupo sin factores evitables (56,5%), se objetiva una relación diferente entre los posibles factores de riesgo y la mortalidad en ICH por sexo.

En el caso de la hipertensión arterial, TAO, insuficiencia renal crónica y antiagregantes la incidencia de mortalidad se produce en los hombres más prematuramente que en las mujeres, y al contrario en el caso de los antidepresivos y tabaquismo activo.

### **13.1.3. Identificar los factores pronósticos de mortalidad tras sufrir una Hemorragia Intracerebral (ICH).**

De los 262 casos (58% hombres), el promedio de edad  $75,13 \pm 12,62$  años (rango 27-98 años). El tiempo medio de seguimiento fue de  $1,42 \pm 1,85$  años.

El porcentaje total de mortalidad fue del 62,2%. La mortalidad general por todas las causas fue de 43,8/100 personas al año; 55,16/100 en mujeres y 37,82 / 100 en hombres.

Los mayores porcentajes de mortalidad ocurrieron entre los pacientes tratados con fármacos para la demencia (90,0%); y aquellos con deterioro cognitivo (85,7%), y un Barthel  $<60$  (84%).

En el análisis univariante de Cox (tabla 6) el riesgo relativo de mortalidad de los factores asociados son: los fármacos asociados al tratamiento para la demencia HR 2,639 (IC95% 1,606-4,336); la edad superior a 80 años HR 2,475 (IC95% 1,728-3,545); índice de Barthel  $<60$  HR 2,314 (IC95% 1,440-3,720); las caídas previas HR 1,682 (IC 95% 1,145-2,469); deterioro cognitivo HR 1,634 (IC95% 1,038-2,572); fibrilación auricular HR 1,547 (IC95% 1,082-2,211); el Valor HAS-BLED  $3 \geq$  HR 1,485 (IC95% 1,055-2,090); INR lábil inferior a 60 HR 1,144 (IC 95% 0,587-2,228); Ictus previo HR 1,133 (IC 95% 0,729-1,763); el estado funcional al alta del episodio HR de 0,56 (IC 95% 0,495-0,648). Respecto de los Fármacos: el tratamiento con anticoagulantes HR 1,547 (IC95% 1,083-2,246);

Uricosúricos HR1,701(IC 95% 1,052-2,750);Antidepresivos ISRS HR1,677 (IC 95% 1,052-2,750); los fármacos asociados al tratamiento anticoagulante HR 1,442 (IC 95% 1,071-1,941); Polimedicación > 5 fármacos HR de 1,069 (IC 95% 1,028-1,112); tratamiento con estatinas HR 0,548 (IC 95% 0,378-0,7).

**Tabla 6. Análisis univariante de los factores de riesgo de mortalidad. Ictus Hemorrágicos**

	Hazard Ratio (HR)	IC: 95%	P
N	262		
Edad (media):75,5	1,046	1,029-1,062	<0,001
≥80 años	2,475	1,728-3,545	<0,001
Ictus previo	1,133	0,729-1,763	0,579
Estado Funcional al alta hospitalaria	0,567	0,495-0,648	<0,000
Valor HAS-BLED <3≥	1,485	1,055-2,090	0,024
Deterioro Cognitivo	1,634	1,038-2,572	0,034
Valor Score Escala de Barthel 60≥	2,314	1,440-3,720	0,002
Antec Caídas recurrentes	1,682	1,145-2,469	0,008
Dislipemia	0,651	0,461-0,920	0,015
Fibrilación Auricular	1,547	1,082-2,211	0,017
Pacientes TAO	1,560	1,083-2,246	0,017
INR <60 ≥	1,144	0,587-2,228	0,693
Polimedicación > a 5 fármacos	1,069	1,028-1,112	<0,001
Fármacos asociados a TAO	1,442	1,071-1,941	0,016
Pacientes Estatinas	0,548	0,378-0,794	0,001
Pacientes Antidepresivos ISRS	1,677	1,163-2,417	0,006
Pacientes Uricosúricos	1,701	1,052-2,750	0,030
Pacientes IBP	1,421	1,041-1,939	0,027
Pacientes Fármacos Demencia	2,639	1,606-4,336	<0,001

En el análisis multivariante (tabla 7) Se identificaron como factores pronósticos independientes de mortalidad: edad ≥80 años [HR 2.10 (CI95% 1.48-2.99, p <0.001)], presencia de tratamiento del

deterioro cognitivo [HR 2.04 (CI95% 1.24-3.36, p 0.005), estado funcional al alta del episodio: Barthel  $\leq$  60 y/o con traslado a centros de larga estancia para convalecencia [HR 3,84 (IC95% 2,51-5,88, p <0,001), puntuación HAS-BLED  $\geq$ 3 [HR 1,23 (CI95% 1,05-1,44, p 0,008); y no tratamiento con estatinas [HR 1,47 (CI95% 1,03-2,10, p 0,032).

**Tabla 7. Factores Pronósticos Independientes asociados a mortalidad ICH. Regresión multivariante de cox (n 262).**

VARIABLES	HR (IC 95%)	P	Score
Age Elderly, years			
<80			0
$\geq$ 80	2.109(1.483-2.999)	<0.001	2
Functional status at hospital discharge			
Autonomus			0
Dependenc (Barthel <60)/ Long stay facilities	3.846(2.511-5.889)	<0.001	4
HAS-BLED score			
<3			0
$\geq$ 3	1.239(1.058-1.449)	0.008	1
Cognitive Impairment Treatment			
No			0
Yes	2.043(1.242-3.361)	0.005	2
Statin treatment			
No			1
Yes	1.477 (1.034-2.10)	0.032	0

Tras la identificación de los factores pronósticos de mortalidad se realiza la propuesta de Construcción del modelo de predicción de mortalidad (ICH-AP) tras sufrir un episodio de ICH.

#### **13.1.4. Estratificar el riesgo de mortalidad después del alta hospitalaria por un episodio ICH en Atención primaria.**

La puntuación final del índice (ICH-AP) para cada paciente se compone de la suma de sus puntuaciones por edad y comorbilidades asociadas. Para verificar la validez del índice definimos los siguientes niveles de riesgo de mortalidad:

- Bajo riesgo: 0-1 puntos.
- Riesgo medio: de 2 a 5 puntos.
- Alto riesgo: de 6 o más puntos.

Las puntuaciones más altas se dieron al estado funcional (4) puntos, la edad  $\geq 80$  años (2), deterioro cognitivo (2), HAS-BLED  $\geq 3$  (1), y a no tratamiento con estatinas (1).

La puntuación promedio según ICH-1 fue de  $5,58 \pm 1,95$  (rango 0-10).

En base a esta puntuación, los casos fueron estratificados en tres grupos de riesgo: (tabla 8)

- Grupo (L1) de bajo riesgo (0 a 1 punto): 46 pacientes (17,6%). Muertos 7 (15,21%).
- Grupo (L2) de riesgo medio (2 a 5 puntos): 113 pacientes (43,1%). Muertos 70 (65,4%).
- Grupo (L3) de alto riesgo (6 o más puntos): 103 pacientes (39,31%). Muertos 86 (83,5%).

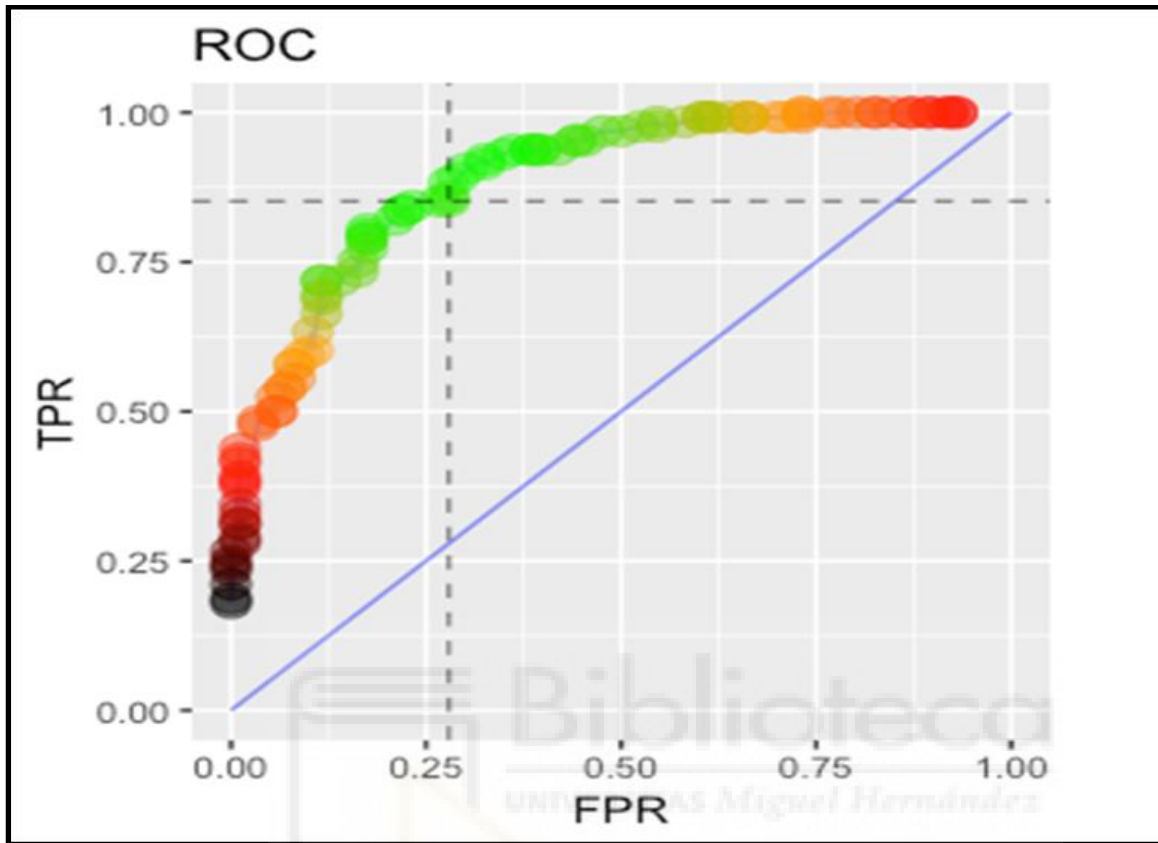
**Tabla 8. Estratificación por grupos de riesgo de pacientes con ICH, según (ICH-AP) score**

Grupos de Riesgo	Score	N	Número muertes N (%)	Número acumulado muertes N (%)	Tiempo medio de seguimiento a ños. IC 95%.	Muertes/100 Personas/ año
Bajo riesgo	0-1	46	7 (15,2%)	7 (4,3%)	3,08 (2,5-3,6)	4,93
Riesgo Medio	2-5	113	70 (61,9%)	77 (47,2%)	1,59(1,0-2,3)	37,24
Alto Riesgo	≥ 6	103	86 (83,5%)	163 (100%)	0,56 (0,31-0,81)	100
<b>TOTAL</b>		262	163 (62,2%)		1,42 (1,2-1,6)	43,8

El valor del índice AUC (ICH-AP) fue 0,892 (95% 0,850-0,934), mostrando así un buen poder predictivo.(figura 10).

Para cada uno de los niveles de riesgo, el valor del AUC fue: bajo riesgo, 0,97 (IC del 95%: 0,92-1); riesgo intermedio, 0,83 (IC del 95%: 0,75-0,92); y de alto riesgo, 0,85 (IC del 95%: 0,76-0,93). Utilizamos la curva ROC y el AUC para evaluar la capacidad del índice (ICH-AP) para estratificar a los pacientes según riesgo de mortalidad.

Figura 10. Índice ICH-AP score AUC y curva ROC.



Area	Typ. error. <sup>a</sup>	Sig. Asymtonit	The Asymptotic confidence interval at 95%	
			Lower limit	Upper limit
,8926	,036	,000	,8503	,9348

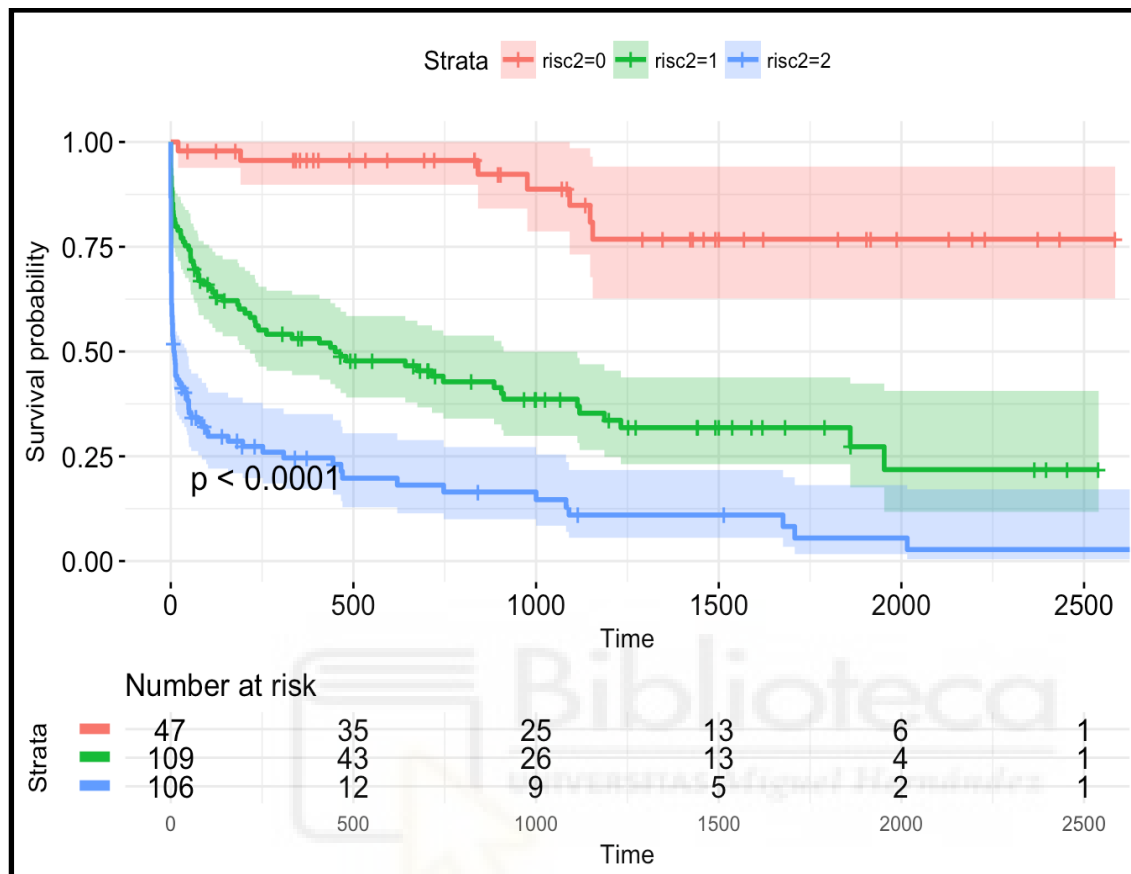
La probabilidad media de supervivencia a 5 años (tabla 9) en el grupo de bajo riesgo es del 80,8% (IC del 95%: 0,67-0,96); 33,6% (IC del 95%: 0,24-0,45) en el riesgo medio; y el 12,8% (95% 6,9-23,6) en el de alto riesgo. El análisis comparativo de la supervivencia de los tres grupos de riesgo muestra Log-Rank  $p < 0,0001$  (figura 11).

**Tabla 9: Supervivencia media (días) y probabilidad de supervivencia a 5 años post- ICH según puntuación de ICH-AP score en población general.**

RISC SCORE ICH-AP	Media				Long-term Survival probability					
	Estimatio n	Standard Error	A confidence interval at 95%		30-day	90-day	1-year	2-year	3-year	5-year
			Lower limit	Upper Limit						
<b>0</b>	2032,0	454,3	1141,4	2922,5	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
<b>1</b>	1603,7	337,2	942,7	2264,7	0.79	0.71	0.64	0.54	0.54	0.54
<b>2</b>	1068,1	186,6	702,3	1433,9	0.72	0.69	0.60	0.56	0.46	0.25
<b>3</b>	1183,7	165,9	858,4	1508,9	0.67	0.61	0.50	0.45	0.41	0.34
<b>4</b>	986,1	157,3	677,6	1294,6	0.64	0.62	0.52	0.43	0.39	0.16
<b>5</b>	491,1	106,0	283,1	699,1	0.54	0.51	0.28	0.18	0.18	0.18
<b>6</b>	396,2	129,8	141,7	650,6	0.55	0.41	0.19	0.15	0.15	0.00
<b>7</b>	357,5	134,3	94,2	620,7	0.36	0.36	0.20	0.13	0.07	0.07
<b>8</b>	622,2	249,5	133,12	1111,2	0.60	0.50	0.30	0.30	0.30	0.30
<b>9</b>	152,3	91,8	,00	332,46	0.67	0.33	0.33	0.00		
<b>10</b>	27,5	26,5	,00	79,4	0.00					
<b>Global</b>	964,2	77,8	811,6	1116,7						



Figura 11. Supervivencia de ICH según estratificación de riesgo con índice (ICH-AP)



### 13.2. Características basales de la población PCC.

La población total del territorio etiquetada como PCC, fue de 3.594 pacientes sin ICH previo que fueron seguidos prospectivamente en el período 01/01/2013-12/31/2017, con la finalidad de aplicar nuestro índice pronóstico ICH-AP y dar respuesta al objetivo principal de este trabajo, **elaborar una escala pronóstico del riesgo de mortalidad después de una ICH en población general y validación en PCC en el ámbito de la Atención Primaria.**

Se incluyeron un total de 161 pacientes (55, 9% mujeres) PCC que habían sufrido una ICH durante el período de seguimiento; con una edad media de  $86,1 \pm 8,4$  años (rango 59-102). Las características se describen en la (tabla 10).

**Tabla 10. Características de población PCC y PCC con ICH (2013-2017)**

VARIABLES	Pacientes PCC/NO Ictus Hemorrágico (N 3433)	Pacientes PCC/Ictus Hemorrágico (N161)	P	Total (N3594)
N (%)	3433 (95,5)	161 (4,5)		3594
Mujeres, n (%)	1895(52,7)	90(2,5)		1985(55,2)
Hombres, n (%)	1538 (42,8)	71 (2,0)	0,872	1609(44,8)
Edad (media± DE)	84,29±11,5	86,53±8,73	<b>0,016</b>	85,41±10,1
Antecedentes Ictus Previo	259(7,5)	16(9,9)	0,286	275(7,7)
Valor Score Escala de Barthel	70,06±28,86	63,3±31,27	<b>0,008</b>	66,68±30,07
Valor Score Has-Bled	3,33±1,11	3,49±0,83	0,074	3,41±0,97
Valor Has-Bled=>3	2731(79,6%)	150(93,2%)	<b>&lt;0,001</b>	2881(80,2%)
Valor Score Tabla de Riesgo ICH-AP	3,99±2,41	4,57±2,39	<b>0,003</b>	4,28±2,4
Deterioro Cognitivo n (%)	720(21,0)	38 (23,6)	0,429	758(21,1)
Antecedentes Caídas recurrentes	487 (14,2)	21 (13,0)	0,817	508(14,1)
Institucionalizado	262(7,6)	9(5,6)	0,444	271(7,5)
HTABasal n (%)	2579(74,9)	134 (83,2)	<b>0,019</b>	2707(75,3)
Dislipemia n (%)	1628 (47,4)	89(55,3)	0,053	1717(47,8)
Consumo de alcohol n (%)	487 (14,2)	19 (11,8)	0,486	506(14,1)
Diabetes basal tipo 2 n (%)	1452 (42,3)	58 (36,0)	0,121	1510(42,0)
Fibrilación Auricular n (%)	947 (27,6)	51 (31,7)	0,280	998(27,8)
Cardiopatía Isquémica n (%)	601 (17,5)	33 (20,5)	0,341	634(17,6)
Enferm. Arterial Periférica n (%)	289 (8,4)	17 (10,6)	0,314	306(8,5)
Insuficiencia Cardíaca n (%)	913 (26,6)	34 (21,1)	0,143	947(26,3)
Función Hepática Anormal n (%)	57 (1,7)	1 (0,6)	0,519	58(1,6)
Pacientes TAO n (%)	996 (29,0)	54 (33,5)	0,216	1050(29,2)
Pacientes Tto Antiagregante n (%)	1817 (52,9)	103 (64,0)	<b>0,006</b>	1920(53,4)
Pacientes Tto Estatinas n (%)	1880(54,8)	86 (53,4)	0,747	1966(54,7)
Pacientes Tto Antidepresivos ISRS n (%)	1193 (34,8)	59 (36,6)	0,613	1252(34,8)
Pacientes Tto AINES/Corticoides n (%)	2611 (76,1)	112 (69,6)	0,073	2723(75,8)
Estado Vital (muertos) n (%)	1598(47,2%)	94(58,4%)	<b>0,018</b>	1692(47,7%)

### **13.2.1. Incidencia.**

La densidad de incidencia de ICH fue de 15,0 / 1000 personas / año (IC95% 12,8-17,5). El tiempo medio de seguimiento fue de 3,89 años (IC 95% 3,84-3,93).

