



## **EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX**

**Blanca Lorman Carbó**

**ADVERTIMENT.** L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

**ADVERTENCIA.** El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

**WARNING.** Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX

Blanca Lorman Carbó



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

# **EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX**

---

**BLANCA LORMAN I CARBÓ**

**TESI DOCTORAL – TESIS DOCTORAL- DOCTORAL THESIS**

**2022**

**EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC**  
**DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB**  
**MALALTIES D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX**

**Blanca Lorman i Carbó**

TESI DOCTORAL

Dirigida per

Dr Josep Lluís Clua Espuny

Dr Francisco M. Martín Luján

Programa de Doctorat en Biomedicina  
Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la URV



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

Reus, 2022

Memòria presentada per Blanca Lorman i Carbó,  
Grau Universitari en Medicina per la Universitat de Girona,  
especialista en Medicina Familiar i Comunitària,  
per a optar al grau de Doctora en Biomedicina per la Universitat Rovira i Virgili.

Treball realitzat sota la supervisió i direcció del  
Dr. Josep Lluís Clua Espuny i el Dr. Francisco M. Martín Luján,  
en el Departament de Medicina i Cirurgia  
de la Facultat de Medicina i Ciències de la Salut de la Universitat Rovira i Virgili.

Reus, 2022



UNIVERSITAT  
ROVIRA I VIRGILI

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat "Epidemiologia i factors de risc de l'hemorràgia intracerebral en pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex", que presenta Blanca Lorman i Carbó per a l'obtenció del títol de Doctora, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Medicina d'aquesta universitat.

HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado "Epidemiología y factores de riesgo de la hemorragia intracerebral en pacientes con enfermedades de evolución crónica y manejo complejo", que presenta Blanca Lorman Carbó para la obtención del título de Doctora, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Medicina de esta universidad.

I STATE that the present study, entitled "Epidemiology and risk factors of intracerebral haemorrhage in patients with chronic and complex management diseases", presented by Blanca Lorman Carbó for the award of the degree of Doctor, has been carried out under my supervision at the Department of Medicine of this university.

Tortosa, 30/03/2022

Els directors de la tesi doctoral  
Los directores de la tesis doctoral  
Doctoral Thesis Supervisors

JOSE LUIS  
CLUA  
ESPUNY - DNI  
40912267M

Signat digitalment  
per JOSE LUIS  
CLUA ESPUNY -  
DNI 40912267M  
Data: 2022.03.31  
15:36:12 +01'00'

Josep Lluís Clua Espuny

FRANCISCO M.  
MARTIN LUJAN -  
DNI 43497320L

Firmado digitalmente  
por FRANCISCO M.  
MARTIN LUJAN - DNI  
43497320L  
Fecha: 2022.03.31  
19:16:24 +02'00'

Francisco M. Martín Luján

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

A tu i a la teva perseverança, avi.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## Agraïments

A Josep Lluís Clua i Francisco Martín, per ser els millors acompanyants en aquest viatge. Sense vosaltres no hagués sigut possible.

A Meritxell Pallejà, José Fernández i els companys de la Unitat de Suport a la Recerca de l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina, pel seus coneixements.

A Eulàlia Múria i Juan Ballesta, per tots els consells.

A la Gerència i Direcció d'Atenció Primària de les Terres de l'Ebre i a la Unitat Docent Tortosa-Terres de l'Ebre, per apostar per la investigació.

A l'Agència de Gestió d'Ajudes Universitàries i d'Investigació per atorgar-me una Beca a través del conveni específic de col·laboració entre l'Institut Català de la Salut (Gerència Territorial de les Terres de l'Ebre) i la Universitat Rovira i Virgili.

Al grup EBRICUS, per fer-me sentir una més.

I finalment, a la meva xarxa de suport incondicional, sense la qual no hauria arribat al final.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

**RESUM**

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

---

## Resum

### Introducció

Les malalties cerebrovasculares són un problema sanitari a nivell mundial. L'hemorràgia intracerebral (ICH), tot i ser el subtipus menys prevalent (en comparació amb l'ictus isquèmic o l'accident isquèmic transitori), n'és el més letal. L'ICH és l'única forma d'ictus sense teràpia específica i la majoria dels supervivents presenten una discapacitat severa després de l'incident.

Els resultats publicats sobre la incidència d'ICH són contradictoris, però els estudis més recents apunten un increment de la seva incidència entre els pacients de més edat, suggerint que la incidència acumulada i la prevalença seguiran augmentant com a conseqüència de l'envelliment progressiu de la població a nivell mundial.

Paral·lelament a aquests canvis demogràfics hi ha un augment de les condicions de comorbiditat, multimorbiditat, complexitat i fragilitat, que a la vegada comporten més polifarmàcia, major ús dels serveis sanitaris i socials, major risc de complicacions, pèrdua de capacitat funcional i qualitat de vida, i/o mort prematura. A Catalunya, aproximadament entre el 4 i el 5% de la població està catalogada com a pacient crònic complex (PCC). Aquests pacients s'identifiquen seguint uns criteris consensuats per experts i es registren com a tal pel seu metge i/o infermera a la seva història clínica (E-CAP). Una altra manera d'identificar els pacients amb patologies cròniques i de maneig complex és mitjançant eines automàtiques d'estratificació, com són els anomenats Grups de Morbiditat Ajustada (GMA). Essencialment, el GMA considera el tipus de malaltia (aguda o crònica), la seva complexitat i el nombre de sistemes afectats, per tal de classificar les persones en quatre estrats en funció del seu risc associat a la morbiditat (des del més lleu [GMA-1] al més greu [GMA-4]). Ambdues condicions, PCC i GMA, tenen una alta correlació: A Catalunya, quasi dos terços de les persones identificades com a PCC estarien en el grup de GMA-4 (la categoria de major risc).

Des del punt de vista preventiu, una part important de l'elevada morbimortalitat de l'ICH s'associa a un maneig poc efectiu dels factors de risc modificables. L'ús de fàrmacs anticoagulants i antiagregants plaquetaris s'inclouen entre els més importants. Durant els últims anys s'han desenvolupat diverses escales d'avaluació del risc d'hemorràgia amb la finalitat de facilitar la presa de decisions per a la teràpia anticoagulant en els pacients amb

fibril·lació auricular. Segons l'evidència actual, l'escala HAS-BLED és la que presenta un millor valor predictiu d'hemorràgia, sent la única que prediu ICH. Tot i així, no ha estat validada en poblacions envellides i/o amb patologies cròniques i de maneig complex.

### **Hipòtesis**

- La incidència d'hemorràgia intracerebral en pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex atesos en l'Atenció Primària és major que la descrita en la població general.
- La prevalença de factors de risc per l'hemorràgia intracerebral en pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex atesos en l'Atenció Primària difereix de la descrita en la població general.
- La detecció i correcte maneig de certs factors de risc modificables per l'hemorràgia intracerebral pot disminuir el risc de patir-ne una.
- L'ús de la escala HAS-BLED en pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex atesos en l'Atenció Primària permet identificar aquells amb un alt risc d'hemorràgia intracerebral.

### **Objectius**

Els objectius principals de la present tesi doctoral són:

- a) Estudiar l'epidemiologia i els factors de risc de l'ICH en la població amb malalties d'evolució crònica i maneig complex (pacients inclosos en la categoria PCC i GMA-4), i
- b) Avaluar la utilitat de l'escala HAS-BLED per a la identificació dels pacients amb major risc d'ICH en aquest grup poblacional.

### **Metodologia**

Estudi de cohorts retrospectiu, multicèntric i de base comunitària, a la Regió Sanitària de les Terres de l'Ebre, dissenyat en dues fases. A la primera es van incloure PCCs sense antecedents d'ICH prèvia, i a la segona, subjectes de la categoria GMA-4, també sense antecedents d'ICH prèvia. Es van estudiar durant un seguiment de 5 anys, entre els períodes de l'01/01/2013 fins al 31/12/2017 pel primer estudi, i de l'01/01/2015 al 31/12/2019 pel segon. La variable principal en ambdós va ser el diagnòstic d'un episodi d'ICH durant el període d'estudi. A més de les habituals dades sociodemogràfiques (edat i sexe), es van recollir covariables clíniques i exploratòries, antecedents patològics (incloent hàbits tòxics, factors clàssics de risc

cardiovascular, deteriorament cognitiu, registre de caigudes i tendència o predisposició a l'hemorràgia) i consum de fàrmacs. Tota la informació es va obtenir de forma automatitzada i anonimitzada, tot seguint la normativa vigent. L'anàlisi estadístic va incloure tests descriptius i mètodes de regressió logística per detectar variables pronòstiques d'ICH. El protocol d'ambdós estudis va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària – IDIAP Jordi Gol.

### Resultats principals

En la població de PCCs, la densitat d'incidència de l'ICH va ser de 151/10.000 persones-any (interval de confiança [IC] 95% de 127 a 174), amb una densitat major en homes que en dones (153/10.000 persones-any [IC 95% de 121 a 184], vs. 148/10.000 persones-any [IC 95% de 114 a 182], respectivament). Entre els pacients inclosos en la categoria GMA-4, la densitat d'incidència d'ICH global va ser de 85/10.000 persones-any [IC 95% de 85 a 86], amb una densitat major en homes (95/10.000 persones-any [IC 95% de 94 a 95], vs. 79/10.000 persones-any [IC 95% de 79 a 80] en les dones), així com el subgrup d'alta complexitat (129/10.000 persones-any; IC 95% de 128 a 129), arribant als seus valors màxims en aquells majors de 85 anys (138/10.000 persones-any; IC 95% de 137 a 138).

Des d'una perspectiva de gènere, també es van observar diferències fenotípiques relacionades amb el sexe: Mentre els homes presenten una major prevalença de malalties cardiovasculars, diabetis *mellitus*, malaltia renal crònica, consum de tabac i d'alcohol, i ús de fàrmacs antiagregants; les dones van presentar més edat, freqüències més altes d'hipercolesterolèmia i caigudes, i una major prescripció d'ISRS.

Els principals factors de risc associats a l'ICH en la població de PCCs van ser una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  (OR 3,54; IC 95% de 1,88 a 6,68), i els antecedents d'hipercolesterolèmia (OR 1,62; IC 95% de 1,11 a 2,35) i malaltia cardiovascular (OR 1,48; IC 95% de 1,05 a 2,09). Per la seva banda, entre els pacients del GMA-4, van ser l'edat  $\geq 80$  anys (HR 1,77; IC 95% de 1,15 a 2,20), l'alta complexitat (HR 1,59; IC 95% de 1,15 a 2,20) i el tractament antiagregant (HR 1,48; IC 95% de 1,07 a 2,05).

L'anàlisi de l'escala HAS-BLED va mostrar que, en els PCCs, una puntuació  $\geq 3$  presentava una sensibilitat del 93% per predir l'ICH, i un valor predictiu negatiu del 98%, aconseguint una AUC (*area under the ROC curve*) del 0,7 en els subjectes del GMA-4.

## Conclusions

En el subgrup de PCCs, la densitat d'incidència d'ICH és significativament major que l'observada en la població general. L'ús d'una puntuació de risc d'hemorràgia com l'escala HAS-BLED podria millorar l'enfocament preventiu d'aquells amb major risc d'ICH. El GMA-4 està associat a un alt risc d'ICH, especialment en pacients d'alta complexitat i amb l'ús d'antiagregants plaquetaris. El risc d'hemorràgia en aquests pacients s'ha de monitoritzar.

---

## Resumen

### Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares son un problema sanitario a nivel mundial. La hemorragia intracerebral (ICH), a pesar de ser el subtipo menos prevalente (en comparación con el ictus isquémico o el accidente isquémico transitorio), es el más letal. La ICH es la única forma de ictus sin terapia específica y la mayoría de los supervivientes presentan una discapacidad severa después del incidente.

Los resultados publicados sobre la incidencia de ICH son contradictorios, pero los estudios más recientes apuntan a un incremento de su incidencia entre los pacientes de mayor edad, sugiriendo que la incidencia acumulada y la prevalencia seguirán aumentando como consecuencia del envejecimiento progresivo de la población a nivel mundial.