La prevalencia de comorbilidades fue similar en ambos sexos, aunque las mujeres eran mayores ( $p < 0,001$ ).

### **13.2.2. Resultado funcional.**

La autonomía funcional según el índice de Barthel fue menor en las mujeres, aunque sin diferencias significativas en comparación con los hombres.

### **13.2.3. Mortalidad.**

La tasa de mortalidad general fue de 58,4%. . La tasa de letalidad de 28 días fue de 8% y 17% por año para hombres y mujeres, respectivamente.

El valor promedio del índice ICH-AP fue  $4,57 \pm 2,39$ . El AUC fue de 0,57 (IC 95% 0,48 a 0,66). El análisis comparativo de la supervivencia de los tres grupos de riesgo muestra Log-Rank  $p=0,104$ .

La comparación de los casos de ICH entre ambas poblaciones (general frente a PCC), mostró diferencias en la edad, las comorbilidades, el riesgo de hemorragia y el deterioro cognitivo y funcional, todos ellos significativamente más altos entre los PCC. (Tabla 11)

**Tabla 11. Características basales de población general con ICH vs PCC con ICH.**

Variables	ICH Población General	P	ICH Población PCC
N	262		161
Age (average±DE)	75±14.4	<0.001	86.1±8.4
≤80 years, n (%)	141(53.8%)	<0.001	28(17.4%)
≥80 years, n (%)	121(46.2%)	<0.001	133(82.6%)
Barthel pre-episode score	92.9±17.2	<0.001	64.17±31.25
Previous ictus n (%)	26(11.9%)	0.99	16(9.9%)
Hypertension n (%)	116(48.3%)	<0.001	134(83.3%)
Dyslipidemia n (%)	70(29.1%)	<0.001	89(54%)
Active alcoholism n (%)	9.0 (3.7%)	0.001	19(11.8%)
Diabetes type 2 n (%)	59(24.5%)	0.003	58(36.7%)
Atrial Fibrillation n (%)	48(20.7%)	0.002	51(30.8%)
Oral Anticoagulant, n (%)	50(20.9%)	<0.001	64(33.3%)
Patients TTR labile, n (%)	23(46%)	0,052	24(52.1%)
Chronic Kidney Failure n (%)	14(6.4%)	<0.001	36(23.5%)
Chronic liver disease n (%)	11(5.0%)	0.031	1(0.62%)
Cognitive Impairment n (%)	28(10.7%)	<0.001	38(23%)
Falls background n (%)	36(15.0%)	0.838	21(12.4%)
HAS-BLED score	1.90±0.99	<0.001	3.51±0.79
Risk of yearly bleeding (CI 95%)	2.31-4.06	0,010	5.42-5.89
Antiplatelet, n (%)	77(29.5%)	<0.001	103(65.2%)
Statins, n (%)	85(33.0%)	<0.001	85(52.7%)
Antidepressants SSRIs <sup>1</sup> n (%)	49(18.8%)	<0.001	59(35.3%)
NSAIDS <sup>2</sup> /Corticoids, n (%)	31(11.9%)	<0.001	112(69.5%)

También hallamos diferentes patrones de mortalidad tras sufrir un ICH entre población general y PCC. Sólo la edad superior a 80 años y el valor HAS-BLED $>$ 3 como medición del riesgo de sangrado, se mantienen como factores pronósticos independientes de mortalidad tanto en población general como en la población PCC.





## **14. DISCUSIÓN**

La propuesta de una puntuación de riesgo (ICH-AP) para predecir el riesgo absoluto de mortalidad durante 5 años después de un episodio de ICH, se basa en una cohorte de base comunitaria y utilizando datos que son recopilados de forma rutinaria en el entorno de atención primaria.

Hay bastantes puntuaciones para estimar el pronóstico de mortalidad y el resultado funcional después de una ICH aguda [90], lo que puede considerarse un signo de que ninguno es lo suficientemente bueno. Además, el juicio clínico parece ser la mejor herramienta de predicción [92]. El modelo ICH-AP utiliza criterios de fácil accesibilidad que se utilizan en el ámbito de la atención primaria y puede facilitar la coordinación compleja de los diferentes componentes de la red de atención médica en la decisión de la atención ajustada al pronóstico de supervivencia y discapacidad, especialmente cuando el paciente vuelve a casa.

A pesar de la severidad de los déficits neurológicos que se correlacionan fuertemente con el resultado funcional, muchos modelos [73-76] no explican bien las comorbilidades que limitan la esperanza de vida e influyen en la toma de decisiones porque pueden ser muy importantes en casos individuales.

En otras palabras, la propuesta brinda una nueva herramienta para el pronóstico basada en la trayectoria clínica del paciente y puede ofrecer a los proveedores de atención médica y a las familias una mejor orientación para las decisiones de atención después del alta hospitalaria.

Este estudio también tiene en cuenta las comorbilidades (por ejemplo, la edad) como un ajustador de riesgo basado en la situación previa del paciente.

El modelo nos proporciona una curva ROC (0.89) mayor o igual a escalas con mayor costo por la inclusión de imágenes o pruebas y hospitalización, así como la necesidad de personal capacitado en su realización.

El índice ICH-AP obtuvo una validez interna en la población general mayor o igual a escalas que son más costosas debido a imágenes, pruebas y hospitalización y la necesidad de capacitar al personal para realizarlas. El valor más alto de AUC (0,97) ocurrió en el nivel de bajo riesgo, lo que indica un alto poder predictivo para aquellos pacientes que tienen una mayor probabilidad de supervivencia y que pueden beneficiarse más de ciertas decisiones de tratamiento.

Los elementos incluidos en el índice ICH-AP están asociados con una tasa de mortalidad de  $\geq 75\%$ . La mortalidad a los 30 días fue similar a la literatura publicada [82,83]. Otros estudios [88] han proporcionado predictores de mortalidad temprana o tardía, pero no han sido validados en forma de una escala de riesgo. El deterioro cognitivo y ninguna terapia previa con estatinas se identificaron como factores de riesgo independientes de mortalidad, en contraste con otros estudios [92]. El deterioro cognitivo también se ha asociado con un aumento de la mortalidad [65] y se valora en la escala FUNC [72] como un indicador pronóstico independiente. El uso de estatinas es ampliamente discutido, incluidas las indicaciones en pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular en las etapas finales de la vida [117]. En nuestro estudio, las estatinas fueron el segundo fármaco en términos de frecuencia de prescripción en el 46,4% de los pacientes hemorrágicos. A pesar de tener tasas similares de comorbilidades cardiovasculares, las estatinas después de la ICH pueden ser seguras y beneficiosas [118-120], lo que sugiere un efecto protector de las estatinas en el contexto de la ICH. La decisión de suspender o continuar el tratamiento con estatinas en pacientes después de un accidente cerebrovascular hemorrágico sigue siendo controvertida y justifica la evaluación prospectiva del uso de estatinas después de la ICH.



En el modelo de validación externa, no se observaron diferencias significativas en la puntuación media obtenida por el índice ICH-AP aplicado a ambas poblaciones; sin embargo, la edad y la puntuación HAS-BLED persisten como elementos comunes asociados con la mortalidad, y el patrón de riesgo estratificado es diferente.

La variable "edad" fue la única compartida en todas las escalas y con un valor de riesgo similar. El grado de autonomía para las actividades de la vida diaria proporciona un mayor peso relativo para la predicción de la mortalidad y se incluye solo en la escala de Essen [71] como criterio de buen pronóstico si la puntuación del índice de Barthel es  $\geq 95$  a 100 días. En nuestra población, la puntuación promedio del índice de Barthel antes del episodio de ICH fue de  $92.9 \pm 17.2$ , y después del episodio, se redujo a  $78.9 \pm 25.7$ . Cuando se utiliza el indicador de buen resultado funcional y el indicador de mal pronóstico ( $mRS > 2$ ) [87,121], los porcentajes son 12.1% y 68.7%, respectivamente, ambos dentro del rango publicado [122].

El HAS-BLED tuvo una diferencia significativa entre la gente en general y los PCC; su puntuación promedio entre las personas con ICH fue de  $4,14 \pm 0,88$ , y el 93,2% de los pacientes que habían sufrido un ICH tenían un valor  $\geq 3$ . Dado que incluye variables reconocidas como factores de riesgo de hemorragia en los ancianos [14,9,123,22] pero solo es una herramienta validada para el riesgo de hemorragia en pacientes tratados con anticoagulantes [124-126], la investigación debe continuar para determinar su utilidad en la identificación de casos con alto riesgo de ICH, especialmente en posibles personas objetivo como los PCC. Este riesgo sería peor si agregamos resultados sobre otros medicamentos. Parece prudente revisar críticamente los medicamentos y detener el tratamiento concomitante con medicamentos con un mayor riesgo de hemorragia. La escala HAS-BLED resume definitivamente las diferentes comorbilidades y el riesgo de sangrado en una puntuación.

Dado que la ICH está asociada con una mayor variabilidad del curso clínico y un alto riesgo de discapacidad residual a largo plazo, esto significará la intervención de diferentes servicios como la salud y el bienestar social, y es imprescindible contar con una escala para proporcionar una

evaluación estandarizada y la selección de opciones de tratamiento óptimas en el contexto de supervivencia de este

tipo de pacientes deben ser un objetivo clave, teniendo en cuenta que todavía existe la percepción de que el mal pronóstico está asociado con la provisión de atención [89,127,128] o no realizar las pruebas complementarias necesarias [129,130].

Este estudio tiene limitaciones. Nuestros datos se derivan de una sola experiencia. La comparación entre el ICH-AP y las escalas existentes podría mejorar las herramientas disponibles actualmente entre la población general, así como entre los PCC.

La replicación de nuestros hallazgos en otra cohorte sería útil para confirmar o explorar el uso potencial de las escalas de riesgo de sangrado para identificar a los pacientes en riesgo en los grupos objetivo como los PCC.

Tenemos que distinguir el valor de la supervivencia de los pacientes con una puntuación de 8, que es atribuible al pequeño número de pacientes en los grupos de alto riesgo y, como limitación, la falta en el registro de la cirugía en cada uno de los grupos en riesgo. Nuestro estudio confirma la posibilidad de utilizar variables pronósticas en aquellos pacientes que sobrevivieron para la planificación y continuidad de la asistencia en atención primaria.

Claramente, existe una falta de convergencia de la evidencia clínica en las diferentes tablas, en las que hay un pequeñísimo impacto en la continuidad de la atención en la atención primaria después del alta hospitalaria.

Incluso con intervenciones hospitalarias agresivas, existe una amplia evidencia de que la ICH es una causa importante de deterioro cognitivo y discapacidad residual, que es una razón fundamental para la investigación de protocolos estandarizados en la continuidad de sus diferentes etapas evolutivas. La propuesta presentada podría ser el comienzo de un estándar de atención primaria con continuidad y complementariedad a los estándares temporales utilizados en el hospital.

Finalmente se evaluó la mortalidad general, no la mortalidad asociada específicamente al episodio de ICH. Los registros actuales de defunción no permiten acceder a esta información.



## **15. CONCLUSIONES**

### **15.1. Conclusiones más relevantes.**

El índice ICH-AP es una escala clínica que puede usarse para mejorar la predicción pronóstica de mortalidad en la atención primaria después de un episodio de ICH. El AUC fue 0,89 (IC 95% 0,85-0,93).

La edad, el estado funcional, el valor HAS-BLED, el deterioro cognitivo, y el no tratamiento previo con estatinas, se han identificado como factores pronósticos de mortalidad a largo plazo en población general que ha sufrido una ICH.

Tanto el indicador de buen resultado funcional ( Barthel 95), como el mal pronóstico (mRS > 2) cuyos porcentajes son respectivamente 12.1% y 68.75%, están en el rango esperado.

Existen diferentes patrones de mortalidad tras sufrir un ICH entre población general y PCC por lo que se deberían investigar sobre aspectos particulares asociados a este grupo de población. Solo la edad, y el valor HAS-BLED, se mantienen como factores pronósticos independientes de mortalidad en población general y en PCC.

El índice ICH-AP no resultó significativo en la validación externa en población PCC, posiblemente debido a diferencias en la edad, y comorbilidades asociadas al riesgo de sangrado en dicha población.

Investigaciones futuras deberían definir qué escala de riesgo de sangrado podría ser más útil para detectar PCC con alto riesgo de ICH y qué medidas de prevención podrían ser más efectivas en la modificación de los factores de riesgo evitables.

### **15.2. Aportación e Innovación.**

En relación al conocimiento disponible, los resultados suponen aportaciones prácticas por diferentes razones:

Existe un claro incremento de la incidencia de ICH en la población PCC caracterizada por el envejecimiento, comorbilidades asociadas y polimedicación, este hecho, debería facilitar la innovación en el proceso de evaluación de un paciente registrado como PCC, tanto en lo referente a su riesgo de sangrado y manejo de factores modificables como en el uso de escalas pronóstico en el caso de sufrir un episodio ICH.

Los resultados muestran que la epidemiología de la ICH en población PCC es diferente y de mayor magnitud que en la población general; que cualquier modelo predictivo de riesgo de supervivencia después de una ICH, debería elaborarse a partir de las características específicas de la población PCC; y que la escala HAS-BLED posiblemente puede tener una utilidad en la identificación y manejo del riesgo de sufrir una ICH en población PCC independientemente de la presencia o no de fibrilación auricular.

La atención integral a los pacientes PCC, está incluida en las líneas estratégicas prioritarias que define el Plan de Salud del territorio:

*Línia 6: Atenció integrada i cronicitat : Projecte 6.1. Implementació d'un model d'atenció integral i centrat en les persones amb malalties cròniques i amb necessitats complexes, des d'una òptica poblacional.*

La historia clínica compartida por todos los servicios sanitarios públicos y concertados, atención primaria, hospitales (HC3) podría facilitar tanto el diseño de escalas de riesgo específicas para poblaciones diana como los PCC a partir de la accesibilidad a toda la información clínica disponible, como estandarizar la información clínica pronóstica compartida.

### **15.3. Propuestas Futuras.**

Seguir investigando acerca de escalas de riesgo de ICH y su pronóstico tras un episodio de ICH en población PCC.

Difundir los resultados, al menos parciales, sobre la mayor incidencia de ICH entre la población PCC y de la evaluación sistemática de los riesgos asociados tanto a su incidencia, como a su evitabilidad y pronóstico.

Evaluar prospectivamente la evolución de la epidemiología de la ICH en PCC, la discapacidad y mortalidad asociados directamente a la misma.

La evaluación del coste-efectividad de las medidas evitables, incluido el uso sistemático de una evaluación de riesgo de sangrado como medida general y la presencia de factores evitables asociados, e impacto sobre la incidencia de nuevos episodios de ICH, mortalidad y discapacidad asociada.

La validación de una escala de riesgo de mortalidad específica de la población PCC mediante la ampliación de la población de estudio al conjunto de Cataluña.

- The ICH-AP is a clinical scale that can be used to improve the prognostic prediction of mortality in primary care after an episode of ICH in the general population. The highest AUC was 0.89 (CI95%: 0.85 to 0.93).
- Age, functional status at discharge, HAS-BLED score, presence of cognitive impairment and no prior statins therapy were identified as independent factors associated with long-term mortality prognosis.
- Age and HAS-BLED score were the only independent prognostic factors of mortality shared between the general population and CCPs.
- There are different patterns of mortality after ICH among general population vs Chronic Complex Patients.
- The ICH-AP index was not significant (AUC 0.57 CI95% 0.48-0.66,  $p = 0.104$ ) in the external validation test in the CCP population, possibly due to differences in age, comorbidities and risk of associated bleeding.
- Future research should define which bleeding risk scale is more useful for detecting CCPs with high risk of ICH and what prevention measures could be more effective in the modification of avoidable risk factors.

This summary slide represents the opinions of the authors. For a full list of acknowledgments and disclosures for all authors of this article, please see the full text online. © The authors, CC-BY-NC 2019.

## 16. BIBLIOGRAFÍA





- [1] Anderson, L., Barker-Collo, S., Connor, M., & Ezzati, M. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Glob Health*. 2013 November; 1(5): e259–81. doi:10.1016/S2214-109X (13)70089-5.
- [2] Islam MS, Anderson CS, Hankey GJ, et al. Trends in incidence and outcome of stroke in Perth, Western Australia during 1989 to 2001: the Perth Community Stroke Study. *Stroke*. 2008;39 (3): 776–82. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.493643.
- [3] Sivenius J, Tuomilehto J, Immonen-Raiha P, et al. Continuous 15-year decrease in incidence and mortality of stroke in Finland the finstroke study. *Stroke*. 2004; 35(2):420–. doi:10.1161/01.str.0000110220.63212.59.
- [4] Khellaf M, Quantin C, d'Athis P, et al. Age-period-cohort analysis of stroke incidence in Dijon from 1985 to 2005. *Stroke*. 2010;41(12):2762–7. doi: 10.1161/strokeaha.110.592147.
- [5] Benatru I, Rouaud O, Durier J, et al. Stable stroke incidence rates but improved case-fatality in Dijon France, from 1985 to 2004. *Stroke*. 2006;37(7):16749. doi:10.1161/01.str.0000226979.56456.a8.
- [6] Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, et al. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke*. 2011;42 (9):2431–5. doi: 10.1161/strokeaha.111.615260.
- [7] Flaherty ML, Kissela B, Woo D, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebra hemorrhage. *Neurology*. 2007; 68 (2):116–21. doi: 10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b.
- [8] Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006 a population-based study. *Lancet Neurol*. 2007;6(6):487–93. doi:10.1016/S1474-4422(07)70107-2.
- [9] Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010;9 (2):167–76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0.
- [10] Reeve J, Blakeman T, Freeman G. Generalist solutions for complex problems: generating practice-based evidence: the example of managing multi-morbidity. *BMC Family Practice*. 2013;14:112. doi: 10.1186/1471-2296-14-112.

[11] King's Fund: Long Term Conditions and Multimorbidity. 2012, <http://www.kingsfund.org.uk/time-to-think-differently/trends/disease-and-disability/long-term-conditions-multi-morbidity>.

[12] Catalunya. Departament de Salut; TERMCAT, Centre de Terminologia. *Terminologia de la cronicitat* [en línea]. Barcelona: TERMCAT, Centre de Terminologia, cop. 2013. [http://www.termcat.cat/ca/Diccionaris\\_En\\_Linia/160/](http://www.termcat.cat/ca/Diccionaris_En_Linia/160/)

[13] Clua-Espuny JL, Garcés-Redondo M, Lucas-Noll J, Panisello-Tafalla A, Queralt-Tomas L, González-Henares A, et al. Stroke epidemiology, survival and disability in a Mediterranean population according to Malmgren's criteria. Ebrictus cohort. *Ann Vasc Med Res*. 2014;1(1):1004.

[14] González-Henares MA, Clua-Espuny JL, Gil-Guillen VF, Panisello-Tafalla A, Queralt-Tomas ML, Ripolles-Vicente R, et al. Incidencia y evitabilidad de los ictus hemorrágicos. Resultados del registro Ebrictus. *Rev Neurol*. 2016;62(9):385-395.

[15] Muir SW, Gopaul K, Montero Odasso MM. The role of cognitive impairment in fall risk among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2012;41(3):299-308. doi: 10.1093/ageing/afs012.

[16] Crichton SL, Bray BD, McKeivitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life, cognition and mental health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87:1091-1098. doi:10.1136/jnnp-2016-313361.

[17] Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition multimorbidity. *JAMA*. 2012;307:2493-94. 10.1001/jama.2012.5265.

[18] Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Portal estadístico. Área de inteligencia de gestión. Mortalidad por causa de muerte [Internet]. España: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social [consultado abril 2020]. Available from:

<https://estadistico.inteligenciadegestion.mscbs.es/publicoSNS/comun/ArbolNodos.aspx?idNodo=106>

[19] Díaz-Guzmán J, Egido J-A, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C, et al. Stroke and Transient Ischemic Attack Incidence Rate in Spain: The IBERICTUS Study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34(4):272-81.

[20] Stevens E, Emmett E, Wang Y, McKeivitt C, Wolfe CD. The burden of stroke in Europe. Appendix [Internet]. London: Stroke Alliance for Europe; 2017 [citado 2020 abr 23]. Available from: [http://www.strokeeurope.eu/downloads/The\\_Burden\\_of\\_Stroke\\_in\\_Europe\\_Report\\_-\\_Appendix.pdf](http://www.strokeeurope.eu/downloads/The_Burden_of_Stroke_in_Europe_Report_-_Appendix.pdf)

[21] Servei d'Informació i Estudis, La mortalitat evitable a Catalunya i regions sanitàries. Actualització de les dades 2005-2011. Barcelona. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya, 2013. (Accessed 20/February/2017).