Paralelamente a estos cambios demográficos existe un aumento de las condiciones de comorbilidad, multimorbilidad, complejidad y fragilidad, que a su vez conllevan más polifarmacia, mayor uso de los servicios sanitarios y sociales, mayor riesgo de complicaciones, pérdida de capacidad funcional y calidad de vida, y/o muerte prematura. En Cataluña, aproximadamente entre el 4 y el 5% de la población, está catalogada como paciente crónico complejo (PCC). Estos pacientes se identifican siguiendo unos criterios consensuados por expertos y se registran como tal por su médico de familia y/o enfermera en su historia clínica (E-CAP). Otra forma de identificar a los pacientes con patologías crónicas y de manejo complejo es mediante herramientas automáticas de estratificación, como son los llamados Grupos de Morbilidad Ajustada (GMA). Esencialmente, los GMA consideran el tipo de enfermedad (aguda o crónica), su complejidad y el número de sistemas afectados, para clasificar a las personas en cuatro estratos en función de su riesgo asociado a la morbilidad (desde el más leve [GMA-1] al más grave [GMA-4]). Ambas condiciones, PCC y GMA, tienen una alta correlación: En Catalunya, casi dos tercios de las personas identificadas como PCC estarían en el grupo de GMA-4 (la categoría de mayor riesgo).

Desde el punto de vista preventivo, una parte importante de la elevada morbimortalidad del ICH se asocia a un manejo poco efectivo de los factores de riesgo modificables. El uso de fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios se incluyen entre los más importantes. Durante los últimos años se han desarrollado diversas escalas de evaluación de riesgo de hemorragia con el fin de facilitar la toma de decisiones para la terapia anticoagulante

en los pacientes con fibrilación auricular. Según la evidencia actual, la escala HAS-BLED es la que presenta un mejor valor predictivo de hemorragia, siendo la única que predice la ICH. Sin embargo, no ha sido validada en poblaciones envejecidas y/o con patologías crónicas y de manejo complejo.

### **Hipótesis**

- La incidencia de hemorragia intracerebral en pacientes con enfermedades de evolución crónica y manejo complejo atendidos en Atención Primaria es mayor que la descrita en la población general.
- La prevalencia de factores de riesgo de hemorragia intracerebral en pacientes con enfermedades de evolución crónica y manejo complejo atendidos en Atención Primaria difiere de la descrita en la población general.
- La detección y correcto manejo de ciertos factores de riesgo modificables de hemorragia intracerebral puede disminuir el riesgo de sufrir una.
- El uso de la escala HAS-BLED en pacientes con enfermedades de evolución crónica y manejo complejo atendidos en Atención Primaria permite identificar aquéllos con un alto riesgo de hemorragia intracerebral.

### **Objetivos**

Los principales objetivos de la presente tesis doctoral son:

- a) Estudiar la epidemiología y los factores de riesgo de la ICH en la población con enfermedades de evolución crónica y manejo complejo (pacientes incluidos en las categorías PCC o GMA-4), y
- b) Evaluar la utilidad de la escala HAS-BLED para la identificación de los pacientes con mayor riesgo de ICH en este grupo poblacional.

### **Metodología**

Estudio de cohortes, retrospectivo, multicéntrico y de base comunitaria, en la Región Sanitaria de las Terres de l'Ebre, diseñado en dos fases. En la primera se incluyeron PCCs sin antecedentes de ICH previa, y en la segunda, sujetos de la categoría GMA-4, también sin antecedentes de ICH previa. Se estudiaron durante un seguimiento de 5 años, entre los periodos del 01/01/2013 hasta el 31/12/2017 en el primer estudio, y del 01/01/2015 al 31/12/2019, en el segundo. La variable principal en ambos fue el diagnóstico de un episodio de ICH

durante el período de estudio. Además de los habituales datos sociodemográficos (edad y sexo), se recogieron covariables clínicas y exploratorias, antecedentes patológicos (incluyendo hábitos tóxicos, factores clásicos de riesgo cardiovascular, deterioro cognitivo, registro de caídas y tendencia o predisposición a la hemorragia) y consumo de fármacos. Toda la información se obtuvo de forma automatizada y anonimizada, siguiendo la normativa vigente. El análisis estadístico incluyó test descriptivos y métodos de regresión logística para detectar variables pronósticas de ICH. El protocolo de ambos estudios fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Universitario de Investigación en Atención Primaria - IDIAP Jordi Gol.

### Resultados principales

En la población de PCCs, la densidad de incidencia del ICH fue de 151/10.000 personas-año (intervalo de confianza [IC] 95% de 127 a 174), con una densidad mayor en hombres que en mujeres (153 /10.000 personas-año [IC 95% de 121 a 184], frente a 148/10.000 personas-año [IC 95% de 114 a 182], respectivamente). Entre los pacientes incluidos en la categoría GMA-4, la densidad de incidencia de ICH global fue de 85/10.000 personas-año [IC 95% de 85 a 86], con una densidad mayor en hombres (95/ 10.000 personas-año [IC 95% de 94 a 95], vs. 79/10.000 personas-año [IC 95% de 79 a 80] de las mujeres), así como el subgrupo de alta complejidad (129/10.000 personas-año; IC 95% de 128 a 129), llegando a sus valores máximos en aquellos mayores de 85 años (138/10.000 personas-año; IC 95% de 137 a 138).

Desde una perspectiva de género, también se observaron diferencias fenotípicas relacionadas con el sexo: Mientras los hombres presentaron mayor prevalencia de enfermedades cardiovasculares, diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica, consumo de tabaco y de alcohol, y uso de fármacos antiagregantes; las mujeres presentaron mayor edad, frecuencias más altas de hipercolesterolemia y caídas, y una mayor prescripción de ISRS.

Los principales factores de riesgo asociados a la ICH en la población de PCCs fueron una puntuación HAS-BLED  $\geq 3$  (OR 3,54; IC 95% de 1,88 a 6,68), y los antecedentes de hipercolesterolemia (OR 1,62; IC 95% de 1,11 a 2,35) y enfermedad cardiovascular (OR 1,48; IC 95% de 1,05 a 2,09). Por su parte, entre los pacientes del GMA-4, fueron la edad  $\geq 80$  años (HR 1,77; IC 95% de 1,15 a 2,20), la alta complejidad (HR 1,59; IC 95% de 1,15 a 2,20) y el tratamiento antiagregante (HR 1,48; IC 95% de 1,07 a 2,05).

El anàlisi de la escala HAS-BLED mostró que, en los PCCs, una puntuación  $\geq 3$  presentaba una sensibilitat del 93% para predecir el ICH, y un valor predictivo negativo del 98%, consiguiendo una AUC (*area under the ROC curve*) del 0,7 en los sujetos del GMA-4.

### **Conclusiones**

En el subgrupo de PCCs, la densidad de incidencia de ICH es significativamente mayor que la observada en la población general. El uso de una puntuación de riesgo de hemorragia como la escala HAS-BLED podría mejorar el enfoque preventivo de aquellos con mayor riesgo de ICH. El GMA-4 está asociado a un alto riesgo de ICH, especialmente en pacientes de alta complejidad y con el uso de antiagregantes plaquetarios. El riesgo de hemorragia en estos pacientes debe monitorizarse.

## Summary

### Introduction

Cerebrovascular disease is a global health problem. Although intracerebral haemorrhage (ICH) is the least prevalent subtype (compared to ischemic stroke or transient ischemic attack), it is the most lethal. ICH is the only form of stroke without a specific therapy, and most survivors have a severe disability after the incident.

Published results on the incidence of ICH are contradictory, but more recent studies point to an increase in its incidence among the elderly, suggesting that the cumulative incidence and prevalence are likely to increase as a result of population aging.

Together with these demographic changes, there is an increase in the conditions of comorbidity, multimorbidity, complexity and fragility, which in turn lead to more polypharmacy, increased use of health and social services, increased risk of complications, loss of functional capacity and quality of life, and/or premature death. Approximately 4-5% of the Catalan population are considered complex chronic patients (CCPs). These patients are identified according to criteria agreed by experts and are registered as such by their doctor and/or nurse in their medical history (E-CAP). Another way to identify patients with chronic and complex management diseases is through automatic stratification tools, such as the so-called Adjusted Morbidity Groups (GMA). Essentially, the GMA considers the type of disease (acute or chronic), its complexity, and the number of systems affected, in order to classify people into four strata based on their risk associated with morbidity (from the mildest [GMA-1] to the most severe [GMA-4]). Both conditions, CCP and GMA, have a high correlation: In Catalonia, almost two thirds of the patients identified as CCP would be in the GMA-4 group (the highest risk category).

From a preventive point of view, a significant part of the high morbidity and mortality of ICH is associated with an ineffective management of modifiable risk factors, being the use of anticoagulant and antiplatelet drugs the most important one. Several bleeding risk assessment scales have been developed in recent years to facilitate decision-making for anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation. According to current evidence, the HAS-BLED score has the best predictive value for bleeding, being the only one that predicts ICH. However, it has not been validated in aging populations and/or with chronic and complex management diseases.

## Hypotheses

- The incidence of intracerebral haemorrhage in patients with chronic and complex management diseases in primary care is higher than that described in the general population.
- The prevalence of risk factors for intracerebral haemorrhage in patients with chronic and complex management diseases in primary care is different from that described in the general population.
- Detection and proper management of certain risk factors that can be modified by intracerebral haemorrhage can reduce the risk of developing one.
- The use of the HAS-BLED score in patients with chronic and complex management diseases in primary care allows to identify those with a high risk of intracerebral haemorrhage.

## Objectives

The main objectives of this doctoral thesis are:

- a) To study the epidemiology and risk factors of ICH in the population with chronic and complex management diseases (patients included in the CCP or GMA-4 categories), and
- b) To evaluate the usefulness of the HAS-BLED score for the identification of patients with a higher risk of ICH in this population group.

## Methodology

A retrospective, multicentre, community-based cohort study in the Terres de l'Ebre Health Region was conducted and designed in two phases. The first one included CCPs without a history of previous ICH, and the second one, subjects from the GMA-4 category, also without a history of previous ICH. They were studied during a 5-year follow-up, between the periods of 01/01/2013 to 12/31/2017 in the first study, and from 01/01/2015 to 12/31/2019 in the second. The main variable in both was the diagnosis of an episode of ICH during the study period. In addition to the usual sociodemographic data (age and sex), clinical and exploratory covariates, pathological history (including toxic habits, classic cardiovascular risk factors, cognitive impairment, record of falls and tendency or predisposition to bleeding) and drug consumption were collected. All the information was obtained in an automated and anonymized way, following current regulations. Statistical analysis included descriptive

tests and logistic regression methods to detect prognostic variables of ICH. The protocol of both studies was approved by the Ethics Committee of the University Institute for Research in Primary Care - IDIAP Jordi Gol.

### **Main results**

In the CCP population, the incidence density of ICH was 151/10,000 person-years (95% confidence interval [CI] from 127 to 174), with a higher density in men than in women (153/10,000 person-years [95% CI from 121 to 184] vs. 148/10,000 person-years [95% CI from 114 to 182], respectively). Among those patients included in the GMA-4 category, the global ICH incidence density was 85/10,000 person-years [95% CI 85 to 86], with a higher density in men (95/10,000 person-years [95% CI from 94 to 95], vs. 79/10,000 person-years [95% CI from 79 to 80] for women), as well as the high-complexity subgroup (129/10,000 person-years; 95% CI from 128 to 129), reaching its maximum values in those over 85 years old (138/10,000 person-years; 95% CI from 137 to 138).

From a gender perspective, phenotypic differences related to sex were also observed: While men had a higher prevalence of cardiovascular diseases, diabetes *mellitus*, chronic kidney disease, tobacco and alcohol consumption, and use of antiplatelet drugs; women presented older age, higher rates of hypercholesterolemia and falls, and a higher prescription of SSRIs.

The main risk factors associated with ICH in the CCP population were a HAS-BLED score  $\geq 3$  (OR 3.54; 95% CI from 1.88 to 6.68), and a history of hypercholesterolemia (OR 1.62; 95% CI from 1.11 to 2.35) and cardiovascular disease (OR 1.48; 95% CI from 1.05 to 2.09). On the other hand, among the GMA-4 patients, age  $\geq 80$  years (HR 1.77; 95% CI from 1.15 to 2.20), high complexity (HR 1.59; 95% CI from 1.15 to 2.20) and antiplatelet therapy (HR 1.48; 95% CI from 1.07 to 2.05).

Analysis of the HAS-BLED score showed that, in CCPs, a score  $\geq 3$  had a sensitivity of 93% to predict ICH, and a negative predictive value of 98%, achieving an AUC (area under the ROC curve) of 0.7 in the GMA-4 subjects.

### **Conclusions**

In the subgroup of PCCs, the incidence density of ICH is significantly higher than that observed in the general population. Using a bleeding risk score such as the HAS-BLED scale could improve the preventive approach for those at higher risk for ICH. The GMA-4 is

associated with a high risk of ICH, especially in patients of high complexity and with the use of antiplatelet agents. The risk of bleeding in these patients should be closely monitored.