[22] Clua Espuny JL, Lechuga Duran I, Bosch Príncep R, Roso Llorach A, Panisello Tafalla A, Lucas Noll J, et al. Audit de la fibrilación auricular en el Baix Ebre. Estudio AFABE: estimación de prevalencia no-conocida y no-tratada. Rev Esp Cardiol. 2013; 66:545-5.

[23] Anna Panisello-Tafalla, Josep Lluís Clua-Espuny, Vicente F. Gil-Guillen, Antonia González-Henares, María Lluisa Queralt-Tomas, Carlos López-Pablo, Jorgina Lucas-Noll, Iñigo Lechuga-Duran, Rosa Ripolles-Vicente, Jesús Carot-Domenech, and Miquel Gallofré López. Results from the Registry of Atrial Fibrillation (AFABE): Gap between Undiagnosed and Registered Atrial Fibrillation in Adults—Ineffectiveness of Oral Anticoagulation Treatment with VKA. BioMed Research International. 2015; Article ID 13475.

[24] Gaist D, Wallander MA, González-Pérez A, García-Rodríguez LA. Incidence of hemorrhagic stroke in the general population: validation of data from The Health Improvement Network. Pharmacoeconomics and Drug Safety 2013;22:176-82.

[25] Clua-Espuny JL et al. Stroke Epidemiology, Survival and Disability in a Mediterranean Population According Malmgren's Criteria. Ebrictus Cohort. Ann Vasc Med Res. 2014; 1(1): 1004.

[26] Gispert Rosa, Arán Barés; María de, Puigdefàbregas Anna. La mortalidad evitable: lista de consenso para la actualización del indicador en España. Gac Sanit. 2006; 20(3):184-193.

[27] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the interstroke study): a case-control study. Lancet. 2010;376(9735):11223.doi:10.1016/S01406736(10)60834.

[28] Barnett, K., Mercer, S.W., Norbury, M., Watt, G., Wyke, S. and Guthrie, B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012; 380, 37-43.

[29] Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. stroke. 200334(8):2060doi:10.1161/01.str.0000080678.09344.8d

[30] Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen H, et al. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant. *Stroke*. 2007; 38(10):2681–5. doi: 10.1161/strokeaha.106.479725.

[31] Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, et al. Lifestyle factors on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Intern Med*. 2011;171(20):1811–8. doi: 10.1001/archinternmed.2011.443.

[32] Hankey GJ, Smoking and risk of stroke. *J Cardiovasc Risk*. 1999; 6(4):207–11.

[33] Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke: a meta-analysis. *JAMA*. 2003;289 (5):579-88.

[34] Biffi A, Cortellini L, Nearnberg CM, et al. Body mass index and etiology of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(9):2526-2530. doi:10.1161/STROKEAHA.111.617225

[35] Lee SH, Kim BJ, Bae HJ, Lee JS, Lee J, Park BJ, et al. Effects of glucose level on early and long-term mortality after intracerebral haemorrhage: the Acute Brain Bleeding Analysis Study. *Diabetologia* 2010;53:429–434.

[36] Ma, C., Na, M., Neumann, S. *et al.* Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Risk of Hemorrhagic Stroke: a Systematic Review and Dose-Response Meta-analysis of Prospective Studies. *Curr Atheroscler Rep* 21, 52(2019). <https://doi.org/10.1007/s11883-019-0815-5>

[37] MHackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a metaanalysis. *Neurology*. 2012;79:1862-65.

[38] Coupland, C., Dhiman, P., Morriss, R., Arthur, A., Barton, G., & Hippisley-Cox, J. (2011). Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study *BMJ*. 343,d4551.

[39] Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008;

[40] Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, Broderick JP, Brott T, Feldmann E, et al. Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *NEngl J Med*. 2000;343:1826–1832.

[41] Lappin JM, Darke S, Farrell M. Stroke and methamphetamine use in young adults: a review *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2017;88:1079-1091.

- [42] Ganti, L., Jain, A., Yerragonda, N., Jain, M., Bellolio, M. F., Gilmore, R. M., & Rabinstein, A. (2013). Female gender remains an independent risk factor for poor outcome after acute nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurology research international*, 2013, 219097. <https://doi.org/10.1155/2013/219097>.
- [43] Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of anticoagulation on mortality in patients with blunt head trauma. *BrJ Neurosurg*. 2012;26 (4):525-30. doi: 10.3109/02688697.2011.650736.
- [44] Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol*. 2011;70(6):871–80. doi: 10.1002/ana.2251
- [45] Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:124–1376.
- [46] Rost NS, Greenberg SM, Rosand J. The genetic architecture of intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39:2166–73.
- [47] Jeerakathil T, Wolf PA, Beiser A, Hald JK, Au R, Kase CS, et al. Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study. *Stroke* 2004;35:1831–1835.
- [48] Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain*. 2007;130:1988–2003.
- [49] Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. *Stroke*. 2007;38:3127–3132.
- [50] Ovbiagele B, Wing JJ, Menon RS, Burgess RE, Gibbons MC, Sobotka I, et al. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2013;44:2409–2413.
- [51] Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, Al-Shahi Salman R, Sudlow CL, Edinburgh Stroke Study Group et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke*. 2010;41:1222–1228.
- [52] Jung SY, Bae HJ, Park BJ, Yoon BW, Acute Brain Bleeding Analysis Study Group Parity and risk of hemorrhagic strokes. *Neurology*. 2010;74 : 1424–1429.
- [53] Kim BJ, Lee SH, Ryu WS, Kim CK, Chung JW, Kim D, et al. Excessive work and risk of haemorrhagic stroke: a nationwide case-control study. *Int J Stroke*. 2013;8 Suppl A100:56–61.

- [54] TJ, Kim CK, Kim Y, Jung S, Jeong HG, An SJ, et al. Prolonged sleep increases the risk of intracerebral haemorrhage: a nationwide case-control study. *Eur J Neurol*.2016;23:1036–1043.
- [55] Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC The ICH score:a simple,reliablegrading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*.2001;32:891–897 71.
- [56] Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Gonzales NR, Longwell PJ, Smith MA, et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage.*Neurology*. 2007;68:1651–1657.
- [57] Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46:2032–2060.
- [58]Ruíz-Giménez N, González Ruano P, Suárez C. Abordaje del accidente cerebrovascular. *Inf Ter Sist Nac Salud [Internet]* 2002 [citado 2019 sep ];26(4). Available from: [https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/200204\\_1.pdf](https://www.mscbs.gob.es/biblioPublic/publicaciones/docs/200204_1.pdf).
- [59]Stevens E, Emmett E, Wang Y, McKevitt C, Wolfe CD. El impacto del ictus en Europa. Resumen [Internet]. London: Stroke Alliance for Europe; 2017 [citado 2018 nov 12].Availablefrom:<http://www.fundacioictus.com/wp-content/uploads/2018/05/Informe-completo.pdf>.
- [60] Crichton SL, Bray BD, McKevitt C, Rudd AG, Wolfe CDA. Patient outcomes up to 15 years after stroke: survival, disability, quality of life,cognition and mental health. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87(10):1091-8.
- [61]McKevitt C, Fudge N, Redfern J, Sheldenkar A, Crichton S, Rudd AR, et al. Self-Reported Long-Term Needs After Stroke. *Stroke* 2011;42(5):1398-403.
- [62] Alvarez-Sabín J, Quintana M, Masjuan J, Oliva-Moreno J, Mar J, Gonzalez-Rojas N, et al. Economic impact of patients admitted to stroke units in Spain. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care* 2017;18(4):449-58.
- [63] Oliva-Moreno J, Aranda-Reneo I, Vilaplana-Prieto C, González-Domínguez A, Hidalgo-Vega A. Economic valuation of informal care in cerebrovascular accident survivors in Spain. *BMC Health Serv Res* 2013;13:508.

[64] Wilkins E, Wilson L, Wickramasinghe K, Bhatnagar P, Leal J, Luengo-Fernandez R, et al. European Cardiovascular Disease Statistics 2017 [Internet]. Brussels: European Heart Network; 2017 [citado 2018 nov 12]. Available from: <http://www.ehnheart.org/images/CVD-statistics-report-August-2017.pdf>.

[65] González-Henares MA, Clua-Espuny JL, Queralt-Tomas MLL, Campo-Tamayo W, Muria-Subirats E, et al. Relationship between Hemorrhagic Stroke and Mortality in Chronic Complex Outpatients: Results from a Community Cohort of Patients. *J Aging Sci.* 2017; 5: 180. doi:10.4172/2329-8847.1000180.

[66] Clua-Espuny JL, González-Henares MA, Queralt-Tomas MLL, Panisello-Tafalla A, Campo-Tamayo W, Muria Subirats E, et al. Atrial Fibrillation and cognitive impairment: a growing association. Occurrence of death among Chronic Complex Outpatients. *EC Cardiology.* 2016; 2(5): 226-239.

[67] González-Henares MA, Clua-Espuny JL, Queralt-Tomas MLL, Panisello-Tafalla A, Ripolles-Vicente R, Campo-Tamayo W, et al. Falls Risk and Mortality among Chronic Complex Outpatients: Results of Community- Based Prospective Study. *Gerontol Geriatr Res.* 2016; 2(5): 1024.

[68] Clua-Espuny JL, González-Henares MA, Queralt-Tomas MLL, Gil-Guillen VF on behalf of the Ebrictus Research Group. Polypharmacy and Mortality among Chronic Complex outpatients: Results of community-based prospective study. *Int J Med Res Pharm Sci.* 2016; 3(11): 59-74.

[69] Zahuranec DB, Brown DL, Lisabeth LD, Gonzales NR, Longwell PJ, Smith MA, Garcia NM, Morgensten LB. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007; 68:1651-1657.

[70] Zahuranec DB, Fagerlin , Sanchez NB, Roney ME, Thompson BB, Fuhrel-Forbis A, Morgensten LB. Variability in physician prognosis and commendations after intracerebral hemorrhage *Neurology.* 2016; 86:1864-1871.

[71] Weimar C, Benemann J, Diener HC. Development and validation of the Essen Intracerebral Haemorrhage Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77:601–605. doi 10.116/jnnp.2005.081117.

[72] Rost N, Smith E, Chang Y, Snider R, Chanderraj R, Schwab K et al. Prediction of Functional Outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage. The FUNC score. *Stroke* 2008; 39:2304-2309 doi 10.1161/strokeaha.107.512202.

[73] Hemphill JC, Farrant M, Neill TA. Prospective validation of the ICH score for 12 months functional outcome. *Neurology*. 2009; 73:1088-1094.

[74] Vermeer SE, Franke CL, Koudstaal PJ et al. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral haemorrhage. *Neurology*. 2002; 59:205.

[75] Hemphill JC III, Bonovich D, Besmertis L, Manley G, Johnston S, Tuhim S. The ICH Score. A Simple, Reliable Grading Scale for intracerebral haemorrhage. *Stroke*. 2001; 32:891-897.

[76] Cheung RTF, Zou L. Use of the Original, Modified, or New Intracerebral Hemorrhage Score to Predict Mortality and Morbidity after Intracerebral Hemorrhage. *Stroke*. 2003; 34:1717-1722.

[77] Tuhim S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, Kase CS. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol*. 1991; 29:658-63.

[78] Smith EE, Shobha N, Dai D, Olson DM, Reeves MJ, Saver JL, Hernandez AF, Peterson ED, Fonarow GC, Shwamm LH. A risk score for in-hospital death in patients admitted with ischemic or hemorrhagic stroke. *J Am Heart Assoc*. 2013; 2:e005207.

[79] Matthew B Maas, Brandon A Francis, Rajbeer S Shanga Bryan D Lizza, Eric M Liotta, Andrew M Naidech. Refining prognosis for intracerebral hemorrhage by early reassessment. *Cerebrovasc Dis*. 2017; 43:110-116.

[80] Hwang BY, Appelboom G, Kellner CP, Carpenter AM, Kellner MA, Gigante PR, et al. Clinical grading scales in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010; 13(1):141-51. doi 10.1007/s12028-010-9382-x.

[81] Bjorn M Hansen; Timothy C Morgan; Joshua F Betz; Pia C Sundgren; Bo Norrving; Daniel F Hanley; Arne Lindgren. Intraventricular Extension of Supratentorial Intracerebral Hemorrhage: the Modified Graeb Scale improves outcome prediction in Lund Stroke Register. *Neuroepidemiology*. 2016; 46:43-50. doi 10.1159/000442575.

[82] Ruijun Ji, Haipeng Shen, Yuesong Pan, Penglian Wang, Gaifen Liu, Yilong Wang, Hao Li, Xingquan Zhao, Yongjun Wang, On behalf of China National Stroke Registry (CNSR) investigators. A novel risk score to predict 1-year functional outcome after intracerebral hemorrhage and comparison with existing scores. *Crit Care*. 2013; 17(6): R275 doi: 10.1186/cc13130.



[83] Hector Lantigua, Santiago Ortega-Gutierrez, Michael Schmidt, Kiwon Lee, Neeraj Badjatia, Sachin Agarwal, Jan Claassen, E Sander Connolly, Stephan A.Mayer. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Critical Care*. 2015;19:309. Doi 10.1186/s13054-1036-0.

[84] Arthur Maynard Pereira Oliveira, Wellingson Silva Paiva, Eberval Gadelha de Figueiredo, Helio Araujo Oliveira, Manoel Jacobsen Teixeira. Fisher revised scale for assessment of prognosis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr*. 2011;69(6):910-913.

[85] Bhatia R, Singh H, Singh S, Padma MV, Prasad K, Tripathi M, Kumar G, Singh MB. A prospective study of in-hospital mortality and discharge outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol India*. 2013;61:244-8.

[86]. Godoy DA, Pinero G, Di Napoli M. Predicting mortality in spontaneous intracerebral hemorrhage: can modification to original score improve the prediction? *Stroke*. 2006;37:1038–1044.

[87] Watson-Fargie T, Dai D, MacLeod MJ, Reid JM. Comparison of predictive scores of symptomatic intracerebral haemorrhage after stroke thrombolysis in a single centre. *J R Coll. Physicians Edinb*. 2015;45:127–32. doi: 10.4997/JRCPE.2015.208.

[88] Tuhim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Validation and comparison of models predicting survival following intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1995;23:950–954.

[89] Sim J, Teece L, Dennis MS, Roffe C, SO<sub>2</sub>S Study Team. Validation and recalibration of two multivariable prognostic models for survival and independence in acute stroke. *PLoS ONE*. 2016;11. doi: 10.1371/journal.pone.0153527.

[90] Satopää J, *et al*. Comparison of all 19 published prognostic scores for intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2017;15;379:103-108. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.034.

[91] Hwang DY, *et al*. Clinician judgment vs formal scales for predicting intracerebral hemorrhage outcomes. *Neurology*. 2016;86(2):126-33. doi: 10.1212/WNL.0000000000002266.

[92] Ruiz-Sandoval JL, Chiquete E, Romero-Vargas S, Padilla-Martinez JJ, Gonzalez-Cornejo S. Grading scale for prediction of outcome in primary intracerebral hemorrhages. *Stroke*. 2007; 38:161–4.

[93] Idescat, indicadores demográficos; 2017.

<https://www.idescat.cat/pub/?id=inddt&n=915&by=com,consultat> (10/04/2020).

[94] Pla de Salut 2011-2015. PPAC 2012. Projecte de programa d'atenció al pacient crònic complex. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut Barcelona(2012). [http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits\\_tematicas/linies\\_dactuacio/model\\_assistencial/ateccio\\_al\\_malalt\\_cronic/documents/arxius/562conceptual.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits_tematicas/linies_dactuacio/model_assistencial/ateccio_al_malalt_cronic/documents/arxius/562conceptual.pdf) (accessed November, 2016).

[95] Pla Director de Malalties de l'Aparell Circulatori.Segon Audit Clínic de l'Ictus. Catalunya 2008. Barcelona: Direcció General de Planificació i Avaluació. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.Disponible [:http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home\\_canal\\_salut/professionals/temes\\_de\\_salut/malalties\\_cerebrovasculars/documents/arxius/segon\\_audit\\_ictus.pdf](http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/malalties_cerebrovasculars/documents/arxius/segon_audit_ictus.pdf). Accés el 18 de maig de 2020.

[96] Coll de Tuero G, Dalfó i Baqué A, de la Figuera Von Wichmann M, Gibert i Llorach E, Isnard Blanchar MM, Martínez Alonso V, et al. Hipertensió arterial. [En línia]Barcelona: Institut Català de la Salut2012.Guies de pràctica clínica,núm.6.URLdisponiblea:<http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/hipertensio/hipertensio.htm>]

[97] World Health Organization.International Guide for Monitoring Alcohol Consumption and RelatedHarm.DepartmentofMentalHealthandSubstancedependence.Geneva:WorldHealthOrganization;2000.Disponible en: [whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_MSD\\_MSB\\_00.4.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_MSD_MSB_00.4.pdf).

[98] Brugada M., Carreras T.,Cano J.F., Estruch M., Garrido J.M., Mendoza G., et al. Abordatge de la diabetes mellitus tipus 2. [En línia] Barcelona: Institut Català de la Salut, 2012 (2a ed.).Guies de pràctica clínica i material docent,núm15[URLdisponiblea:<http://www.gencat.cat/ics/professionals/guies/diabetis/diabetis.htm>].

[99] Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey.Chest.2010;138:1093-100.doi: 10.1378/chest.10-0134.

[100] WHO global report on falls prevention in older age.Publications of the World Health Organization can be obtained from WHO Press,WorldHealth Organization.ISB978921563536.2007. ([http://www.who.int/ageing/publications/Falls\\_prevention7March.pdf](http://www.who.int/ageing/publications/Falls_prevention7March.pdf)).

[101] Pfeiffer E.A short portable mental status questionnaire for the assessment of organic brain deficit in elderly patients.J Am Geriatr Soc. 1975 Oct;23(10):433-41.

[102] Charlson M, Pompei P, Ales KL,McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis. 1987; 40: 373-83.

[103] Clasificación ATC. BOE 264: 38972, 2003 (disponible también en <http://www.boe.es/boe/dias/2003-11-04/pdfs/A38970-39019.pdf>)

[104] Programa de mejora en la atención a pacientes crónicos y polimedicados durante el año 2009. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2009; 33:28.

[105] Onder, G., Liperoti, R., Fialova, D., Topinkova, E., Tosato, M., Danese, P., et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 2012; 67 (6), 698-704.

[106] Wessling A, Boethius G. Measurement of drug use in a defined population. Evaluation of the defined daily dose (DDD) methodology. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990; 39: 207-10.

[107] Löppönen P, Tetri S, Juvela S, Huhtakangas J, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom M. Association between warfarin combined with serotonin-modulating antidepressants and increased case fatality in primary intracerebral hemorrhage: a population-based study. *J Neurosurg.* 2014;120(6):1358-63. doi: 10.3171/2013.12.JNS131898.

[108] Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: meta-analysis. *Neurology.* 2012;79(18):18625. doi:10.1212/WNL.0b013e318271f848.

[109] McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke.* 2012;43 (8):2149-56. doi: 10.1161/strokeaha.112.655894.

[110] Rosendaal, F. R., Cannegieter, S. C., Van der Meer, F. J., & Briet, E. (1993) A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thrombosis and haemostasis*, 69(3) 236-239.

[111] Mahoney F; Barthel Dw. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J.* 1965;14: 61-65.

[112] Carod-Artal FJ. Specific scales for rating quality of life after stroke. *Rev Neurol.* 2004; 39:1052-62.

[113] Montaner, J, & Alvarez-Sabin, J. (2006). La escala de ictus del National Institute of Health (NIHSS) y su adaptación al español. *Neurología*, 21(4), 192-202.

[115] Tombaugh, T.N., & McIntyre, N. J. (1992). The mini-mental state examination: a comprehensive

review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 40(9), 922-935.

[116] García González, J. V., Díaz Palacios, M. E., Salamea García, A., Cabrera González, D., Menéndez Caicoya, A., Fernández Sánchez, A., & Acebal García, V. (1999). Evaluación de la fiabilidad y validez de una escala de valoración social en el anciano. *Atención primaria*, 23(7), 434-440.

[117] Fogelholm R, Murros K, Rissanen A, Avikainen S. Long term survival after primary intracerebral haemorrhage: a retrospective population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76: 1534-1538.

[118] Hackam DG, *et al.* Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. *Arch Neurol*. 2012;69: 39-45.

[119] Ziff OJ, Banerjee G, Ambler G, Werring DJ. Statins and the risk of intracerebral haemorrhage in patients with stroke: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;90: 75-83.

[120] Flint AC, *et al.* Effect of statin use during hospitalization for intracerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition. *JAMA Neurol*. 2014;71: 1364-1371.

[121] Safatli D, *et al.* Predictors of 30-day mortality in patients with spontaneous primary intracerebral hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2016;7: S510-S517.

[122] Appelboom G, *et al.* Functional outcome prediction following intracerebral hemorrhage. *J Clin Neurosci*. 2012;19: 795-798.

[123] Cheung CM, *et al.* Using the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) to predict the mortality and outcome of patients with intracerebral haemorrhage. *Hong Kong Med J*. 2008;14: 367-370.

[124] Abumuaileq RRY, *et al.* Comparison between 3 bleeding scoring systems in nonvalvular atrial fibrillation patients. What can the new ORBIT score provide? *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69: 1112-1114.

[125] Kirchhof P, *et al.* 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J*. 2016;37: 2893-2962.

[126] Lip GYH. Assessing bleeding risk with the HAS-BLED score: balancing simplicity, practicality, and predictive value in bleeding-risk assessment. *Clin Cardiol.* 2015;38: 562-564.

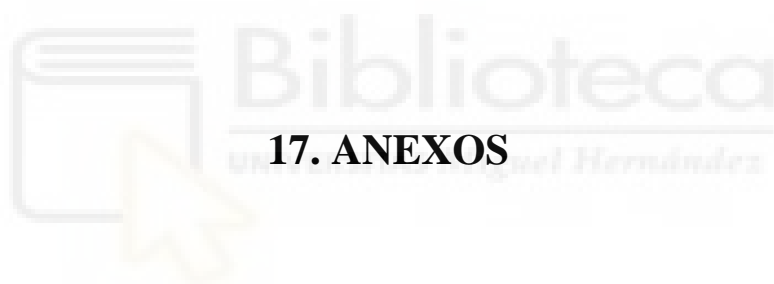
[127] Naval NS, Mirski MA, Carhuapoma JR. Impact of statins on validation of ICH mortality prediction models. *Neurol Res.* 2009;31: 425-429.

[128] Bustamante A, Montaner J. Statin therapy should not be discontinued in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2013;44: 2060-2061.

[129] Crandall KM, Rost NS, Sheth KN. Prognosis in intracerebral hemorrhage. *Rev Neurol Dis.* 2011;8: 23-29.

[130] Becker KJ, et al. Withdrawal of support in intracerebral hemorrhage may lead to self-fulfilling prophecies. *Neurology.* 2001;56: 766-772.





**17. ANEXOS**

17.1. Escalas pronósticas de resultados funcionales y/o mortalidad tras sufrir un ICH.

Criteria	Essen ICH score <sup>71</sup>	ICH score <sup>73-76</sup>	ICH_GS <sup>90</sup>	Finland score <sup>92</sup>	FUNC score <sup>72</sup>	Modified Graeb Scale <sup>81</sup> (mGS)	ICH-FOS <sup>82</sup>	Fisher scale <sup>83,84</sup> (FRS)	ICH-AP score
Age	60-69 (1)70-79(2) ≥80 (3)	≥80 = 1		65-73 (1.9)  >73 (3.2)	<70 (2)70-79 (1) ≥80 (0)	1.05 (per year increased)	≤59 (0) 60-69 (1) 70-79 (2)		≥80 = 2
Sex				Men (1.3-2.8)					
NIHSS	6-10 (1) 11-15 (2) 16-20 (3) >20 o coma (4)	11-20 (1)*21-40 (2)*					0-5 (0) 6-10(2) 11-15(3) 16-20(4) ≥21(5)	Delayed neurological deficit (DND)  Hunt-Hess scale (1-5)	
Glasgow coma scale (GCS)		3-4 (2) 5-12(1) 13-15(0)	<11		≤8  ≥9	GCS or Reaction Level Scale score	15-13 (0) 9-12 (1) 3-8 (2)		
Volum (cm <sup>3</sup> )		≥30 = 1	>32 ml		<30 = 4 30-60 = 2  >60 = 0	(AxBxC/2-method)	Supratentorial  <40 ml(0) 40-70 ml(2) >70 ml (2)  Infratentori	Minimal SAH<1mm  Thick SAH ≥1mm	

Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

							al <10 ml (0) 10-20 ml(2) >20 ml (2)		
<b>Infratentorial origin</b>		Yes = 1	>21 ml		Lobar (2) Deep (1) Infratentorial (0)	Excluded infratentorial hemorrhage	Supratentorial(0) Infratentorial (1)	Only subarachnoid hemorrhage (SAH)	
<b>Intraventricular Haemorrhage</b>		Yes (1)				Yes/not	Yes (1)	Yes/Not	
<b>Barthel score</b>	Good functional outcome= Barthel 95					Poor functional outcome= mRS ≥4	Poor functional outcome= mRS ≥3		Severe dependence <60 = 4
<b>Comorbidity</b>				Heart Failure Admission arterial pressure Admission blood glucose Anticoagulant		Diabetes mellitus, smoking baseline, hypertension, hypercholesterolemia, atrial fibrillation, ischemic heart	Glucose (mmol/L) ≤11.0 (0) ≥11.1 (1)	APACHE II (0-44)	HAS_BLE D ≥3 = 1



Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020


						disease Anticoagulant or antiplatelet therapy, CRP, WBC count			
<b>Cognitive Impairment</b>					Yes = 0 No = 1				Yes = 2
<b>Statins treatment</b>									No = 1
<b>Score range</b>	0-10	0-6	5-13		0-11	1-28 Q1 (1-5.5) Q2 (6-12) Q3 (13-16) Q4 (>16.5)		0-4 grades No SAH or IVH (0), Minimal SAH <1mm thick, no IVH (1), Minimal SAH <1mm thick, with IVH (2) Thick SAH ≥ 1 mm, no IVH (3),	0-10 L1 (0-1) L2 (2-5) L3 (≥6)

Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

								Thick SAH with IVH (4)	
<b>Death</b>	≥7	≥3	30 days, >50%			30 days, GCS <9=93%)	30 days	In-hospital mortality <sup>35</sup>	Low risk 0-1 (15.2%)
<b>Functional outcome</b>	<3	<3	mRS >2		11 score (85% reached independence at 90 days)	90 days,	30 days, 3, 6, 12 months	Hunt-Hess grade 3-5 (90%) DND <sup>36</sup> risk, 14 <sup>th</sup> days	Medium risk 2-5 (61.9%) <b>High risk ≥6 (83.5%)</b>
<b>Follow-up</b>	100-day	30-day 5 years*	30-day	≤28 days 16 years	90-day	30/90 days	30 days, 3 months, 6 months and 1 year	1 <sup>st</sup> , 7 <sup>th</sup> and 14 <sup>th</sup> days	Hospital discharge : average 10 days 6 years
<b>Location</b>	Hospital. Germany	Hospital. Hong Kong	Jena University Germany	Central Finland	Hospital Boston	Hospital Skane, Sweden	Hospital Beijing, China	Hospital Sao Paulo, Brazil Columbia University, New York	Primary care. Catalonia/S pain
<b>(N)</b>	344	359	342	411	418	261	3,255	1200	262

## 17.2. Publicaciones

# Risk of Long-Term Mortality for Complex Chronic Patients with Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based e-Cohort Observational Study

Maria Antonia González-Henares · Jose Luis Clua-Espuny  · Blanca Lorman-Carbo · Jose Fernández-Saez · Lluisa Queralt-Tomas · Eulalia Muria-Subirats · Juan Ballesta-Ors · Jose Vicente Gil-Guillen

Received: December 10, 2019 / Published online: December 26, 2019  
© Springer Healthcare Ltd., part of Springer Nature 2020

### ABSTRACT

**Introduction:** Over recent years there has been growing evidence of increased risk of mortality associated with hemorrhagic stroke among older patients. The main objective of this study is to propose and validate a prognostic life table for complex chronic patients after an

intracerebral hemorrhage (ICH) episode in primary care settings.

**Methods:** This was a multicenter and retrospective study (April 1, 2006–December 31, 2016) of a cohort from the general population presenting an episode of ICH from which a predictive model of mortality was obtained using a Cox proportional hazards regression model. In addition, Kaplan–Meier survival curves, the log-rank test, receiver operating characteristic (ROC) curves, and area under the ROC curve (AUC) were used to evaluate the ability to stratify patients according to vital prognosis. We proceeded to external validation of the model through prospective monitoring (January 1, 2013–December 31, 2017) of the

---

**Enhanced Digital Features** To view enhanced digital features for this article go to <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.9792863>.

---

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s12325-019-01206-y>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

---

M. A. González-Henares  
EAP-Alcanar-St Carlos de la Rápita, Catalanian Health Institute, SAP Terres de l'Ebre, Health Department, Generalitat de Catalunya, CAP St Carles de la Rápita, 43540 Sant Carles de la Rápita, Spain

M. A. González-Henares · J. L. Clua-Espuny  
Department of Research, ICS Terres de l'Ebre, Research Institute University Primary Care (IDIAP) Jordi Gol, Barcelona, Spain

J. L. Clua-Espuny (✉)  
EAP-Tortosa 1-Est Catalanian Health Institute, SAP Terres de l'Ebre, Health Department, Generalitat de Catalunya, CAP Temple, Plaça Carrilet, s/núm, 43500 Tortosa, Spain  
e-mail: jlclua@telefonica.net

B. Lorman-Carbo · E. Muria-Subirats · J. Ballesta-Ors  
UDD Tortosa-Terres de l'Ebre, Catalanian Health Institute, SAP Terres de l'Ebre, Health Department, Generalitat de Catalunya, CAP Temple, 43500 Tortosa, Spain  
e-mail: blancalormancarbo@gmail.com

J. Fernández-Saez  
Unitat de Suport a la Recerca Terres de l'Ebre, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP) Jordi Gol, Grupo de investigación de Salud Pública, Universidad de Alicante, Alicante, Spain

L. Queralt-Tomas  
EAP-Tortosa-Oest, Catalanian Health Institute, SAP Terres de l'Ebre, Health Department, Generalitat de Catalunya, CAP Xerta, 43592 Xerta, Spain

population of complex chronic patients with an episode of ICH.

**Results:** A total of 3594 people aged  $\geq 65$  years were identified as complex chronic patients (women 55.9%; mean age,  $86.1 \pm 8.4$  years) of whom 161 suffered hemorrhagic stroke during the study period (January 1, 2013–December 31, 2017). The primary outcome was death from any cause within 5 years of follow-up after an ICH episode. The independent prognostic factors of mortality were age  $\geq 80$  years (HR 1.048, 95% CI 1.021–1.076,  $p < 0.001$ ) and HAS-BLED score (HR 1.369, 95% CI 1.057–1.774,  $p = 0.017$ ). Compared to the general population, the incidence density/1000 person per year (15 vs 0.22) was significantly higher with a significantly lower annual lethality rate (17% vs 49.2%); and both the prognostic factors and the risk of stratified mortality showed different epidemiological patterns. The internal validation of the model was optimal (log-rank  $< 0.0001$ ) in the general population, but its external validation was not significant in the complex chronic patient population (log-rank  $p = 0.104$ ).

**Conclusions:** The ICH-AP is a clinical scale that can improve the prognostic prediction of mortality in primary care after an episode of ICH in the general population, but it was not significant in its external validation in a population of complex chronic patients.

**Trial Registration:** ClinicalTrials.gov ID: NCT03247049.

**Keywords:** Complex chronic patient; Intracerebral hemorrhage; Mortality; Outcome

J. V. Gil-Guillen  
Universidad Miguel Hernández, Cátedra Medicina de Familia, Carretera Alicante-Elche s/num, 03202 Elche, Spain

J. V. Gil-Guillen  
Clinical Evidence Based Medicine and Emotional Department, Miguel Hernández University, Family and Community Specialty, Elche, Spain

### Key Summary Points

The ICH-AP is a clinical scale that can be used to improve the prognostic prediction of mortality in primary care after an episode of ICH in the general population. The highest AUC was 0.89 (95% CI 0.85–0.93)

Age, functional status at discharge, HAS-BLED score, presence of cognitive impairment, and no prior statin therapy were identified as independent factors associated with long-term mortality prognosis

Age and HAS-BLED score were the only independent prognostic factors of mortality shared between the general population and chronic complex patients (CCPs)

There are different patterns of mortality after ICH among the general population vs CCPs

The ICH-AP index was not significant (AUC 0.57, 95% CI 0.48–0.66,  $p = 0.104$ ) in the external validation test in the CCP population, possibly as a result of differences in age, comorbidities, and risk of associated bleeding

Future research should define which bleeding risk scale is more useful for detecting CCPs with high risk of ICH and what prevention measures could be more effective in the modification of avoidable risk factors

## INTRODUCTION

Clinical epidemiology has shown that patients experiencing an episode of intracerebral hemorrhage (ICH) are increasing and that these episodes are associated with more comorbidities [1–3] with a recognized impact [4–6] on

mortality. Recently [7, 8], in our region, a new clinical variable known as the *complex chronic patient* (CCP) was introduced in clinical records to identify the people in whom the cumulative prevalence of comorbidities, polypharmacy, cognitive impairment, and aging is a limiting factor in the performance of activities of daily life, making them a high-risk group for ICH incidence.

However, most of the available scales related to the incidence of ICH (Table S1 in the supplementary material) are used for functional prognostic assessment and/or mortality after an ICH episode in the general population [9–22], but not in high-risk groups such as that of CCPs. In addition, most scales are designed for short-term predictions based on indicators that are not available in primary care [23–28], and not all have been validated [29–31].

We do not know if the epidemiology of ICH in CCPs shares epidemiological and prognostic similarities with the epidemiology of ICH in the general population and if the scales available are applicable to it. The availability of a long-term prognostic scale with indicators accessible from primary care itself and specific for CCPs would facilitate decision-making related to the prognosis at hospital discharge and would allow comparability between groups of patients and between groups with different treatment options.

The main objective of the study is to propose and validate a prognostic tool for ICH mortality in CCPs after an ICH episode.

## METHODS

The study protocol received ethics approval from the Ethical Committee of Jordi Gol University Institute of Primary Care Research (Institut Universitari de Investigació de Atenció Primària, IDIAP) code P16/087. For this type of study formal consent is not required and the requirement for the informed consent of patients was waived prior to the inclusion of their medical data in this study. It was registered on the ClinicalTrials.gov ID: NCT03247049. All participants were managed by the Catalanian

Health Institute (ICS). The data were obtained

in an anonymized fashion from a computerized database retrospectively, without contact with participants; provided by the Information and Communication Technology Dept from the Minimum Basic Data Set at hospital discharge (CMBD-HA) register using specific International Classification of Diseases (10th version; ICD-10) code prefixes I60, I61, I63, I64 and H34, I67, and G45 to principal investigators in a fully de-identified format; and supervised and analyzed according to General Data Protection Regulation of Spain/Europe from February 1, 2017. The dataset of this study has been deposited in the public repository (<https://doi.org/10.5061/dryad.0hr311d>).

information from medical charts or other assessments. Records of inpatient care after baseline assessment with ICD-10 code prefixes I60, I61, I63, I64 and H34, I67, and G45 were compiled for all participants. Diagnosis of incident ICH during the follow-up was obtained

#### Study Design

This was a multicenter and retrospective community-based study (Terres de l'Ebre, Catalan South) of a cohort with an episode of ICH in the period April 1, 2006 to September 30, 2016. All the cases of ICH in the general population were collected from April 1, 2006 to December 30, 2016 with the main objective of designing a predictive index of mortality (ICH-AP). The primary outcome was death from any cause after an ICH episode. All subjects were followed from hospital discharge until time of death or end of the study.

#### Data Collection

The criteria to accept the ICH diagnosis required a clinical report by a neurologist, a diagnosis of ICH made during hospital admission. The electronic medical records database of the ICS (e-cap, e-SAP) includes data from primary care, specialty clinics, and hospitalizations.

A previous stroke was considered to be present if the medical charts included a stroke diagnosis or if an individual, caregiver, or relative reported the diagnosis, and it was supported by

from a computerized database retrospectively and all other diagnoses were based on information from assessments conducted during home visits and records from hospitals, general practitioners, and institutional care facilities. The datasets generated during and/or analyzed during the current study are available in the public repository (<https://doi.org/10.5061/dryad.0hr311d>). A physician comprehensively reviewed the digital medical charts of individuals. All methods were performed in accordance with the relevant guidelines and regulations.

The particular datasets utilized for this project were:

- Catalan Health Institute (ICS) Administrative Register SAP Terres de l'Ebre, which is a register of all individuals registered with a Catalan general practitioner and clinical information database for all general practice (e-cap) and hospital (e-sap) interactions including demographic and clinical data, symptoms, investigations, diagnoses including co-morbidities, prescribed medication, referrals to secondary and tertiary care, and status (alive/death). The ICS database covered approximately 98% of the population of Terres de l'Ebre at the time of the study.
- HC<sup>3</sup> Shared Clinical Record in Catalonia (CatSalut, Health Department): Patient Episode Dataset for Catalonia, which includes demographic and clinical data on all inpatient and outpatient day-case admissions in Catalan hospitals.
- Predictor variables were considered if they were viewed as commonly measured and available in primary care and had potential evidence of an association with ICH risk.
- Candidate variables used to develop a mortality risk score after ICH episode included sex [female (0), male (1)]; age [ $\leq 80$  years (1),  $> 80$  years (2)]; number of CCP criteria [ $\leq 4$  (0),  $> 4$  (1)]; current medications were documented during the home visit and were confirmed in medical records: oral anticoagulants (vitamin K antagonists) with time in therapeutic range (TTR) [ $\geq 60\%$  (1),  $< 60\%$  (2), or new oral anticoagulants (0)]; antidepressants and/or sedatives or other medications that affect the neurological system

[male(1),female(2)]; if there was a diagnosis of atrial fibrillation, the Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly (HAS-BLED) scores were included; recurrent falls or risk of falls [no (0), yes (1)]; uncontrolled hypertension [C 160/90 mmHg: no (0), yes (1)]; blood pressure was measured as an average of separate follow-up measurements in the last 6 months; alcohol abuse versus dependence [no (0), yes (1)]; presence of cognitive impairment (a diagnosis of a specific disease and/or prescription of specific treatment without specification of subtype or severity was used and was measured using the Pfeiffer test [2] [(0–2 errors) = intact intellectual functioning (1); C 3 errors = mild to severe intellectual disability (2)]; presence of disability [Barthel score  $\geq 60$  (1) or  $< 60$  (2) or Rankin score  $\leq 4$  (1) and  $\geq 5$  (2)] was used to evaluate dependence in activities of daily living; functional status [(0) residual (1) residual with caregiver (2) dependence on caregiver (3) long-term residual]; and socio-familial risk [Gijón score [18] 10–14 (1) and  $\geq 15$  (2)].

#### Complex Chronic Patient (CCP) Definition

CCPs were those who met at least four [7, 8] of the following criteria: age  $\geq 65$  years, chronic comorbidities  $\geq 4$ , psychosocial disorders (cognitive impairment or psychological disorder with functional disability), geriatric conditions such as functional disability (Barthel score  $< 60$ , assisted living, nursing home, or in-home caregivers) or recurrent falls or risk of falls; high utilization of previous medical care (two unscheduled hospitalizations for exacerbation of chronic pathologies or three visits to the emergency department in the last year); number of active medications in the last 6 months; and living alone or with a caregiver  $\geq 75$  years old.

### Statistical Analysis

Predictions of ICH mortality risk were based on Cox proportional-hazard regression models. All potential predictors were considered in a multivariate logistic regression, and a backward step selection procedure was carried out to pick the variables that composed the best model. Subsequently, design of a predictive model of multivariate Cox regression analysis was utilized to define the weight of each of the pathologies in the mortality. To assign the weight according to the hazard ratio (HR), only those with an HR  $\geq 1.2$  were considered in the multivariate model, approximating the HR value to the nearest whole number (HR between 1.20 and 1.49 scored 1; HR between 1.50 and 2.49 scored 2; HR between 2.50 and 3.49 scored 3, and so on). The final score for each patient (ICH-AP) was composed of the sum of these scores, and the following levels of mortality risk were defined:

- Low-risk group (L1) (0–1 point)
- Medium-risk group (L2) (2–5 points)
- High-risk group (L3) (6 or more points)

Categorical variables were expressed as frequencies (percentage) and quantitative variables as means (standard deviation, SD) or medians (interquartile range). Demographic data were summarized using mean and SD or median and quartiles for continuous variables and percentages for categorical data. Data analysis information extracted included the adjusted risk estimates and 95% confidence intervals (CI) and all statistical tests were two sided at the 5% significance level. Time-to-event analysis was performed using non-parametric methods like the Kaplan–Meier and log-rank tests. Multivariate Cox proportional-hazards regression models were fitted and adjusted for the following baseline characteristics and confounding and predictive factors of each event: age, gender, Charlson index, and factors in the HAS-BLED scale and active treatments. Descriptive statistics were used to summarize the baseline characteristics.

To predict the HRs, mean survival time, and survival probabilities, we used a multivariate Cox regression. The variables were included in a

multivariable Cox model to identify their influence on mortality. We used the receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under the curve (AUC) to assess the ability of the ICH-AP index to stratify patients. To ensure internal validity, we performed a tenfold cross-validated multivariate regularized logistic regression to predict death/alive status based on all other variables. We plotted the ROC curves and computed the AUC to assess the predictive power of the models. Twenty percent of the data was discarded in the phase of constructing the model and only used to assess model performance using ROC curves and the AUC. Statistical analysis was performed using R statistical software version 3.3.3.