## LLISTAT D'ACRÒNIMS I ABREVIATURES

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## Llistat d'acrònims i abreviatures

AAS	Àcid acetilsalicílic
ACG	De l'anglès <i>Adjusted Clinical Groups</i>
ACP	Atenció centrada en el pacient
AGAUR	Agència de gestió d'ajudes universitàries i d'investigació
AIC	Criteri d'informació d'Akaike
AINE	Antiinflamatoris no-esteroidals
ALT	Alanina aminotransferasa
ASSEHS	De l'anglès <i>Activation of Stratification Strategies and Results of the interventions on frail patients of Healthcare Services</i>
AST	Aspartat aminotransferasa
ATC	Classificació química anatòmica terapèutica
AVK	Antagonistes de la vitamina K
CKD-EPI	De l'anglès <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CIM-10	10a versió de la Classificació Internacional de Malalties
CRG	De l'anglès <i>Clinical Risk Groups System</i>
E-CAP	Història clínica electrònica en l'atenció primària
GMA	Grups de Morbiditat Ajustada
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HR	De l'anglès <i>hazard ratio</i> o relació de risc
IBP	Inhibidors de la bomba de protons
IC	Interval de confiança
ICH	De l'anglès <i>intracerebral haemorrhage</i>
IDIAP JGol	Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina
INR	De l'anglès <i>International Normalized Ratio</i>
IQR	Interval interquartil
ISRS	Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina
MACA	Malaltia crònica avançada
MIPSE	Mortalitat Innecessàriament Prematura i Sanitàriament Evitable
NACO	Nous anticoagulants orals

OMS	Organització Mundial de la Salut
OR	De l'anglès <i>odds ratio</i> o raó de probabilitats
PAS	Pressió arterial sistòlica
PCC	Pacient crònic complex
PIAISS	Pla Interdepartamental d'Atenció i Interacció Social i Sanitària
PPAC	Programa de Prevenció i Atenció a la Cronicitat
SIRE	Sistema de Prescripció Electrònica Integrada
Termcat	Centre de Terminologia de la Llengua Catalana

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

**ÍNDEX**

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## Índex general

	Pàg.
<b>RESUM</b>	9
<b>LLISTAT D'ACRÒNIMS I ABREVIATURES</b>	23
<b>ÍNDEX GENERAL</b>	27
<b>ÍNDEX DE FIGURES I TAULES</b>	31
● <b>Presentació</b>	33
<b>1 Antecedents i estat actual del coneixement</b>	37
1.1 Malaltia cerebrovascular i ictus	39
1.1.1 Malaltia cerebrovascular	39
1.1.2 Ictus	39
1.2 Hemorràgia intracerebral	42
1.2.1 Epidemiologia de l'ICH	42
1.2.2 Etiologia de l'ICH	42
1.2.3 Factors de risc d'ICH	43
1.2.4 Estratègies de prevenció i control dels factors de risc d'ICH	47
1.2.5 Escales de risc d'hemorràgia	49
1.3 Envel·liment i condicionants de malaltia	50
1.3.1 Envel·liment poblacional	50
1.3.2 Conceptes de salut relacionats amb l'envelliment demogràfic	50
1.3.3 Epidemiologia de la multimorbiditat	56
1.3.4 Mesura de la multimorbiditat	56
1.3.5 Conseqüències de la multimorbiditat	58
1.4 Models d'atenció a la cronicitat	62
1.4.1 Canvi del model d'atenció	62
1.4.2 Els models espanyol i català	65
1.4.3 Pacient crònic complex (PCC)	66
1.4.4 Pacient amb malaltia crònica avançada (MACA)	68
1.4.5 Grups de morbiditat ajustada (GMA)	68

<b>2</b>	<b>Justificació de la investigació</b>	75
<b>3</b>	<b>Hipòtesis i Objectius</b>	79
<b>4</b>	<b>Marc metodològic</b>	83
4.1	Disseny	85
4.2	Àmbit, població i període d'estudi	85
4.3	Variables	87
4.4	Recollida de dades i font d'informació	88
4.5	Anàlisi estadístic	89
4.6	Aspectes ètics i legals	90
<b>5</b>	<b>Resultats principals i publicacions derivades</b>	91
5.1	Article 1	93
5.2	Article 2	111
<b>6</b>	<b>Discussió</b>	135
6.1	Discussió dels resultats	138
6.1.1	La població d'estudi: pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex	138
6.1.2	Incidència d'hemorràgia intracerebral en PCCs	139
6.1.3	Incidència d'hemorràgia intracerebral en els pacients estratificats en el GMA-4	140
6.1.4	Factors de risc d'ICH en PCCs	141
6.1.5	Factors de risc d'ICH en els pacients estratificats en el GMA-4	141
6.1.6	Factors de risc d'ICH en PCCs i GMA-4 segons el sexe	142
6.1.7	Factors de risc d'ICH modificables en PCCs i GMA-4	143
6.1.8	Escales de risc d'hemorràgia en PCCs i GMA-4: l'escala HAS-BLED	146
6.2	Fortaleses i limitacions	148
6.3	Implicacions de la investigació i propostes per línies futures	150
6.4	Estratègies d'aplicació de les propostes	151
<b>7</b>	<b>Conclusions</b>	153
<b>8</b>	<b>Bibliografia</b>	157
<b>9</b>	<b>Annexes</b>	185

## Índex figures

<b>Figura 1</b>	Hemorràgies del sistema nerviós central	40
<b>Figura 2</b>	Projecció evolutiva i dinàmica de la piràmide poblacional de Catalunya per al període 2015-2050	51
<b>Figura 3</b>	Dimensions i àrees de major complexitat en l'atenció sanitària	55
<b>Figura 4</b>	Algoritme dels Grups de Morbiditat Ajustada. Agrupació dels grups de morbiditat i nivells de complexitat	70
<b>Figura 5</b>	Comparació dels indicadors d'utilització del sistema sanitari segons una adaptació de la piràmide de Kaiser estratificada en relació al grau o nivell de complexitat de la població de Catalunya (2015)	72
<b>Figura 6</b>	Relació de la població en situació de complexitat i la població del grup de Morbiditat Ajustada d'alt risc	73

## Índex taules

<b>Taula 1</b>	Factors de risc associats a l'hemorràgia intracerebral	44
<b>Taula 2</b>	Escales de risc d'hemorràgia	49
<b>Taula 3</b>	Conceptes de salut relacionats amb l'envelliment demogràfic	51
<b>Taula 4</b>	Problemes més habituals entre les persones amb multimorbiditat	58
<b>Taula 5</b>	Criteris per a la identificació del pacient crònic complex, agrupats per dominis de complexitat	67

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

**Presentació**

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

Durant els últims quatre anys he estat realitzant la meva formació com a especialista en Medicina Familiar i Comunitària a la Unitat Docent de Tortosa-Terres de l'Ebre, Catalunya, treballant a nivell d'Atenció Primària i estant en contacte de forma diària amb la població estudiada en aquesta tesi doctoral. Com a investigadora activa del grup de recerca EBRICUS ([www.ictusandstroke.com](http://www.ictusandstroke.com)), he estat implicada no només en l'assistència clínica i docent, sinó també en la recerca de la prevenció d'aquells factors associats a l'hemorràgia intracerebral en un context demogràfic d'envelliment, multimorbiditat i polifarmàcia, l'objectiu d'estudi principal d'aquesta tesi doctoral. El grup EBRICUS és un grup d'investigació acreditat per la Fundació Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAP JGol) i l'Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca (AGAUR).

Com a metges de família tenim unes responsabilitats entre les que destaquen l'atenció clínica efectiva, eficient, longitudinal, integrada i orientada no només a la salut de l'individu sinó també de la família i de la comunitat. Per tant, a més d'atendre a les persones durant la pràctica clínica diària, tenim un compromís amb la comunitat, identificant i actuant sobre els factors de risc que existeixen, de forma activa i continua. Vivim en un moment de canvis demogràfics, amb una població cada vegada més envellida, amb diverses patologies cròniques i que sovint tenen un maneig complex. Considero que com a metgessa de família és la meua responsabilitat investigar sobre aquelles incerteses del coneixement científic amb l'objectiu de donar la millor l'atenció i qualitat en un context de cronicitat i complexitat com l'actual.

Personalment opino que implicar-me en un projecte de recerca com la tesi doctoral ha significat un alt valor afegit pel meu desenvolupament professional i humà i per tant, a continuació us presento, amb il·lusió, el document de memòria de la meua tesi doctoral. Aquesta consisteix en un compendi d'articles publicats en revistes internacionals indexades, amb un bon factor d'impacte i rang quartílic. El primer article ha estat publicat a *BMC Geriatrics*, i el segon a *International Journal of Environmental Research and Public Health*. Està estructurada en 9 capítols i inclou un apartat d'annexes on s'aporta informació sobre les comunicacions presentades a congressos nacionals i internacionals, incloent un reconeixement com a millor comunicació oral.

La present tesi doctoral ha estat finançada per una beca obtinguda a través del conveni específic de col·laboració entre l'Institut Català de la Salut (Gerència Territorial de les Terres de l'Ebre) i la Universitat Rovira i Virgili, d'acord amb la Resolució EMC/581/ 2019 de 28 de febrer de 2019 i publicat al DOGC núm. 7829 de 13 de març de 2019 (DI-2019). Aquesta investigació no ha rebut cap subvenció específica d'agències de finançament del sector comercial o amb ànim de lucre.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## Antecedents i estat actual del coneixement

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

---

## 1.1 Malaltia cerebrovascular i ictus

### 1.1.1 Malaltia cerebrovascular

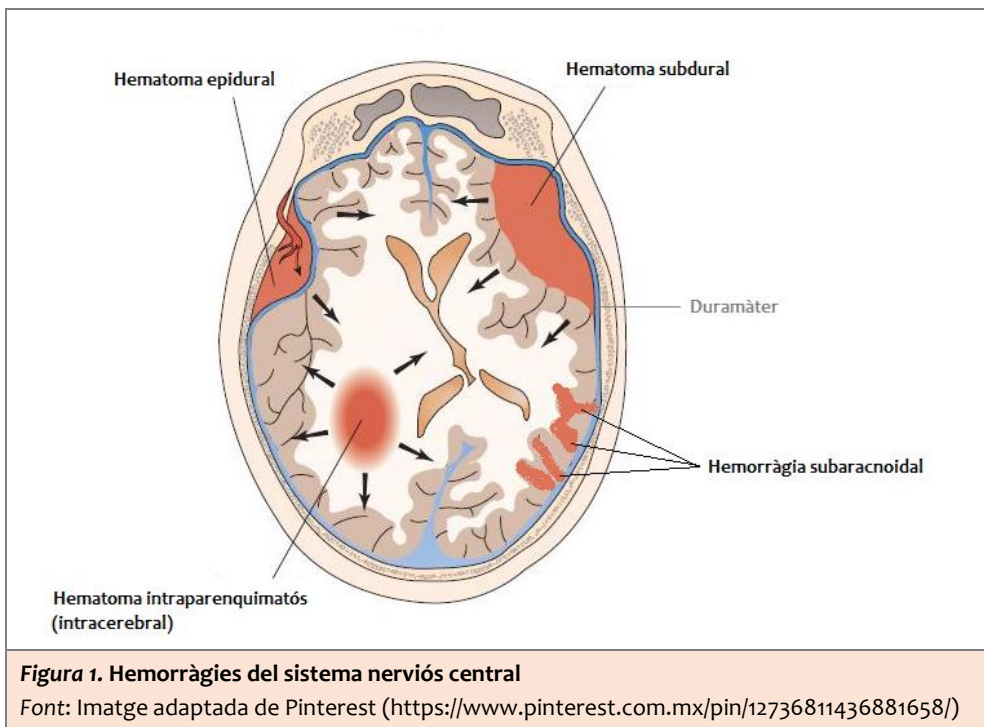
Les malalties cerebrovasculars componen un conjunt de trastorns de la vascularització cerebral que porten a una disminució del flux sanguini, amb la conseqüent afectació funcional. Són una de les principals causes de mortalitat a nivell mundial, sent les responsables directes d'aproximadament 5,5 milions de defuncions cada any [GBD 2019]. A Espanya, les malalties cerebrovasculars representen la primera causa de mortalitat en dones i la segona en homes, després de les malalties isquèmiques del cor [INE 2019]. Segons dades oficials, a Espanya, l'any 2019 es van produir 25.712 defuncions per malalties cerebrovasculars (11.086 en homes i 14.626 en dones); 13.978 d'elles en el grup de majors de 85 anys [MSCBS 2019]. Per altra banda, són també responsables de la pèrdua de la majoria dels anys de vida ajustats per discapacitat [GBD 2019], amb un impacte econòmic rellevant [KING 2020].

### 1.1.2 Ictus

Entre les malalties cerebrovasculars cal destacar l'ictus pel seu gran impacte sanitari i social [SEN 2017]. Definit clàssicament com un dèficit neurològic atribuït a una lesió focal aguda del sistema nerviós central com a conseqüència d'un procés patològic vascular [SACCO 2013]. La seva elevada incidència i prevalença suposen una gran càrrega des del punt de vista sanitari, a més del personal i familiar, pel seu impacte en la vida de les persones que el pateixen i en la dels seus cuidadors [SEN 2017].