In a second phase, there will be a retrospective study of the external validity of the model by applying the ICH-AP score to the cohort of 3594 cases registered as CCP.

## RESULTS

### Characteristics of Study Population

In total, 262 participants [152 male (58%), 110 female (42%)] with a mean age of  $75.13 \pm 12.62$  years (range 28–98) who had suffered an episode of ICH between April 1, 2006 and September 30, 2016 were included in the study. The baseline characteristics of the patients are described in Table 1. Their epidemiology has been shown previously [1]. Their risk factors were similar in both sexes, although men had a significantly higher prevalence of smoking ( $p < 0.001$ ), alcoholism ( $p < 0.002$ ), chronic liver disease ( $p < 0.028$ ), and chronic renal insufficiency ( $p < 0.007$ ) than women. The ICH incidence density rate was 0.22/1000 person/year (95% CI 0.20–0.25) and the standardized rate for the European population was 18.4 per  $10^5$  per year. The mean follow-up time was 1.42 years (95% CI 1.19–1.65). The severity of the episode (NIHSS) was  $8.3 \pm 7.3$  vs men  $8.7 \pm 6.8$ ,  $p = 0.816$  was not significantly different, but the length



of stay in hospital ( $p \leq 0.030$ ) was higher in women. The functional autonomy after the episode is higher in men ( $p \leq 0.001$ ), with a significant difference



# Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

Table 1 Baseline characteristics of the general population with ICH

Variables	Female	Male	<i>p</i>	All hemorrhagic stroke
<i>N</i> (%)	110 (42.0)	152 (58.0)	0.004	262
Age	77.12 ± 12.4	73.3 ± 12.4	0.02	75.13 ± 12.62
B 80 years, <i>n</i> (%)	49 (44.5%)	92 (60.4%)	0.10	141 (53.8%)
>80 years, <i>n</i> (%)	61 (55.5%)	60 (39.5%)	0.10	121 (46.2%)
Basal NIHSS score	8.7 ± 6.8	8.3 ± 7.3	0.81	8.42 ± 7.18
NIHSS score B 14, <i>n</i> (%)	23 (32.9%)	47 (32.8%)	0.16	70 (26.7%)
Days of hospital stay (days)	11.5 ± 15.5	7.6 ± 7.3	0.03	9.55 ± 11.4
Barthel pre-episode score	88.9 ± 21.3	95.4 ± 13.6	0.009	92.9 ± 17.2
Barthel after hospital stay	72.3 ± 29.7	82.0 ± 23.3	0.201	78.9 ± 25.7
Rankin score	3.7 ± 1.4	2.6 ± 1.5	0.07	3.15 ± 1.45
Hypertension, <i>n</i> (%)	47 (48.4%)	69 (48.2%)	0.477	116 (48.3%)
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	26 (26.8%)	44 (30.7%)	0.55	70 (29.1%)
Active smoking, <i>n</i> (%)	3 (3.1%)	15 (10.4%)	\ 0.001	18 (7.8%)
Active alcoholism, <i>n</i> (%)	1 (0.5%)	14 (9.8%)	0.002	15 (3.7%)
Chronic liver disease, <i>n</i> (%)	1 (1.1%)	10 (7.6%)	0.028	11.0 (5%)
Diabetes type 2, <i>n</i> (%)	26 (12%)	33 (15.3%)	0.53	59 (24.5%)
Previous ictus, <i>n</i> (%)	9 (10.3%)	17 (13.0%)	0.358	26 (11.9%)
Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	19 (9%)	29 (13.7%)	1	48 (20.7%)
Patients oral anticoagulant, <i>n</i> (%)	21 (21.9%)	29 (20.3%)	0.87	50 (20.9%)
Patients' TTR labile, <i>n</i> (%)	13 (61.9%)	10 (34.4%)	0.290	23 (46%)
Chronic kidney failure, <i>n</i> (%)	1 (1.1%)	13 (6.4%)	0.007	14 (6.4%)
A history of previous bleeding or predisposition, <i>n</i> (%)	22 (22.6%)	34 (23.7%)	0.521	56 (23.2%)
Fall background, <i>n</i> (%)	15 (15.4%)	21 (14.6%)	0.492	36 (15%)
HAS-BLED score	1.94 ± 0.99	1.87 ± 0.99	0.589	1.90 ± 0.99
Risk of yearly bleeding (95% CI)	2.35–4.05	1.61–2.26	0.750	2.31–4.06
Antiplatelet, <i>n</i> (%)	27 (24.8%)	50 (32.9%)	0.171	77 (29.5%)
Statins, <i>n</i> (%)	31 (29.4%)	54 (35.5%)	0.350	85 (33.0%)
Antidepressants SSRIs, <i>n</i> (%)	34 (31.2%)	15 (9.9%)	\ 0.001	49 (18.8%)
NSAIDs/corticoids, <i>n</i> (%)	18 (16.5%)	13 (8.6%)	0.055	31 (11.9%)
Risk of yearly bleeding (95% CI)	2.35–4.05	1.61–2.26	0.750	2.31–4.06

SSRIs selective serotonin reuptake inhibitors, NSAID nonsteroidal anti-inflammatory drugs

## Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

Table 2 Median survival time (days) and probability of survival at 5 years according to ICH-AP score

Risk score ICH-Cat	Media			N	No. of deaths	Long-term survival probability							
	Estimation	Standard error	95% confidence interval			30- day	90- day	1- year	2- year	3- year	5- year		
			Lower limit									Upper limit	
0	2032.0	454.3	1141.4	2922.5	18	2	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80	
1	1603.7	337.2	942.7	2264.7	26	5	0.79	0.71	0.64	0.54	0.54	0.54	
2	1068.1	186.6	702.3	1433.9	15	7	0.72	0.69	0.60	0.56	0.46	0.25	
3	1183.7	165.9	858.4	1508.9	14	8	0.67	0.61	0.50	0.45	0.41	0.34	
4	986.1	157.3	677.6	1294.6	33	20	0.64	0.62	0.52	0.43	0.39	0.16	
5	491.1	106.0	283.1	699.1	51	34	0.54	0.51	0.28	0.18	0.18	0.18	
6	396.2	129.8	141.7	650.6	28	23	0.55	0.41	0.19	0.15	0.15	0.00	
7	357.5	134.3	94.2	620.7	50	39	0.36	0.36	0.20	0.13	0.07	0.07	
8	622.2	249.5	133.12	1111.2	22	20	0.60	0.50	0.30	0.30	0.30	0.30	
9	152.3	91.8	0.0	332.46	3	3	0.67	0.33	0.33	0.00			
10	27.5	26.5	0.0	79.4	2	2	0.00						
Global	964.2	77.8	811.6	1116.7	262	163							

in the percentage with modified Rankin scale (mRS) B2 (male 50% vs female 10%,  $p \leq 0.001$ ) and Barthel B 60 (male 28.5% vs female 41.1%,  $p = 0.045$ ). Of those patients with a registered mRS, 51.5% had an mRS  $\geq 3$ . ICH happens among older people ( $p \leq 0.002$ ) with higher prevalence of atrial fibrillation and anticoagulation ( $p \leq 0.001$ ) and produces greater disability among women.

### Factors Associated with Mortality Rates

The overall rate of mortality was 62.2% (Table 2). The overall mortality for all causes was 43.8/100 persons per year: 55.16/100 year in women and 37.82/100 per year in men. The case fatality rate to 28 days was 44% and 57% per year for men and women, respectively. The highest mortality rate was presented by those patients treated with drugs for dementia (90.0%), cognitive impairment (85.7%), and/or a poor functional status (84%).

Table 3 describes the results of the multivariate model by identifying independent outcome factors of mortality: age  $\geq 80$  years [HR 2.11 (95% CI 1.48–3.00,  $p \leq 0.001$ )], presence of cognitive impairment [HR 2.04 (95% CI 1.24–3.36,  $p = 0.005$ )], Barthel score  $\leq 60$  after the episode [HR 3.85 (95% CI 2.51–5.89,  $p \leq 0.001$ )], HAS-BLED value [HR 1.24 (95% CI 1.06–1.45,  $p = 0.008$ )], and no prior statin therapy [HR 1.48 (95% CI 1.03–2.10,  $p = 0.032$ )].

### Results of ICH-AP Index in General Population

The average score was  $5.58 \pm 1.95$  (range 0–10). The highest scores were given to the functional state (4) points: age  $\geq 80$  years (2), cognitive impairment (2), HAS-BLED  $\geq 3$  (1), and non-statin treatment (1). The average score according to the ICH was  $5.58 \pm 1.95$  (range 0–10). O

# Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

Table 3 Outcome factors to mortality in ICH. Multivariate regression. ICH-AP score model

Variables	HR (95% CI)	<i>p</i>	Score
Age elderly (years)			
≤ 80	2.109 (1.483–2.999)	≤ 0.001	0
> 80			2
Functional status at hospital discharge			
Autonomous	3.846 (2.511–5.889)	≤ 0.001	0
Dependence (Barthel ≤55) or long stay			4
HAS-BLED score			
≤ 3	1.239 (1.058–1.449)	0.008	0
> 3			1
Cognitive impairment treatment			
No	2.043 (1.242–3.361)	0.005	0
Yes			2
Statins treatment			
No	1.477 (1.034–2.10)	0.032	1
Yes			0

Table 4 Mortality risk stratification by groups for the general population after ICH

Group risk	Score	<i>N</i>	Number of deaths <i>n</i> (%)	Average tracking time 95% CI (years)	Deaths/100 person/year
Low	0–1	46	7 (15.2%)	3.08 (2.5–2.6)	4.93
Medium	2–5	113	70 (61.9%)	1.59 (1.0–2.3)	37.24
High	> 6	103	86 (83.5%)	0.56 (0.31–0.81)	100
Total		262	163 (62.2%)	1.42 (1.2–1.6)	43.8

the basis of this score, cases were stratified into three risk groups (Table 4):

- Low-risk group (L1) (0–1 points): 46 patients (17.6%), deceased = 7 (15.2%)
- Medium-risk group (L2) (2–5 points): 113 patients (43.1%), deceased = 70 (61.9%)
- High-risk group (L3) (> 6 points): 103 patients (39.3%), deceased = 86 (83.5%)

The ROC curve of the ICH-AP index is presented in Fig. 1 (AUC value 0.89; 95% CI 0.85–0.93), thus showing good predictive

power. For each of the risk levels, the AUC value was 0.97 (95% CI 0.92–1) for low risk; 0.83 (95% CI 0.75–0.92) for medium risk; and 0.85 (95% CI 0.76–0.93) for high risk. The survival curve for each risk group stratified at 5 years is shown in Fig. 2, with the 5-year probability of survival being 80.8% (95% CI 0.67–0.96) in the low-risk group; 33.6% (95% CI 0.24–0.45) in the medium-risk group; and 12.8% (95% CI 6.9–23.6) in the high-risk group. The comparative survival analysis of the three risk groups shows log-rank *p* ≤ 0.000

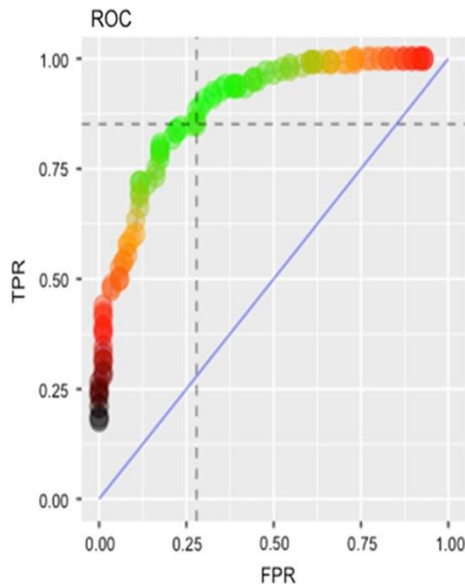


Fig. 1 ROC curve. ICHCat score

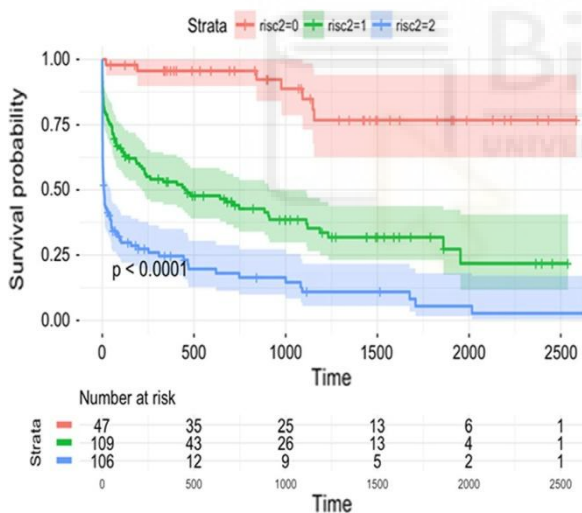


Fig. 2 Survival of hemorrhagic stroke according to risk stratified (ICHCat)

#### Baseline Characteristics of CCPs with ICH

The CCP population, consisting of 3594 patients without prior ICH followed prospectively in the period January 1, 2013–December 31, 2017, was used as an external validation cohort. A total of 161 (women 55.9%) CCPs with ICH were included with a mean age of  $86.1 \pm 8.4$  years (range 59–102). The ICH incidence density was 15.0/1000 person/year (95%

CI 12.8–17.5). The mean follow-up time was 3.89 years (95% CI 3.84–3.93). The average value of the ICH-AP Index was  $4.57 \pm 2.39$ . The overall mortality rate was 58.4%. The 28-day lethality rate was 8% and 17% per year for men and women, respectively.

The prevalence of comorbidities was similar in both sexes, although women were older ( $p < 0.001$ ). Functional autonomy according to the Barthel score was lower in women, although without significant differences compared to men. When the cases of ICH in both populations were compared (general vs CCPs) (Table 5), differences were observed in age, comorbidities, risk of bleeding, and cognitive and functional impairment, with all of them significantly higher among the CCPs.

## DISCUSSION

The authors have proposed a risk score (ICH-AP) to predict the absolute risk of mortality over 5 years after an episode of ICH on the basis of a community-based cohort using routinely collected data in the primary care setting. There are quite a few scores to estimate the prognosis of mortality and functional outcome after an acute ICH [31], which can be considered a sign that none is enough good. Moreover, clinical judgment seems to be the best predictive tool [32]. The model ICH-AP uses easily accessible criteria that are used in the ambit of primary care and can facilitate the complex coordination of the different components of the healthcare network in the decision of care adjusted to the prognosis of survival and disability, especially when the patient returns home.

In spite of the severity of neurological deficits correlating strongly with functional outcome, many models [14–17] do not account well for comorbidities that limit life expectancy and influence decision-making because they may be very important in individual cases. In other words, the proposal of the authors gives a new tool for prognostication based on the patient's clinical trajectory and may afford healthcare providers and families better guidance for care decisions after hospital discharge. This study also takes comorbidities (e.g., age)

## Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

Table 5 Baseline characteristics of the general population vs CCP group with ICH

Variables	All hemorrhagic general population	<i>p</i>	All hemorrhagic CCPs
<b>N</b>	262		161
Age (average ± DE)	75 ± 14.4	\ 0.001	86.1 ± 8.4
B 80 years, <i>n</i> (%)	141 (53.8%)	\ 0.001	28 (17.4%)
C 80 years, <i>n</i> (%)	121 (46.2%)	\ 0.001	133 (82.6%)
Barthel pre-episode score	92.9 ± 17.2	\ 0.001	64.17 ± 31.25
Previous ictus, <i>n</i> (%)	26 (11.9%)	0.99	16 (9.9%)
Hypertension, <i>n</i> (%)	116 (48.3%)	\ 0.001	134 (83.3%)
Dyslipidemia, <i>n</i> (%)	70 (29.1%)	\ 0.001	89 (54%)
Active alcoholism, <i>n</i> (%)	9.0 (3.7%)	0.001	19 (11.8%)
Diabetes type 2, <i>n</i> (%)	59 (24.5%)	0.003	58 (36.7%)
Atrial fibrillation, <i>n</i> (%)	48 (20.7%)	0.002	51 (30.8%)
Oral anticoagulant, <i>n</i> (%)	50 (20.9%)	\ 0.001	64 (33.3%)
Patients TTR labile, <i>n</i> (%)	23 (46%)	0.052	24 (52.1%)
Chronic kidney failure, <i>n</i> (%)	14 (6.4%)	\ 0.001	36 (23.5%)
Chronic liver disease, <i>n</i> (%)	11 (5.0%)	0.031	1 (0.62%)
Cognitive impairment, <i>n</i> (%)	28 (10.7%)	\ 0.001	38 (23%)
Falls background, <i>n</i> (%)	36 (15.0%)	0.838	21 (12.4%)
HAS-BLED score	1.90 ± 0.99	\ 0.001	3.51 ± 0.79
Risk of yearly bleeding (95% CI)	2.31–4.06	0.010	5.42–5.89
Antiplatelet, <i>n</i> (%)	77 (29.5%)	\ 0.001	103 (65.2%)
Statins, <i>n</i> (%)	85 (33.0%)	\ 0.001	85 (52.7%)
Antidepressants SSRIs, <i>n</i> (%)	49 (18.8%)	\ 0.001	59 (35.3%)
NSAIDs/corticoids, <i>n</i> (%)	31 (11.9%)	\ 0.001	112 (69.5%)

SSRIs selective serotonin reuptake inhibitors, NSAIDs nonsteroidal anti-inflammatory drugs, CCP chronic complex patients into account as a risk adjuster based on the patient's initial substrate. The model has an ROC curve (0.89) greater than or equal to scales with higher cost due to imaging, testing, hospitalization, and the need to train personnel to perform them. The ICH-AP index also obtained an internal validity in the general population greater than or equal to other more costly scales. The highest AUC value (0.97) occurred at the low-risk level, indicating a high predictive power for those patients who have a higher probability of survival and who may benefit more from certain treatment decisions.

The elements included in the ICH-AP index are associated with a mortality rate of C 75%. The mortality at 30 days was similar to the published literature [23, 24]. Other studies [33] have provided predictors of early or late mortality but have not been validated in the form of a risk scale. Cognitive impairment and no prior statin therapy were identified as independent risk factors for mortality, in contrast to o

studies [34]. Cognitive impairment has also been associated with increased mortality [2] and is used to determine the FUNC score [13] as an independent prognostic indicator. The use of statins is widely discussed, including indications in patients who have previously suffered a stroke in the final stages of life [35]. In our study, statins were the second drug in terms of frequency of prescription in 46.4% of hemorrhagic patients. Despite having similar rates of cardiovascular comorbidities, statins after ICH can be safe and beneficial [36–39], suggesting a protective effect of statins in the context of ICH. The decision to stop or continue statin treatment in patients after hemorrhagic stroke remains controversial and warrants prospective evaluation of the use of statins following ICH.

In the external validation model, no significant differences were observed in the mean score obtained by the ICH-AP index applied to both populations; however, age and HAS-BLED score persist as common elements associated with mortality, and the stratified risk pattern is different (Tables S2 and S3 in the supplementary material). The variable “age” was the only one shared in all scales and with similar risk value. The degree of autonomy for activities of daily living provides a greater relative weight for the prediction of mortality and is included only in the Essen scale [12, 40] as a criterion of good prognosis if the Barthel index score is  $\geq 95$  at 100 days. In our population, the average Barthel index score before the ICH episode was  $92.9 \pm 17.2$ , and after the episode, it was reduced to  $78.9 \pm 25.7$ . When using the indicator of good functional outcome and the indicator of poor prognosis (mRS  $\geq 2$ ) [28, 41], the percentages are 12.1% and 68.7%, respectively, both within the published range [42].

The HAS-BLED was significantly different among the general population and CCPs; its average score among people with ICH was  $4.14 \pm 0.88$ , and 93.2% of patients who had suffered an ICH had a value  $\geq 3$ . Given it includes variables recognized as risk factors for bleeding in the elderly [1, 3, 43, 44] but just is a validated tool for assessing the risk of bleeding in patients treated with anticoagulants [45–47], research should continue to determine its use-

fulness in identifying cases at high risk of ICH, especially in possible target people such as CCPs. This risk would be worse if we added results about other medications. It seems prudent to critically review medications and to stop concomitant treatment with medications with an increased risk of bleeding. The HAS-BLED score definitively summarizes different comorbidities and the risk of bleeding in one score.

Given that the ICH is associated with greater variability of the clinical course and a high risk of long-term residual disability, this will mean the intervention of different services such as health and social welfare, and it is imperative to have a scale to provide a standardized assessment, and selection of optimal treatment options in the context of survival of these types of patients should be a key objective, while keeping in mind that there is still a perception that poor prognosis is associated with provision of care [30, 48, 49] or not performing the necessary complementary tests [50, 51].

This study has limitations. Our data were derived from only one experience. The comparison between the ICH-AP and existing scores could improve the currently available tools among the general population as well as among CCPs. Replicating our findings in another cohort would be useful to confirm or explore the potential use of bleeding risk scales for identifying at-risk patients in target groups such as CCPs.

We have to distinguish the value of the survival of patients with a score of 8, which is attributable to the small number of patients in high-risk groups and, as a limitation, the failure to register performing surgery in each of the at-risk groups. Information on the scales is available. However, our study confirms the possibility of using prognostic variables in those patients who survived for the planning and continuity of care in primary care. Clearly, in the opinion of the authors, there is a lack of convergence of the evidence provided in the different tables, because of which there is a small impact on continuity of care in primary care after hospital discharge. Even with aggressive hospital interventions, there is ample evidence that ICH is a major cause of cognitive impairment and





residual disability, which is a fundamental reason for the investigation of standardized protocols in the continuity of their different evolutionary stages. The authors' proposal could be the start of a primary care standard that is complementary to and has continuity with the temporary standards used in hospitals.

## CONCLUSIONS

Both the indicator of good functional outcome (Barthel 95) and that of poor prognosis (mRS [ 2]), whose percentages are respectively 12.1% and 68.75%, are in the expected range. Age, functional status at discharge, HAS-BLED score, the presence of prior treatment for cognitive deterioration, and previous treatment with statins were identified as independent risk factors for mortality in the long term. The ICH-AP is a clinical scale that can be used to improve the prognostic prediction of mortality and residual disability in primary care after an ICH episode. In predicting the mortality, the highest AUC of 0.89 (95% CI 0.85–0.93) was observed for the ICH-AP.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The authors wish to thank the research group Ebrictus for providing assistance and support to this manuscript; as well as Jesus Carot Domenech for his technical support from Information and Communication Technology.

*Funding.* No funding or sponsorship was received for this study or publication of this article. The Rapid Service Fee was funded by the authors.

*Authorship.* All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship for this article, take responsibility for the integrity of the work as a whole, and have given their approval for.

*Disclosures.* Maria Antonia González-Henares, Jose Luis Clua-Espuny, Blanca Lorman-Carbo, Jose Fernández-Saez, Luisa Queralt-

Tomas, Eulalia Muria-Subirats, Juan Ballesta-Ors and Jose Vicente Gil-Guillen have nothing to disclose.

*Compliance with Ethics Guidelines.* Ethics approval was granted by the Ethics Committee at the Research Institute of Primary Care Jordi Gol i Gurina (IDIAP), Health Department, Generalitat de

Cataluña, code P16/087 and complies with the Helsinki Declaration and the local ethics committee requirements for clinical research. Registry information was collected from the government-run healthcare provider responsible for all inpatient care in the county without contact with participants in order to gather data from the study. Records of inpatient care after baseline assessment with International Classification of Diseases (10th version; ICD-10) code prefixes I60, I61, I63, I64 and H34, I67, and G45 were compiled for all participants. All other diagnoses were based on information from assessments conducted during home visits and records from hospitals, general practitioners, and institutional care facilities. Given each study site belongs to Catalan Health Institute–Public Health Govern, an ethical approval was not obtained from each one.

*Data Availability.* Currently the datasets used and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request. All data generated or analyzed during this study will be shared in ClinicalTrials.gov ID: NCT03247049, Unique Protocol ID: IDIAP Jordi Gol code P16/087. Title: Prognosis in Intracerebral Hemorrhage. The ICH-AP Score in Primary Care. Official Title: Predicting Long Term Survival in Patients with Primary Intracerebral Hemorrhage. Development and Validation of the ICH-AP in Primary Care.

## REFERENCES

1. González-Henares MA, et al. Incidencia y evitabilidad de los ictus hemorrágicos. Resultados del registro Ebrictus. Rev Neurol. 2016;62:385–95.
2. Gonzalez-Henares M, et al. Relationship between hemorrhagic stroke and mortality in chronic

# Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

---

- complex outpatients: results from a community cohort of patients. *J Aging Sci.* 2017;5:180.
- van Asch CJJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9:167–76.
  - Clua-Espuny JL, et al. Atrial fibrillation and cognitive impairment: a growing association: occurrence of death among chronic complex outpatients. *EC Cardiol.* 2016;2:226–39.
  - González-Henares MA, et al. Falls risk and mortality among chronic complex outpatients: results of a community-based prospective study. *Gerontol Geriatr Res.* 2016;2:1024.
  - Clua-Espuny JL, González-Henares MA, Queralt-Tomas MLL, Gil-Guillen VF. Polypharmacy and mortality among chronic complex outpatients: results of a community-based prospective study. *Int J Med Res Pharm Sci.* 2016;3:59–74.
  - Pla de Salut 2011–2015. PPAC 2012 [cited November 2016]. Projecte de programad'atenció al pacient crònic complex. Barcelona: Generalitat de Catalunya Departament de Salut; 2012. [http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits\\_tematicos/linies\\_dactuacio/model\\_assistencial/atencio\\_al\\_malalt\\_cronic/documents/arxiu/562conceptual.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits_tematicos/linies_dactuacio/model_assistencial/atencio_al_malalt_cronic/documents/arxiu/562conceptual.pdf). Accessed Jan 10, 2017.
  - Catalunya. Departament de Salut, Termcat, Centre de Terminologia. Terminologia de la cronicitat [en línia]. Barcelona: Termcat, Centre de Terminologia; 2013 (diccionari en línia). [http://www.termcat.cat/ca/Diccionaris\\_En\\_Linia/160/](http://www.termcat.cat/ca/Diccionaris_En_Linia/160/). ([http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits\\_tematicos/linies\\_dactuacio/model\\_assistencial/atencio\\_al\\_malalt\\_cronic/documents/arxiu/562conceptual.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits_tematicos/linies_dactuacio/model_assistencial/atencio_al_malalt_cronic/documents/arxiu/562conceptual.pdf)). Accessed Jan 14, 2017.
  - Sloma A, Backlund LG, Strender L-E, Skånér Y. Knowledge of stroke risk factors among primary care patients with previous stroke or TIA: a questionnaire study. *BMC Fam Pract.* 2010;11:47.
  - Zahuranec DB, et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2007;68:1651–7.
  - Zahuranec DB, et al. Variability in physician prognosis and recommendations after intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2016;86:1864–71.
  - Weimar C, Benemann J, Diener HC. Development and validation of the Essen intracerebral haemorrhage score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:601–5.
  - Rost NS, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke.* 2008;39:2304–9.
  - Hemphill JC, Farrant M, Neill TA. Prospective validation of the ICH score for 12-month functional outcome. *Neurology.* 2009;73:1088–94.
  - Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJE. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2002;59:205–9.
  - Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001;32:891–7.
  - Cheung RTF, Zou L-Y. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2003;34:1717–22.
  - Tuhim S, et al. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol.* 1991;29:658–63.
  - Smith EE, et al. A risk score for in-hospital death in patients admitted with ischemic or hemorrhagic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2013;2:e005207.
  - Maas MB, et al. Refining prognosis for intracerebral hemorrhage by yearly reassessment. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43:110–6.
  - Hwang BY, et al. Clinical grading scales in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010;13:141–51.
  - Hansen BM, et al. Intraventricular extension of supratentorial intracerebral hemorrhage: the modified Graeb scale improves outcome prediction in Lund stroke register. *Neuroepidemiology.* 2016;46:43–50.
  - Ji R, et al. A novel risk score to predict 1-year functional outcome after intracerebral hemorrhage and comparison with existing scores. *Crit Care.* 2013;17:R275.
  - Lantigua H, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care.* 2015;19:309.
  - Oliveira AMP, Paiva WS, Figueiredo EGD, Oliveira HA, Teixeira MJ. Fisher revised scale for assessment of prognosis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr.* 2011;69:910–3.
  - Bhatia R, et al. A prospective study of in-hospital mortality and discharge outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol India.* 2013;61:244–8.

# Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

- complex outpatients: results from a community cohort of patients. *J Aging Sci.* 2017;5:180.
27. van Asch CJJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.*2010;9:167–76.
  28. Clua-Espuny JL, et al. Atrial fibrillation and cognitive impairment: a growing association: occurrence of death among chronic complex outpatients. *EC Cardiol.*2016;2:226–39.
  29. González-Henares MA, et al. Falls risk and mortality among chronic complex outpatients: results of a community-based prospective study. *Gerontol Geriatr Res.*2016;2:1024.
  30. Clua-Espuny JL, González-Henares MA, Queralt-Tomas MLL, Gil-Guillen VF. Polypharmacy and mortality among chronic complex outpatients: results of a community-based prospective study. *Int J Med Res Pharm Sci.*2016;3:59–74.
  31. Pla de Salut 2011–2015. PPAC 2012 [cited November 2016]. Projecte de programad'atenció al pacient crònic complex. Barcelona: Generalitat de Catalunya Departament de Salut; 2012. [http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits\\_tematicos/linies\\_dactuacio/model\\_assistencial/atencio\\_al\\_malalt\\_cronic/documents/arxiu/562conceptual.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits_tematicos/linies_dactuacio/model_assistencial/atencio_al_malalt_cronic/documents/arxiu/562conceptual.pdf). Accessed Jan 10, 2017.
  32. Catalunya. Departament de Salut, Termcat, Centre de Terminologia. Terminologia de la cronicitat [en línia]. Barcelona: Termcat, Centre de Terminologia, cop; 2013 (diccionari en línia). [http://www.termcat.cat/ca/Diccionari\\_En\\_Linia/160/](http://www.termcat.cat/ca/Diccionari_En_Linia/160/). ([http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits\\_tematicos/linies\\_dactuacio/model\\_assistencial/atencio\\_al\\_malalt\\_cronic/documents/arxiu/562conceptual.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/.content/home/ambits_tematicos/linies_dactuacio/model_assistencial/atencio_al_malalt_cronic/documents/arxiu/562conceptual.pdf)). Accessed Jan 14, 2017.
  33. Sloma A, Backlund LG, Strender L-E, Skånér Y. Knowledge of stroke risk factors among primary care patients with previous stroke or TIA: a questionnaire study. *BMC Fam Pract.*2010;11:47.
  34. Zahuranec DB, et al. Early care limitations independently predict mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology.*2007;68:1651–7.
  35. Zahuranec DB, et al. Variability in physician prognosis and recommendations after intracerebral hemorrhage. *Neurology.*2016;86:1864–71.
  36. Weimar C, Benemann J, Diener HC. Development and validation of the Essen intracerebral haemorrhage score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:601–5.
  37. Rost NS, et al. Prediction of functional outcome in patients with primary intracerebral hemorrhage: the FUNC score. *Stroke.*2008;39:2304–9.
  38. Hemphill JC, Farrant M, Neill TA. Prospective validation of the ICH score for 12-month functional outcome. *Neurology.*2009;73:1088–94.
  39. Vermeer SE, Algra A, Franke CL, Koudstaal PJ, Rinkel GJE. Long-term prognosis after recovery from primary intracerebral hemorrhage. *Neurology.* 2002;59:205–9.
  40. Hemphill JC, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2001;32:891–7.
  41. Cheung RTF, Zou L-Y. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke.*2003;34:1717–22.
  42. Tuhim S, et al. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol.*1991;29:658–63.
  43. Smith EE, et al. A risk score for in-hospital death in patients admitted with ischemic or hemorrhagic stroke. *J Am Heart Assoc.*2013;2:e005207.
  44. Maas MB, et al. Refining prognosis for intracerebral hemorrhage by yearly reassessment. *Cerebrovasc Dis.* 2017;43:110–6.
  45. Hwang BY, et al. Clinical grading scales in intracerebral hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010;13: 141–51.
  46. Hansen BM, et al. Intraventricular extension of supratentorial intracerebral hemorrhage: the modified Graeb scale improves outcome prediction in Lund stroke register. *Neuroepidemiology.* 2016;46: 43–50.
  47. Ji R, et al. A novel risk score to predict 1-year functional outcome after intracerebral hemorrhage and comparison with existing scores. *Crit Care.* 2013;17:R275.
  48. Lantigua H, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care.*2015;19:309.
  49. Oliveira AMP, Paiva WS, Figueiredo EGD, Oliveira HA, Teixeira MJ. Fisher revised scale for assessment of prognosis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr.*2011;69:910–3.
  50. Bhatia R, et al. A prospective study of in-hospital mortality and discharge outcome in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neurol India.* 2013;61: 244–8.

## Incidencia y evitabilidad de los ictus hemorrágicos. Resultados del registro Ebrictus

Antonia González-Henares, Josep Lluís Clua-Espuny, Vicente F. Gil-Guillén, Anna Panisello-Tafalla, M. Lluïsa Queralt-Tomás, Rosa Ripollés-Vicente, Carlos López-Pablo, Jorgina Lucas-Noll; Equipo de Investigación Ebrictus

**Objetivo.** Conocer la incidencia poblacional de la hemorragia intracerebral y su incidencia evitable, factores de riesgo asociados y pronóstico de muerte y discapacidad.

**Sujetos y métodos.** Muestra de 240 pacientes consecutivos con un primer episodio de hemorragia intracerebral entre el 1 de abril de 2006 y el 30 de junio de 2015. Las variables principales son: escala NIHSS, comorbilidad, información farmacológica, índice de Barthel, escala de Rankin, tiempo en rango terapéutico, pronóstico y destino al alta hospitalaria. Se aplicó la clasificación 'mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable' (MIPSE) para definir los casos como 'incidencia evitable'.

**Resultados.** La tasa de incidencia poblacional de enfermedad cerebrovascular hemorrágica fue de 23,5 casos por 100.000 habitantes/año; se produjo un incremento exponencial a partir de los 55 años en hombres y 75 años en mujeres. La razón de tasas fue de 0,682. La incidencia evitable significaría el 66,6% de todos los casos en los menores de 75 años y el 22,7% en aquellos con 75 o más años. La probabilidad de supervivencia y la autonomía funcional fueron significativamente inferiores en las mujeres, y la edad, el tratamiento anticoagulante, la presencia de polimedicación y el tratamiento con anti-depresivos inhibidores de la recaptación de serotonina fueron factores independientes del pronóstico.

**Conclusiones.** No parece que se modifique la incidencia de enfermedad cerebrovascular hemorrágica en el período, pero sí los factores asociados según sexo y edad. Según la clasificación MIPSE, la evitabilidad de la enfermedad cerebrovascular hemorrágica sería de hasta un 36%.

**Palabras clave.** Comorbilidad. Enfermedad cerebrovascular hemorrágica. Envejecimiento. Incidencia. Incidencia evitable. Mortalidad prematura.

### Introducción

Si bien se ha producido una notable transformación en la composición demográfica caracterizada por un envejecimiento asociado a patologías crónicas y polimedicación especialmente por encima de los 65 años, son escasos los estudios acerca de la epidemiología, el impacto asistencial, la morbimortalidad asociada, las discapacidades resultantes o la evitabilidad de la enfermedad cerebrovascular hemorrágica (ECH). En los últimos años se ha producido una reducción de la mortalidad cerebrovascular de forma contundente y sostenida [1], principalmente en el ictus isquémico [2]. En cambio, los datos sobre la hemorragia intracerebral muestran una variabilidad en la que algunos aportan un descenso [3,4] y otros no objetivan cambios, o bien un aumento de su incidencia [5]. No obstante, sí hay coincidencia en que aumenta fuertemente con la edad [6].

A pesar que la población europea mayor de 65 años se doblará en 2050, poco se ha publicado acerca del posible impacto de la incidencia de la ECH y de las posibilidades de modificar su evolución.

El objetivo principal de este estudio es obtener una aproximación a la tasa acumulada de incidencia poblacional de la ECH, la prevalencia de factores de riesgo, las características clínicas del episodio, conocer su evolución e incidencia evitable, e identificar factores pronóstico de muerte y discapacidad entre nuestra población a partir de los datos de los registros administrativos clínicos de una cohorte de pacientes mayores de 60 años con un primer episodio de ECH.

### Ámbito territorial

Terres de l'Ebre es un territorio integrado por las cuatro comarcas más meridionales de Catalunya (Baix Ebre, Montsià, Terra Alta y Ribera d'Ebre). Se caracteriza globalmente por baja densidad, débil crecimiento natural, una *ratio* de envejecimiento sensiblemente superior a la de Cataluña (16,3%) o España (16,6%), y una dispersión poblacional en municipios de tamaño reducido con una media de 58 habitantes/km<sup>2</sup>, lejos de los 92 habitantes/km<sup>2</sup> característicos del territorio español. El grueso de la población

Universidad Miguel Hernández; Elche, Alicante (J.L. Clua-Espuny, V.F. Gil-Guillén). Institut d'Investigació Atenció Primària Jordi Gol; Barcelona (J.L. Clua-Espuny, V.F. Gil-Guillén). CAP L'Ampolla (A. González-Henares), CAP Temple (J.L. Clua-Espuny, R. Ripollés-Vicente), CAP Roquetes (A. Panisello-Tafalla), CAP Xerta (M.L. Queralt-Tomás), CAP Deltebre (J. Lucas-Noll); Institut Català de la Salut. Molecular Biology and Research Section; Hospital de Tortosa Verge de la Cinta (C. López-Pablo); Tortosa, Tarragona, España.

#### Correspondencia:

Dra. M. Antonia González Henares. CAP L'Ampolla. Pl. Manel Ferré, 1. E-43895 L'Ampolla (Tarragona).

#### Fax:

+34 977 593 309.

#### E-mail:

magonzalez.ebre.ics@gencat.cat

#### Aceptado tras revisión externa:

16.03.16.

#### Cómo citar este artículo:

González-Henares A, Clua-Espuny JL, Gil-Guillén VF, Panisello-Tafalla A, Queralt-Tomás ML, Ripollés-Vicente R, et al. Incidencia y evitabilidad de los ictus hemorrágicos. Resultados del registro Ebrictus. Rev Neurol 2016; XX: XXX-XXX.

© 2016 Revista de Neurología

se concentra en las comarcas del Baix Ebre y del Montsià, ámbito del estudio Ebrictus, que aportan el 81% de la población de Terres de l'Ebre.

En el ámbito sanitario, el área cuenta con 11 equipos de atención primaria, que incluyen la historia clínica activa del 97,78% del censo de habitantes, y un hospital general docente de referencia territorial en el Baix Ebre con 248 camas que concentra el 82% de la oferta sanitaria hospitalaria del territorio y en el que se realiza el código ictus, aunque sin neurocirugía.

### Pacientes y métodos

El estudio Ebrictus [7,8] incluye el registro observacional, longitudinal, retrospectivo y multicéntrico de pacientes con un primer episodio de hemorragia intracerebral entre el 1 de abril de 2006 y el 30 de junio de 2015, con una edad igual o superior a 25 años, asignados a los equipos de atención primaria del territorio y obtenidos de los registros clínicos informatizados de atención primaria (*e-cap*) y el único hospital de agudos referente (*e-chos*), gestionados por el Institut Català de la Salut. Para la búsqueda activa de casos incidentes se cruzan los datos de los pacientes ingresados con los registrados en atención primaria. Se revisan los informes de alta de los pacientes identificados por investigadores especialmente entrenados para este objeto. La información recuperada de los informes se traslada a los cuadernos de recogida de datos creados para este estudio. Se utilizan tres variables de probabilidad para la identificación de posibles duplicidades (fecha de nacimiento, sexo y número identificación de tarjeta individual sanitaria), de modo que cada individuo en el numerador sólo se contabiliza una vez. Se realizan revisiones semestralmente para detectar posibles desviaciones y errores, valores perdidos y valores extremos, y para obtener un control del estado de la investigación.

Las variables incluidas en el estudio fueron:

- *Código de identificación de caso*: se utilizó la numeración de la tarjeta individual sanitaria.
- *Información sociodemográfica*: edad, sexo y municipio de residencia.
- *Información clínica*: gravedad clínica por la escala NIHSS (*National Institute of Health Stroke Scale*). Las comorbilidades se obtuvieron a partir de los diagnósticos codificados en la historia clínica del paciente tanto de atención primaria como hospitalaria. Los códigos de la Clasificación Internacional de Enfermedades, 10.ª edición, utilizados para seleccionar las diferentes entidades

de la ECH fueron I60-I69 como diagnóstico principal. Una vez localizados, se auditaron los datos de sus registros clínicos de forma retrospectiva para comprobar que efectivamente se trataba de un episodio de ECH, y para obtener las variables de estudio. Como se trata de un estudio retrospectivo de ECH confirmada, no incluimos casos con un diagnóstico cambiado o no confirmado. Se incluyeron las condiciones de las escalas CHA2DS2-VASC y HAS-BLED [9]. Se ha eliminado a los pacientes repetidos debido a uno o más traslados entre hospitales, aunque se han dejado los datos diagnósticos y de procedimientos del último hospital donde ingresaron.