#### *Classificació de l'ictus*

L'ictus es classifica en dos grans grups segons la naturalesa de la lesió produïda: isquèmic i hemorràgic. Per una banda, l'ictus isquèmic està ocasionat per l'alteració de l'aport circulatori a un territori encefàlic produint un dèficit neurològic durant més de 24 hores que, conseqüentment, indica la presència d'una necrosis tissular [PANEL 1997, DIEZ 1998]. Així doncs, ens referirem a ictus isquèmic davant la presentació de simptomatologia clínica i l'evidència d'infart a nivell del sistema nerviós central a les proves complementàries. Per altra banda, parlarem d'accident isquèmic transitori davant la presència d'isquèmia arterial focal amb símptomes transitoris (duració de menys de 24 hores), sense evidència d'infart a les proves complementàries [SACCO 2013].



Els subtipus hemorràgics s'originen per l'extravasació de sang dins la cavitat cranial com a conseqüència de la ruptura d'un vas sanguini per diversos mecanismes [FEIGIN 2009]. Els dos principals tipus d'ictus hemorràgics són l'hemorràgia intracerebral (ICH, de l'anglès *Intracerebral Haemorrhage*), a nivell del parènquima cerebral, i l'hemorràgia a l'espai subaracnoidal. Les hemorràgies del sistema nerviós central només s'haurien de classificar com a ictus quan són causades per un esdeveniment vascular i resulten en una lesió d'aquest. Per contra, les hemorràgies traumàtiques no s'haurien de caracteritzar com a ictus [SACCO 2013]. A la figura 1 s'il·lustren els principals tipus d'hemorràgies cerebrals.

### ***Epidemiologia de l'ictus***

Més de 12,2 milions de persones pateixen un ictus a nivell mundial cada any, amb una densitat d'incidència de 157,99 per 100.000 habitants/any (interval de confiança [IC] 95% de 142,71 a 175,63) [WSO 2022]. A Europa existeix una notable variació en la incidència d'ictus entre els diferents països i regions, amb unes taxes més altes a l'est i nord, i més baixes en països més occidentals i meridionals, com Espanya [HEUSCHMANN 2009, SEN 2017]. Segons les dades disponibles, la incidència anual d'ictus a Espanya és de 187,4 casos per 100.000 habitants

[DÍAZ 2012], el que suposa un total de 71.780 nous casos considerant la població espanyola de 18 anys o més a 1 de gener de 2018 (38.308.693 persones) [INE 2018]; i una raó d'incidència estandarditzada a la població europea de l'any 2006 de 176 per 100.000 habitants (IC 95% de 169 a 182) [DÍAZ 2012]. Segons dades de la *Encuesta Nacional de Salud de España* de 2017, s'estima que la prevalença d'ictus a Espanya és del 1,7%, que equival a 661.512 persones [INE 2017]. A Espanya els diferents subtipus d'ictus representen una incidència per 100.000 habitants de 29 (IC 95% de 26 a 32) en el cas de l'accident isquèmic transitori; de 118 (IC 95% de 112 a 123) en l'ictus isquèmic; de 23 (IC 95% de 21 a 26) en l'ICH; i de 4.2 (IC 95% de 3.1 a 5.2) en l'hemorràgia subaracnoidal [DÍAZ 2012]. A nivell mundial, l'ictus isquèmic constitueix el 65% del total d'ictus, l'ICH el 26% i l'hemorràgia subaracnoidal el 9% [KRISHNAMURTHI 2020].

### ***Mortalitat, discapacitat, qualitat de vida i costos de l'ictus***

L'ictus és la segona causa de mort global, la primera en dones i la tercera en homes, i és responsable de fins a 6,5 milions de morts cada any, amb una taxa de mortalitat de 84,69 per 100.000 habitants/any (IC 95% de 77,48 a 90,66) [WSO 2022]. A més, l'ictus és la primera causa de discapacitat greu i la segona causa de demència després de la malaltia d'Alzheimer a nivell mundial [RUIZ 2002]. S'estima que dels pacients que pateixen un ictus, aproximadament la tercera part mor en l'any següent, un altre terç queda permanentment incapacitat i el terç restant aconsegueix una recuperació considerable [RUIZ 2002]. Els supervivents d'ictus pateixen una àmplia diversitat de conseqüències de llarga duració, tals com problemes de mobilitat, visió, parla i memòria, canvis de personalitat i depressió [MCKEVITT 2011]. La combinació de morbiditat i mortalitat característiques d'aquesta malaltia, comporta un gran impacte tant pels pacients com per les seves famílies, i a nivell social. L'ictus és el trastorn neurològic amb major càrrega: cada any és responsable de la pèrdua de més de 143 milions d'anys de vida ajustats per discapacitat [WSO 2022]. Aquesta càrrega ha augmentat en els últims 30 anys i molt probablement seguirà augmentant com a conseqüència del creixement i l'envelliment de la població, amb el conseqüent augment de la demanda de recursos i serveis ja sobrecarregats per a aquest tipus de pacients [GBD 2019]. S'estima que l'ictus suposa a l'economia de la Unió Europea un cost de 60 bilions d'euros anuals, i les previsions indiquen que els costos de l'ictus augmentaran com a conseqüència de l'envelliment de la població i l'augment del nombre de persones que sobreviuen després d'un ictus [LUENGO 2020].

---

## 1.2 Hemorràgia intracerebral

### 1.2.1 Epidemiologia de l'ICH

L'ICH és la més freqüent entre els ictus hemorràgics, representant el 80% del total i afectant a més de 2 milions de persones a nivell mundial cada any [FEIGIN 2009]. Tot i ser menys prevalent que l'ictus isquèmic i l'accident isquèmic transitori, té un impacte significatiu sobre la salut pública donat que representa el subtipus d'ictus més letal, amb una taxa de mortalitat als 30-dies d'un 40% i un risc de mort augmentat a mesura que augmenta l'edat [VAN ASCH 2010, GONZALEZ 2013, KRISHNAMURTHI 2014].