- *Información de la prescripción*: incluye todos los productos prescritos por cualquier diagnóstico activo en la historia clínica del individuo. Definimos como 'polimedicación' [10-12] la prescripción de al menos 10 medicaciones diferentes simultáneamente. Para obtener el volumen aproximado de población tratada diariamente con una dosis habitual de un determinado fármaco, el servicio de farmacia territorial del CatSalut calculó las dosis diarias definidas/1.000 habitantes/día en los mayores de 65 años en el período 2006-2014 para los anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios y antidepressivos.
- *Índice normalizado internacional (INR) de control*: en los pacientes tratados con anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K se calculó el tiempo en rango terapéutico (TTR) por el método de Rosendaal. Se excluyó a los pacientes con menos de tres INR consecutivos y a los que estaban en el inicio del tratamiento (< 30 días). Se consideró un TTR en rango cuando era  $\geq 60\%$ .
- *Escalas de Barthel y Rankin*: para definir el grado de incapacidad residual o la dependencia para las actividades de la vida diaria se puntuaron estas escalas a partir de la mejor evidencia disponible: directamente del paciente, los cuidadores, los datos de las historias clínicas o la observación directa antes del episodio y en el momento del alta hospitalaria (situación en el momento del alta hospitalaria: domicilio autónomo, domicilio con cuidador, residencia de larga estancia y muerte).
- *Estado vital (vivo/muerto)*: mediante seguimiento semestral de los registros de los casos de modo prospectivo. En caso de muerte, aparece en el registro clínico del paciente de forma automatizada a partir del registro central de datos de CatSalut. La mortalidad no es específica, sino general.

Para el análisis descriptivo se utilizaron los estadísticos básicos de centralización y dispersión (valores

máximos, mínimos y rango) y la distribución de frecuencias con sus respectivos intervalos de confianza (IC 95%) para las principales variables cualitativas estratificadas por edad y sexo. Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba  $\chi^2$  de Pearson y la  $\chi^2$  de tendencia lineal para variables cualitativas. Para la comparación de medias, se utilizó la *t* de Student-Fisher en las variables independientes binarias y el análisis de la varianza para las variables de más de dos categorías. Calculamos la tasa de incidencia poblacional como la relación entre el número de casos aparecidos en el período de estudio y el tamaño medio de la población a la mitad del período multiplicado por la longitud del período de observación según el censo obtenido del Instituto de Estadística de Cataluña. Se calcularon la tasa acumulada de incidencia, la mortalidad, la letalidad poblacional a los 28 días, la proporción de pacientes fallecidos a los tres meses, uno y cinco años, y la razón de tasas de mortalidad en los hombres y las mujeres. Las tasas se presentaron ajustadas por edad y estandarizadas para la población europea de 2013 y mundial de 1991 por el método directo. Al tratarse de una enfermedad con un posible largo tiempo de latencia, y para considerar los distintos períodos de seguimiento, incluimos el cálculo de la densidad de incidencia de mortalidad entre los expuestos a los factores asociados a mortalidad.

Se definieron como 'incidencia evitable [13,14] los casos de hemorragia intracerebral asociada a causas externas que disponen de tratamiento o medidas de prevención y que podrían haberse evitado si el sistema hubiera actuado correctamente en todos sus pasos. Se aplicó la clasificación 'mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable' (MIPSE) propuesta por miembros del Servicio de Información y Estudios de la Dirección General de Recursos Sanitarios de Cataluña, que considera como factores de riesgo asociados a la incidencia evitable de ECH:

- Traumatismo asociado al episodio de hemorragia (todas las edades) [15]: registro procedente del informe clínico del episodio.
- Consumo de alcohol [14]: registro específico en la historia clínica del paciente.
- Hipertensión sistólica [14] (0-74 años)  $\geq 160$  mmHg, dato obtenido del registro de medidas tensionales en la historia clínica. Ha demostrado no sólo ser un riesgo en la incidencia de hemorragia intracerebral, sino también en su recurrencia.
- Diabetes mellitus [14] (0-49 años) de tipo 2 [16].

Se calcularon los casos evitables de ECH entre los pacientes con los factores de riesgo incluidos, *odds*

*ratio* (OR) de los factores y curvas de supervivencia con modelo de Cox para identificar factores pronósticos. La prevalencia de los factores de riesgo se comparó con los casos de ictus isquémicos [17] y la medicación prescrita según los indicadores del *Pla Director de la Malaltia Vascular Cerebral* [1].

La identidad de los participantes se ha mantenido de forma estrictamente confidencial y se garantiza en todo momento su anonimato. El aplicativo clínico que incluye los casos está sujeto a la normativa vigente de protección de datos personales. El registro se aprobó por los comités éticos de investigación científica de los centros participantes.

## Resultados

Las características generales de la población que sufrió un episodio de ECH se describen en la tabla I. Fueron incluidos 240 casos (143 hombres, 59,6%; 97 mujeres, 40,4%). Las mujeres tenían una edad media superior ( $77,12 \pm 12,47$  frente a  $73,3 \pm 12,4$  años;  $p = 0,022$ ). El 43,7% de los casos ocurrió con mayores de 80 años. El sexo 'mujer' tenía una OR de 0,35 (IC 95%: 0,19-0,63). Los factores de riesgo fueron similares en ambos sexos, aunque los hombres tuvieron una prevalencia significativamente mayor de tabaquismo ( $p < 0,001$ ), alcoholismo ( $p = 0,002$ ), hepatopatía crónica ( $p = 0,028$ ) e insuficiencia renal crónica ( $p = 0,007$ ) que las mujeres. En relación con los ictus isquémicos, los hemorrágicos ocurrieron en edades más avanzadas ( $p = 0,002$ ), produjeron una mayor discapacidad y tuvieron una menor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, pero una mayor de fibrilación auricular y tratamiento anticoagulante ( $p < 0,001$ ).

La gravedad del episodio según la NIHSS (hombres,  $8,3 \pm 7,3$ , frente a mujeres,  $8,7 \pm 6,8$ ;  $p = 0,816$ ) no fue significativamente diferente, pero la estancia hospitalaria ( $p = 0,03$ ) fue mayor en ellas. La autonomía funcional residual después del episodio fue superior en los hombres. La puntuación media en la escala de Barthel después del episodio fue inferior en las mujeres ( $72,3 \pm 29,7$  frente a  $82 \pm 23,3$ ), así como en la de Rankin ( $3,1 \pm 1,4$  frente a  $2,6 \pm 1,5$ ), con una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes en la escala de Rankin modificada  $\leq 2$  (hombres, 50%, frente a mujeres, 10%;  $p < 0,001$ ) y Barthel  $\leq 60$  (hombres, 28,5%, frente a mujeres, 41,1%;  $p = 0,045$ ). En la regresión múltiple, la edad, la discapacidad previa y el sexo mujer fueron predictores independientes de un mal pronóstico funcional en el momento del alta. Las mujeres tuvieron una prevalencia significativamente mayor de prescripción de

# Hemorragia Intracerebral en los Pacientes Crónicos Complejos: epidemiología, factores pronósticos, y evitabilidad. González-Henares. Alicante 2020

A. GONZÁLEZ-HENARES, et al

**Tabla 1.** Características generales del grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular hemorrágica. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y asociados a riesgo de sangrado por sexo (Ebrictus, 2006-2015).

	Mujeres	Hombres	p	Total de ictus hemorrágicos	Ictus isquémicos [17]	p
n (%)	97 (40,4%)	143 (59,6%)	0,004	240	442 (48,8%)	0,047
Edad, en años (media ± DE)	77,12 ± 12,4	73,3 ± 12,4	0,02	72 ± 14,4	73,9 ± 12,2	0,06
> 65 años	73 (75,2%)	95 (66,4%)	0,18	168 (70%)	370 (83,6%)	< 0,001
≤ 80 años	48 (49,4%)	87 (60,8%)	0,1	135 (56,2%)	303 (68,5%)	0,001
> 80 años	49 (50,5%)	56 (39,1%)	0,1	105 (43,7%)	140 (31,5%)	0,002
NIHSS basal media	8,7 ± 6,8	8,3 ± 7,3	0,81	8,42 ± 7,18	7,35 ± 6,9	0,057
NIHSS ≤ 14	23 (32,9%)	47 (32,8%)	0,16	63 (26,7%)	155 (34,9%)	0,023
Estancia en el hospital (días)	11,5 ± 15,5	7,6 ± 7,3	0,03	9,55 ± 11,4	8,4 ± 7,9	0,12
Barthel (preepisodio)	88,9 ± 21,3	95,4 ± 13,6	0,009	92,9 ± 17,2	93,3 ± 18,1	
Barthel (alta hospitalaria)	72,3 ± 29,7	82 ± 23,3	0,21	78,9 ± 25,7	79,8 ± 28,5	
Rankin (alta hospitalaria)	3,7 ± 1,4	2,6 ± 1,5	0,07	3,15 ± 1,45	2,3 ± 1,8	< 0,001
Hipertensión arterial <sup>a</sup>	47 (48,4%)	69 (48,2%)	0,477	116 (48,3%)	331 (74,9%)	0,002
Dislipemia	26 (26,8%)	44 (30,7%)	0,55	70 (29,1%)	167 (37,8%)	0,03
Tabaquismo activo	3 (3,1%)	15 (10,4%)	< 0,001	17 (7,8%)	70 (15,7%)	0,001
Enolismo de riesgo	1 (0,5%)	14 (9,8%)	0,002	9 (3,7%)	19 (4,3%)	0,88
Hepatopatía crónica <sup>b</sup>	1 (1,1%)	10 (7,6%)	0,028	11 (5%)	–	
Índice de masa corporal	28,15 ± 5,2	28,7 ± 4,1	0,51	28,4 ± 4,6	28,9 ± 4,7	
Diabetes de tipo 2	26 (12%)	33 (15,3%)	0,53	59 (24,5%)	129 (29%)	0,23
Ictus previo	9 (10,3%)	17 (13%)	0,358	26 (11,9%)	–	
Fibrilación auricular	19 (9%)	29 (13,7%)	1	48 (20,7%)	46 (10,2%)	0,008
Pacientes con tratamiento anticoagulante	21 (21,9%)	29 (20,3%)	0,87	50 (20,9%)	29 (6,5%)	< 0,001
Pacientes con TTR <sup>c</sup> lábil	13 (61,9%)	10 (34,4%)	0,29	23 (46%)	9 (30%)	0,28
Insuficiencia renal crónica <sup>d</sup>	1 (1,1%)	13 (6,4%)	0,007	14 (6,4%)	–	
Antecedente de hemorragia previa o predisposición	22 (22,6%)	34 (23,7%)	0,521	56 (23,2%)	–	
Antecedente de traumatismo asociado al episodio	15 (15,4%)	21 (14,6%)	0,492	36 (15%)	–	
Escala HAS-BLED media	1,94 ± 0,99	1,87 ± 0,99	0,589	1,9 ± 0,99	–	
Riesgo de sangrado anual (IC 95%)	2,35-4,05	1,61-2,26	0,75	2,31-4,06	–	

DE: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NIHSS: *National Institute of Health Stroke Scale*; TTR: tiempo en rango terapéutico; <sup>a</sup> Presión arterial sistólica > 160 mmHg; <sup>b</sup> Cirrosis o bilirrubina > 2 × normal o aspartato aminotransferasa/alanina aminotransferasa/fosfatasa alcalina > 3 × normal; <sup>c</sup> Menos del 60% del tiempo en rango terapéutico; <sup>d</sup> Diálisis, trasplante renal, creatinina > 2,6 mg/dL o > 200 μmol/L.

**Tabla II.** Distribución de la medicación activa en el grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular hemorrágica frente al grupo de pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica.

	Mujeres (n = 97)	Hombres (n = 143)	p	Total de ictus hemorrágicos (n= 240)	Ictus isquémicos (n = 1.024) <sup>a</sup>	p
Anticoagulantes (todos)	21 (21,9%)	29 (20,3%)	0,87	50 (20,9%)	6,5%	< 0,001
Antiagregantes	20 (20,6%)	40 (27,9%)	0,25	60 (25,5%)	365 (35,6%)	0,002
Hipolipemiantes	24 (27,9%)	44 (33,6%)	0,232	68 (28,3%)	377 (36,8%)	0,016
Antidiabéticos orales	12 (14%)	19 (14,5%)	0,538	31 (12,9%)	213 (20,8%)	0,007
Diuréticos	8 (9%)	9 (6,8%)	0,802	17 (7,7%)	260 (25,4%)	< 0,001
IECA/ARA-II	16 (18%)	30 (22,9%)	0,802	46 (19,1%)	302 (29,5%)	0,001
Vasodilatadores	4 (4,5%)	7 (5,3%)	0,802	11(4,5%)	55 (5,3%)	0,739
β-bloqueantes	2 (2,2%)	0 (0%)	0,802	2 (0,9%)	221 (21,5%)	< 0,001
IECA + diurético	14 (15,9%)	18 (13,7%)	0,802	32 (13,3%)	101 (9,8%)	0,144
IECA + β-bloqueantes	4 (4,5%)	8 (6,1%)	0,802	12 (5,4%)	17 (1,6%)	0,004
ISRS/ISRNA	25 (28,4%)	14 (10,6%)	< 0,001	39 (17,8%)	–	
Antiinflamatorios no esteroideos	15 (17,2%)	11 (8,4%)	0,04	26 (11,9%)	–	
Hipouricemiantes	3 (3,5%)	19 (14,5%)	0,006	22 (10,1%)	–	
Inhibidores de la bomba de protones	40 (46,5%)	49 (37,4%)	0,117	89 (41%)	–	
Rivastigmina/donepecilo	8 (9,2%)	8 (6,1%)	0,274	16 (7,3%)	–	
Polimedicados	12 (13,6%)	17 (12,9%)	0,508	29 (13,2%)	–	

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina; ISRNA: inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. <sup>a</sup> Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut. Catalunya 2014. Pla Director de la Malaltia Vasculat Cerebral. Agregado Cataluña, 2014.

antidepresivos ( $p < 0,001$ ) y antiinflamatorios ( $p = 0,04$ ), pero una menor de hipouricemiantes ( $p = 0,006$ ). La medicación activa prescrita en el momento del episodio se describe en la tabla II.

La tasa bruta anual de ECH fue 23,5 casos por 100.000 habitantes/año, y se produjo un incremento exponencial a partir de los 55 años en hombres y 75 años en mujeres. La razón de tasas fue de 0,682 (IC 95%: 0,52-0,88;  $p = 0,004$ ). La *ratio* hombres/mujeres  $\leq 80$  años fue de 1,81, y  $> 80$  años, de 1,14. La tasa estandarizada para la población mundial fue de 7,3 por 100.000/año, y de 18,4 para la europea. La incidencia a lo largo del período presentó una evolución mantenida entre 9,06 y 33,2 por 100.000/año (Fig. 1).

En la tabla III se describen las prevalencias de factores de riesgo por sexo y sus OR, y destaca el

antecedente de edad  $\geq 75$  años (OR: 9,59; IC 95%: 7,4-12,44), sexo masculino (OR: 2,81; IC 95%: 1,56-5,05), enolismo (OR: 5,1; IC 95%: 2,85-9,4), antidepresivos (OR: 3,7; IC 95%: 2,13-6,44), hipertensión arterial (OR: 2,26; IC 95%: 1,19-4,3) y polimedicación (OR: 2,2; IC 95%: 1,19-4,05) como los principales factores de riesgo asociados a ECH. En el período 2006-2014, las dosis diarias definidas/1.000 habitantes/día de los anticoagulantes orales (Fig. 2) en la población  $\geq 65$  años se incrementaron un 43,1%, lo cual no se objetivó con los antiagregantes ni con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (Fig. 3).

Según la clasificación MIPSE, un 40,1% de los casos se asoció a factores evitables, y la hipertensión arterial (19,6%) y el traumatismo asociado (16,4%) fueron los más frecuentes, ya que estuvieron presen-



Figura 1. Incidencia bruta acumulada por 100.000 habitantes/año en el período 2007-2014 por sexo.

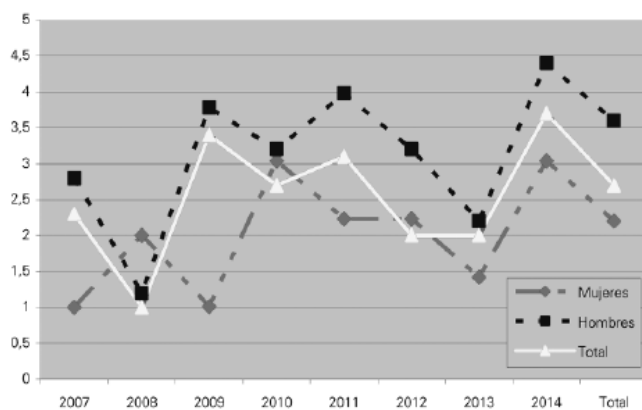


Figura 2. Evolución de las dosis diarias definidas/1.000 habitantes/día de anticoagulantes orales en el período 2006-2014.

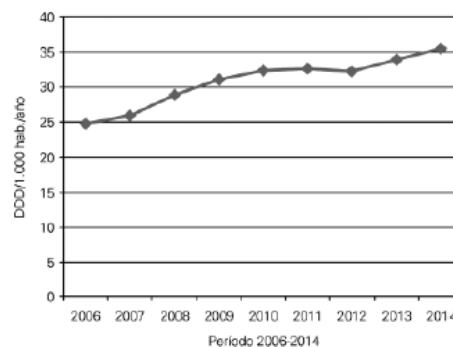


Tabla III. Factores de riesgo por sexo asociados a la incidencia de enfermedad cerebrovascular hemorrágica y odds ratio (OR) poblacional.

	Hombres	Mujeres	p	OR (IC 95%)
Edad ≥ 75 años	64/143	68/97	0,15	0,60 (7,40-12,44)
Enolismo	14	1	0,004	5,17 (2,85-9,40)
Antidepresivos (ISRS)	14	25	0,001	3,70 (2,13-6,44)
Hipertensión arterial	69	47	0,477	2,26 (1,19-4,30)
Polimedicación (≥ 10)	17	12	0,508	2,20 (1,19-4,05)
Antiagregantes	40	20	0,143	1,81 (1,01-3,26)
Tabaquismo activo	15	3	< 0,001	1,79 (0,87-3,68)
Tiempo de rango terapéutico < 60%	10	13	0,179	1,82 (0,83-21,68)
Tratamiento anticoagulante	29	21	0,325	1,47 (0,58-3,70)
Diabetes mellitus de tipo 2	33	26	0,288	1,02 (0,53-1,94)

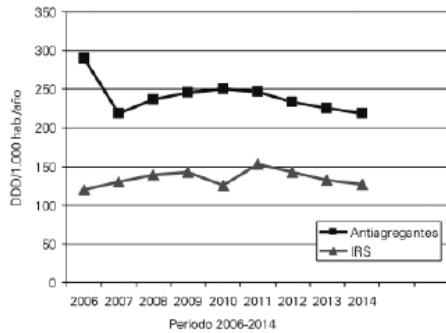
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

tes en el 89,7% de los pacientes que sufrieron una hemorragia intracerebral asociada a factores prevenibles o tratables. En la figura 4 destaca que la incidencia de hemorragias intracerebrales evitables significaría el 66,6% de todos los casos por debajo de los 75 años y el 22,7% de los ≥ 75 años. El porcentaje total de incidencia evitable sería del 36,6%.

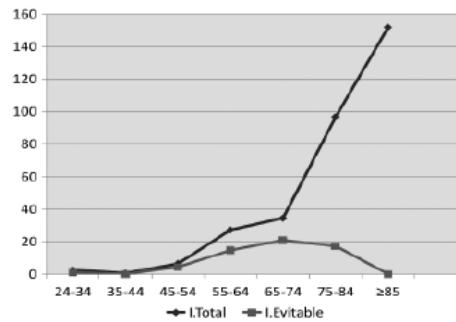
Las mujeres sufrieron una mayor mortalidad ( $p = 0,069$ ) que los hombres (Fig. 5). La probabilidad de supervivencia fue inferior en las mujeres a los 28 días, 3 meses, 1 año y 5 años. A lo largo del período de seguimiento se produjeron un total de 139 muertes (59,36%), un 67,04% en mujeres y un 54,2% en hombres. La letalidad a los 28 días fue del 44%, y del 57% al año.

Finalmente, el modelo de regresión de Cox identificó como factores pronóstico de mortalidad la edad (OR: 1,18; IC 95%: 1,07-1,29 por año;  $p < 0,001$ ), el tratamiento anticoagulante (OR: 4,65; IC 95%: 1,1-19,6;  $p = 0,036$ ), la presencia de polimedicación (OR: 1,08; IC 95%: 1,03-1,13;  $p = 0,001$ ) y el tratamiento con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (OR: 9,71; IC 95%: 1,23-76,68;  $p = 0,031$ ). La densidad de la incidencia de mortalidad entre los expuestos a estos factores se describe en la tabla IV, y destaca la identificación de las estatinas como factor protector (OR: 0,54; IC 95% 0,36-0,8). El grupo de pacientes anticoagulados que sufrieron un traumatismo craneal tuvo un 77% de mortalidad, significativamente superior a la de los que no tenían traumatismo cerebral ni tratamiento anticoagulante (56%). Los que no tenían traumatismo cerebral ni tratamiento anticoagulante en el episodio presentaron una supervivencia superior (44%) en relación con los que sufrieron un traumatismo cerebral y fueron tratados con tratamiento anticoagulante (23%). También la mortalidad en los expuestos al tratamiento anticoagulante o a inhibidores de la recaptación de serotonina fue superior (70%) frente a la general (58,3%) o a la de los no expuestos ni a trata-

**Figura 3.** Evolución de las dosis diarias definidas/1.000 habitantes/día de antiagregantes e inhibidores de la recaptación de serotonina en el período 2006-2014.



**Figura 4.** Curva de incidencia evitable de enfermedad cerebrovascular hemorrágica según la tabla de factores 'mortalidad innecesariamente prematura y sanitariamente evitable' por grupos de edad.



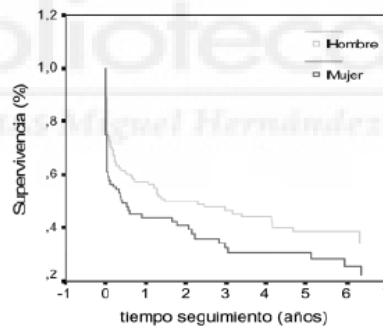
miento anticoagulante (54,6%) ni a inhibidores de la recaptación de serotonina (54,2%).

## Discusión

La incidencia anual de la ECH es similar a la descrita [18] e inferior a estudios similares cuando se estandariza [19,20]. El uso de un modelo piramidal sin el efecto envejecimiento como población estándar frente a nuestro modelo actual de pirámide invertida por el envejecimiento de la población explicaría las diferencias en las tasas estandarizadas. Estas cifras se duplican cada 10 años después de los 35 años, y resultan más frecuentes en los varones mayores de 55 años [21,22], pero con un mayor riesgo de discapacidad entre las mujeres [23]. Si bien un metaanálisis [6] concluyó que esta incidencia no ha cambiado entre 1980 y 2008, otro estudio [24] refiere un incremento del 47% entre 1990-2010 en el mundo. En los primeros resultados de nuestro estudio Ebrictus [25] se objetivó clínica y epidemiológicamente un incremento en el porcentaje de ictus hemorrágicos, que progresó del 7,9% al 14,8%, de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), al tiempo que la población  $\geq 80$  años creció un 65%.

Si bien se han asociado diferentes factores [26-42], como la situación socioeconómica, la hipertensión arterial, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la angiopatía amiloide, la diabetes, el riesgo de traumatismos craneales cerrados, la asociación de fármacos y el aumento en la prescripción de antiagregantes y anticoagulantes, no existe evidencia de que

**Figura 5.** Curva de supervivencia según sexo.



todos ellos sean factores de riesgo modificables según el concepto de MIPSE [43].

Este grupo incluye una lista de enfermedades e incapacidades innecesarias o defunciones innecesariamente prematuras, en las que se asume que existe un arsenal de medidas suficientemente efectivas (preventivas o terapéuticas) para hacerles frente, de modo que si la actuación de los servicios sanitarios hubiera sido la adecuada, éstas se habrían prevenido o retrasado. Aunque no se ha validado a nivel poblacional, se ha extendido su uso como indicador de alerta del funcionamiento del sistema sanitario. Su análisis se realiza sobre la mortalidad general y truncada (1-74 años). Este hecho induciría a pensar que los pacientes  $\geq 75$  años, en los que se produce

**Tabla IV.** Factores de riesgo asociados a mortalidad: densidad de incidencia entre los pacientes expuestos.

	Densidad de incidencia de mortalidad en los pacientes expuestos 100 personas/año (IC 95%)	Ratio de incidencia de los pacientes expuestos/no expuestos (IC 95%)	p
≥ 75 años	57,0 (46,5-69,1)	3,36 (2,3-4,9)	< 0,001
Polimedicación	≥ 5	1,80 (1,14-2,85)	0,009
	≥ 10	2,38 (1,7-3,32)	< 0,001
Tratamiento anticoagulante anti-VKA	65,6 (45,4-91,7)	2,16 (1,47-3,2)	< 0,001
Tratamiento con inhibidores de recaptación de serotonina	63,4 (42,7-90,5)	2,04 (1,36-3,06)	< 0,001
Tratamiento con estatinas	23,3 (16,1-32,6)	0,54 (0,36-0,8)	< 0,001
Tratamiento con antiagregantes	37,1 (26,2-50,9)	1,08 (0,74-1,57)	0,65
Insuficiencia renal crónica	36,7 (16,7-69,7)	1,05 (0,53-2,07)	0,87

IC 95%: intercalo de confianza al 95%; VKA: antagonistas de la vitamina K.

la mayor incidencia de los episodios de hemorragia intracerebral, no cumplirían los criterios de mortalidad evitable, y la propuesta MIPSE sería de utilidad limitada en la monitorización de los servicios en las enfermedades e incapacidades cuya incidencia fuera predominante por encima de los 75 años de edad. Proponemos una actualización de la tabla MIPSE adaptada al incremento etario de la población.

En Cataluña, la mortalidad evitable cerebrovascular tiene una tasa total de 9,82 por 100.000 en el año 2012: 12,04 en hombres y 7,57 en mujeres. Nuestros resultados aportan una *ratio* de casos evitables cercana a tres cuartos para los menores de 75 años. Si bien nuestro estudio objetiva la importancia de los factores MIPSE en la incidencia y pronóstico de la enfermedad cerebrovascular, deberíamos considerar su posible limitación, al no incluir factores de riesgo asociados al envejecimiento de la población, como el tratamiento anticoagulante, los antiagregantes, el tratamiento con antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina, la presencia de insuficiencia renal o el concepto de polimedicación, que parecen tener una relación con la incidencia y el pronóstico de la ECH y que podrían considerarse factores de riesgo asociados al envejecimiento y cronicidad de nuestra población. Algunos estudios [44] consideran estos factores como marcadores sanguíneos predictores de futuros episodios de ECH, pero existen importantes dificultades en la selección

de las poblaciones de estudio y no se dispone de estudios aleatorizados. La revisión adaptada de los factores MIPSE al envejecimiento de la población permitiría detectar la interacción entre estas comorbilidades y los factores MIPSE, aportando posiblemente nuevas alternativas de evitabilidad. Según la tabla MIPSE, la evitabilidad de las ECH sería relativamente baja en el período de su mayor incidencia. En cambio, la identificación de factores de riesgo en el período de mayor incidencia de casos aportaría mayores oportunidades de evitabilidad. Éstas parecen estar mayoritariamente condicionadas por la interacción de las comorbilidades y la decisión de introducir tratamientos, la edad y el sexo.

Aunque no hemos encontrado estudios sobre el carácter evitable de la hemorragia intracerebral, su más que probable cambio de patrón epidemiológico, su comorbilidad asociada y la alta mortalidad y discapacidad residuales serían buenas razones para su inclusión en el concepto de mortalidad evitable de enfermedades, donde, al menos, la actuación de la atención primaria (ya sea en su diagnóstico precoz, medidas de prevención o su tratamiento) desempeña un papel fundamental especialmente en la vigilancia epidemiológica y en los programas de garantía de calidad. Existe un amplio campo de oportunidades tanto en su prevención como en la detección de su riesgo. Su asociación a otros factores, como el uso de tratamiento anticoagulante o antidepresivo o la presencia de polimedicación, induce a pensar en un incremento de la carga de comorbilidad por ECH.

Las hemorragias asociadas a traumatismo en los pacientes con tratamiento anticoagulante son la reacción adversa medicamentosa grave infranotificada con mayor frecuencia. A pesar de la dificultad del registro clínico de los traumatismos, especialmente entre personas de edad avanzada, existe la evidencia de un aumento de las hospitalizaciones y muertes por esta causa [34,40], así como su peor pronóstico funcional [45].

Si bien el riesgo de ECH está incrementado por la warfarina, la mayoría ocurre con INR dentro del margen terapéutico y, aunque una historia previa de caídas no es una contraindicación a su uso [46, 47] en las personas de edad avanzada, tiene un riesgo incrementado de hemorragia [27]. En un estudio territorial [42], el porcentaje de pacientes con ECH y antecedente de TTR lábil es muy superior al porcentaje de población general con tratamiento anticoagulante y TTR lábil, factor que podría estar asociado a la mortalidad incrementada en el subgrupo de pacientes con tratamiento anticoagulante. Así, la asociación de edad, tratamiento anticoagulante y

antecedente de traumatismo en el episodio afecta al pronóstico de los pacientes. También se ha descrito una mayor mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal y tratamiento anticoagulante [48]. Los deficitarios resultados obtenidos con los indicadores de uso de los anticoagulantes orales antivitaminas K frente a la menor tasa absoluta de todos los tipos de hemorragia intracranial, así como de menor mortalidad absoluta obtenida con el uso de los nuevos anticoagulantes orales, debería reforzar su indicación protocolizada. Hay que resaltar que las estadísticas tienen un efecto protector. Si bien se ha descrito su heterogeneidad estadística [49] sobre la relación riesgo/beneficio en los pacientes con ictus isquémico previo, aquí añadiría valor al esfuerzo de la prevención cardiovascular.

Entre las debilidades del estudio debe mencionarse que se incluye cualquier tipo de hemorragia intracerebral cuando se conoce la diferente relación de factores de riesgo con diferentes tipos de sangrado. No disponemos de una codificación diferenciada de los tipos de hemorragia. Si bien la incidencia acumulada proporciona una estimación de la probabilidad de desarrollar la enfermedad durante un período especificado de tiempo, la densidad de incidencia hubiera aportado una información más precisa, dado que las personas objeto de la investigación entran en el estudio en diferentes momentos en el tiempo. Por otra parte, no tenemos acceso a la determinación de marcadores biológicos predictores de ECH o información asociada a estilos de vida. Dado que se trata de un estudio observacional, no podemos inferir causalidad en la asociación de factores identificados y la hemorragia intracerebral. Nuestros resultados están basados en una cohorte de pacientes mayoritariamente anciana, por lo que se desconoce su posibilidad de aplicación en los pacientes jóvenes.

En conclusión, la incidencia estandarizada es algo inferior a otros estudios poblacionales en nuestro medio, aunque sí aumenta exponencialmente con la edad y se identifica un primer período con alta evitabilidad antes de los 75 años donde prevalecen los factores de riesgo calificados como MIPSE, y posteriormente un segundo período en el que el riesgo de ECH se definiría por la interacción de las comorbilidades y la decisión de introducir tratamientos, la edad y el sexo. La evitabilidad total de la ECH sería hasta un 36%. Existe una mayor afectación por discapacidad en las mujeres. Son necesarios futuros estudios para evaluar cuál puede ser la mayor efectividad en el abordaje preventivo de la ECH, el pronóstico vital y funcional en un contexto

de rápido envejecimiento de la población, y el cambio en los factores de riesgo asociados al tratamiento de las comorbilidades y su tratamiento, especialmente sobre el papel de la polimedición y de los inhibidores de la recaptación de serotonina.

#### Bibliografía

1. Sistema Online d'Informació de l'Ictus Agut. Catalunya 2014. Pla Director de la Malaltia Vasculat Cerebral (PDMVC). Central resultats Calsalut 2012. URL: <http://observatorisalut.gencat.cat/>. [04.10.2015].
2. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol* 2009; 8: 355-69.
3. Islam MS, Anderson CS, Hankey GJ, Hardie K, Carter K, Broadhurst R, et al. Trends in incidence and outcome of stroke in Perth, Western Australia during 1989 to 2001: the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2008; 39: 776-82.
4. Huhtakangas J, Tetri S, Juvela S, Saloheimo P, Bode MK, Hillbom M. Effect of increased warfarin use on warfarin-related cerebral hemorrhage: a longitudinal population-based study. *Stroke* 2011; 42: 2431-5.
5. Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P, et al. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2007; 68: 116-21.
6. Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, van der Tweel I, Algra A, Klijn CJ. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 167-76.
7. Clua-Espuny JL, Piñol-Moreno JL, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, et al. Estudio Ebrictus. Resultados funcionales, supervivencia y años potenciales de vida perdidos después del primer episodio de ictus. *Aten Primaria* 2012; 44: 223-31.
8. Clua-Espuny JL, Piñol-Moreno JL, Panisello-Tafalla A, Orozco-Beltrán D, Lucas-Noll J. La atención sanitaria del ictus en el área Terres de l'Ebre desde la implantación del Código Ictus. Estudio Ebrictus. *Med Clin (Barc)* 2012; 138: 138-344.
9. Lip GY. Implications of the CHA2DS2-VASc and HAS-BLED scores for thromboprophylaxis in atrial fibrillation. *Am J Med* 2011; 124: 111-4.
10. Löppönen P, Tetri S, Juvela S, Huhtakangas J, Saloheimo P, Bode MK, et al. Association between warfarin combined with serotonin-modulating antidepressants and increased case fatality in primary intracerebral hemorrhage: a population-based study. *J Neurosurg* 2014; 120: 1358-63.
11. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology* 2012; 79: 1862-5.
12. McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43: 2149-56.
13. Servei d'Informació i Estudis. La mortalitat evitable a Catalunya i regions sanitàries. Actualització de les dades 2005-2011. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2013.
14. Gispert R, Barés MA, Puigdefàbregas A. La mortalidad evitable: lista de consenso para la actualización del indicador en España. *Gac Sanit* 2006; 20: 184-93.
15. Dams-O'Connor K, Cuthbert JP, Whyte J, Corrigan JD, Faul M, Harrison-Felix C. Traumatic brain injury among older adults at level I and II trauma centers. *J Neurotrauma* 2013; 30: 2001-13.
16. Biffi A, Anderson CD, Battey TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA* 2015; 314: 904-12.
17. Clua-Espuny JL, Piñol-Moreno JL, Gil-Guillén VF, Orozco-

- Beltrán D, Panisello-Tafalla A, Lucas-Noll J, et al. Resultados de prevención cardiovascular primaria y secundaria en pacientes con ictus: riesgo de recurrencia y supervivencia asociada (estudio Ebrictus). *Rev Neurol* 2012; 54: 81-92.
18. Gaist D, Wallander MA, González-Pérez A, García-Rodríguez LA. Incidence of hemorrhagic stroke in the general population: validation of data from the Health Improvement Network. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013; 22: 176-82.
19. Sacco S, Marini C, Toni D, Olivieri L, Carolei A. Incidence and 10-year survival of intracerebral hemorrhage in a population-based registry. *Stroke* 2009; 40: 394-9.
20. Díaz-Guzmán JL, Egido JA, Gabriel-Sánchez R, Barberá-Comes G, Fuentes-Gimeno B, Fernández-Pérez C; IBERICTUS Study Investigators of the Stroke Project of the Spanish Cerebrovascular Diseases Study Group. Stroke and transient ischemic attack incidence rate in Spain: the IBERICTUS study. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34: 272-81.
21. Ariesen M, Claus S, Rinkel G, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-5.
22. Álvarez-Sabín J. Ictus hemorrágico y fármacos antitrombóticos. *Rev Neurol* 2001; 32: 848-50.
23. Bueno Alves M, Freitas de Carvalho JJ, Alvares Andrade Viana G, Borges Machado C, Cardoso dos Santos BF, Cendoroglo Neto M, et al. Gender differences in patients with intracerebral hemorrhage: a hospital-based multicenter prospective study. *Cerebrovasc Dis Extra* 2012; 2: 63-70.
24. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, et al. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245-54.
25. Clua-Espuny JL, Garcés-Redondo M, Lucas-Noll J, Panisello-Tafalla A, Queralt-Tomás L, González-Henares A, et al. Stroke epidemiology, survival and disability in a Mediterranean population according Malmgren's criteria. *Ebrictus Cohort. Ann Vasc Med Res* 2014; 1: 1004.
26. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112-23.
27. Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJ, Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2060-5.
28. Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen H, Berglund G, Janzon L, Engström G. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage: debated nomenclature is still relevant. *Stroke* 2007; 38: 2681-5.
29. Zhang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, Wang Y, Antikainen R, Hu G. Lifestyle factors on the risks of ischemic and hemorrhagic stroke. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1811-8.
30. Andersen KK, Olsen TS, Dehlendorff C, Kammersgaard LP. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors. *Stroke* 2009; 40: 2068-72.
31. Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011; 70: 871-80.
32. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215-22.
33. Batchelor JS, Grayson A. A meta-analysis to determine the effect of anticoagulation on mortality in patients with blunt head trauma. *Br J Neurosurg* 2012; 26: 525-30.
34. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaar R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest J* 2010; 138: 1093-100.
35. Lenzer J. Anticoagulants cause the most serious adverse events, US analysis finds. *BMJ* 2012; 344: 6.
36. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a metaanalysis. *Neurology* 2012; 79: 1862-5.
37. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011; 343: 4551.
38. Onder G, Petrovic M, Tangisuran B, Meinardi MC, Markito-Notenboom WP, Somers A, et al. Development and validation of a score to assess risk of adverse drug reactions among in-hospital patients 65 years or older: the GerontoNet ADR risk score. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1142-8.
39. Onder G, Liperoti R, Fialova D, Topinkova E, Tosato M, Danese P, et al. Polypharmacy in nursing home in Europe: results from the SHELTER study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67: 698-704.
40. Tinyci I, Kocsi Z, Péntzes I, Nyulasi T. Hemorrhagic complications of chronic anticoagulant treatment in a single intensive care unit. *Orv Hetil* 2013; 154: 1829-35.
41. Gallagher AM, Setakis E, Plumb JM, Clemens A, Van Staa TP. Risks of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb Haemost* 2011; 106: 968-77.
42. Panisello-Tafalla A, Clua-Espuny JL, Gil-Guillén VF, González-Henares A, Queralt-Tomás ML, López-Pablo C, et al. Results from the Registry of Atrial Fibrillation (AFABE): gap between undiagnosed and registered atrial fibrillation in adults -ineffectiveness of oral anticoagulation treatment with VKA. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 134756.
43. Melchor I, Nolasco A, García-Sencherms C, Pereyra-Zamora P, Pina JA, Moncho J, et al. La mortalidad evitable. ¿Cambios en el nuevo siglo? *Gac Sanit* 2008; 22: 200-9.
44. Senn R, Elkind MSV, Montaner J, Christ-Crain M, Katan M. Potential role of blood biomarkers in the management of nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2014; 38: 395-409.
45. Queralt-Tomás ML, Gil-Guillén VF, Clua-Espuny JL, Forcadell-Arenas T, González-Henares MA, Panisello-Tafalla A, et al. Coordination strategies of care across stroke recovery: proposals for nursing interventions in primary care. *Am J Nursing Sci* 2015; 4: 166-73.
46. Banerjee A, Clementy N, Haguenoer K, Fauchier L, Lip GY. Prior history of falls and risk of outcomes in atrial fibrillation: the Loire Valley Atrial Fibrillation Project. *Am J Med* 2014; 127: 972-8.
47. Bahrmann P, Wehling M, Ropers D, Flohr J, Leischker A, Rother J. Optimal stroke prevention in the geriatric patient with atrial fibrillation: position paper of an interdisciplinary expert panel. *Drug Res* 2015; 65: 505-14.
48. Dahal K, Kunwar S, Rijal J, Schulman P, Lee J. Stroke, major bleeding and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease: a meta-analysis of observational studies. *Chest* 2015; Sep 17. [Epub ahead of print].
49. Hackam D, Austin PC, Huang A, Juurlink DN, Mamdani MN, Paterson JM, et al. statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. *Arch Neurol* 2012; 69: 39-45.

## 18. AGRADECIMIENTOS



En estas líneas quiero resaltar mi más profundo agradecimiento a mi director de tesis, Dr Gil Guillén y especialmente a mi co-director Dr Clua Espuny, quienes a lo largo de estos años y en todo momento, me han orientado y apoyado de forma incondicional, transmitiéndome constantemente la motivación para llevar a cabo la realización de este proyecto. De ellos he aprendido que el esfuerzo y la constancia proporcionan siempre resultados satisfactorios.

A todo el equipo de soporte del Doctorado, por su ayuda e interés por facilitar en todo momento las gestiones que han hecho posible este proyecto, gracias Marisun.

A la fundación Jordi Gol i Gurina, por la concesión de la beca predoctoral que ha hecho posible la realización de este trabajo.

A los técnicos de información de nuestro territorio, por su inestimable ayuda y comprensión para la obtención de los datos de este estudio.

A todos los miembros del grupo de Recerca "Ebrictus", por su implicación e interés en investigar y mejorar el conocimiento en nuestro ámbito territorial, demuestran que también es posible la práctica de una investigación de calidad desde la Atención Primaria.

A mi familia y amigos por su apoyo y ayuda durante todo este tiempo.

A todos ellos:

GRACIAS

“La perfección no es alcanzable, pero si perseguimos la perfección podemos alcanzar la excelencia.”

Vince Lombardi.

“El aprendizaje nunca agota la mente.”

Leonardo da Vinci.

“Un viaje de mil millas comienza con el primer paso”

Lao-tsé.