Les dades sobre la incidència d'ICH publicades són controvertides, principalment com a conseqüència de la variabilitat entre països i ètnies [SEN 2017]. Tot i que en països desenvolupats sembla que la incidència ha disminuït, probablement en relació a una milloria del control dels factors de risc, en els països en desenvolupament la càrrega de l'ICH segueix en augment [HONG 2013, KRISHNAMURTHI 2014]. Combinant les dades disponibles sobre la incidència d'ICH durant el període 1980-2006, un meta-anàlisi va objectivar una estabilitat en les taxes, amb una densitat d'incidència de 2,46 per 10.000 persones-any (IC 95 % de 1,97 a 3,07), però amb resultats dispars que abastaven des de 0,18 a 12,96 per 10.000 persones-any entre els estudis inclosos [VAN ASCH 2010]. Estudis més recents han comunicat un increment de la incidència d'ICH entre els pacients majors de 75 anys, independentment del sexe, amb una densitat d'incidència de 24,2 per 10.000 persones-any (IC 95% de 19,5 a 27,9) [CARLSSON 2016]. Això suggereix que la incidència acumulada i la prevalença d'ICH probablement seguiran augmentant com a conseqüència de l'envelliment de la població, amb un increment futur del nombre total de pacients amb ICH [KRISHNAMURTHI 2014].

### 1.2.2 Etiologia de l'ICH

Les ICHs es poden classificar segons el mecanisme lesional en primàries o espontànies, i en secundàries. En les primeres, el diagnòstic s'estableix per exclusió quan no s'ha identificat una causa estructural, i estan relacionades majoritàriament amb la hipertensió arterial i/o l'angiopatia amiloide cerebral. Es suposa que, en pacients amb hipertensió arterial, la lipohialinosi i els canvis degeneratius de les parets de les arterioles penetrants donen lloc a aneurismes de Charcot-Bouchard als petits vasos arterials que vascularitzen les estructures cerebrals profundes [ZIAI 2018]. Pel que fa a l'angiopatia amiloide cerebral, es tracta d'una

malaltia degenerativa que sembla estar relacionada amb al·lels del gen de l'apolipoproteïna E i que augmenta la deposició d'amiloide a les parets dels vasos, especialment en població d'edat avançada [DYE 2014].

Pel que fa a les ICH secundàries, s'associen a una patologia estructural subjacent, com ara anomalies vasculares o teixit maligne. Les lesions vasculares inclouen malformacions, angiomes cavernosos, aneurismes cerebrals i fistules arteriovenoses, i sovint són la causa de l'ICH en població jove. També poden ser secundàries a una lesió tumoral primària o metastàtica o, fins i tot, a la conversió hemorràgica d'un infart isquèmic recent [AIYAGARI 2015]. A més, la diàtesi hemorràgica congènita o adquirida és un factor comú en l'ICH, cada cop més freqüent a causa de l'elevada prevalença del tractament anticoagulant i antiagregant [ELLIOTT 2010, AIYAGARI 2015].

### 1.2.3 Factors de risc d'ICH

El 90% del risc global d'ictus està relacionat únicament amb deu factors de risc vascular [DIENER 2020]. A partir dels estudis publicats es poden identificar certes tendències entre aquells que pateixen una ICH, elaborant hipòtesis sobre factors de risc, tant modificables com no modificables, entre els quals cal destacar: l'edat avançada, la hipertensió arterial, l'angiopatia amiloide cerebral i el tractament amb fàrmacs anticoagulants i antiagregants plaquetaris [O'DONNELL 2010, DIENER 2020].

Tot i així, cal destacar que l'ICH és una malaltia complexa amb múltiples factors de risc i etiologies subjacents. Una ICH no és causada per un sol factor de risc, sinó que és més probable que sigui el resultat d'una interacció complexa de múltiples factors de risc, tot i que un únic o pocs factors de risc poden tenir un paper més important que altres [IKRAM 2012].

A la taula 1 es poden consultar els factors de risc comunament associats a l'ICH, diferenciant entre si són modificables o no.

<b>Taula 1. Factors de risc associats a l'hemorràgia intracerebral</b>	
<b>Factors de risc no modificables</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Edat avançada</li><li>• Sexe masculí</li><li>• Ètnia asiàtica</li><li>• Genètica</li><li>• Angiopatia amiloide cerebral</li><li>• Malaltia renal crònica</li></ul>	<b>Factors de risc modificables</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tabaquisme actiu</li><li>• Consum d'alcohol de risc</li><li>• Hipertensió arterial</li><li>• Diabetis mellitus</li><li>• Nivells de LDL i/o TG baixos</li><li>• Drogues simpaticomimètiques</li><li>• Tractament amb fàrmacs anticoagulants</li><li>• Tractament amb fàrmacs antiagregants</li></ul>
LDL: <i>Low-density lipoprotein</i> ; TG: Triglicèrids. Font: Adaptat de An SJ et al. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. <i>J Stroke</i> . 2017;19(1):3-10. doi: 10.5853/jos.2016.00864.	

### **Factors de risc no modificables d'ICH**

#### • Edat

Entre els estudis és coherent la constatació que la incidència d'ICH augmenta fortament amb l'edat, en tant que les persones de 85 anys o més presenten un augment de gairebé deu vegades del risc anual d'ICH en comparació amb les persones de 45 a 54 anys [VAN ASCH 2010, IKRAM 2012].

#### • Sexe

Segons la bibliografia publicada, en algunes regions la incidència d'ICH és superior en homes que en dones [APPELROS 2020, VAN ASCH 2010, GIROUD 2017]. Actualment es disposa de poca informació sobre les diferències per sexe en l'ICH, però sembla que podria estar influenciada per les interaccions entre aquest i altres factors [GOKHALE 2015].

#### • Ètnia

La incidència d'ICH és gairebé el doble entre la població asiàtica que en altres ètnies [IKRAM 2012]. Mentre que la incidència per 10.000 persones-any en asiàtics és de 5,18, en blancs és de 2,42, en negres és de 2,29 i en hispànics és de 1,96 [VAN ASCH 2010].

#### • Genètica

Hi ha evidència d'una predisposició genètica a l'ICH, havent-se identificat diverses alteracions genètiques que podrien jugar algun paper en la seva aparició [IKRAM 2012]. Tot

i així, a dia d'avui només el gen APOE s'ha identificat com un factor de risc genètic robust per a l'angiopatia amiloide cerebral i, en gran part a través d'aquesta etiologia subjacent, es relaciona amb l'ICH. A part d'aquest, molts gens candidats s'hi han implicat, tot i que l'evidència en aquests altres és limitada [VISWANATHAN 2011].

- **Angiopatia amiloide cerebral**

Com ja s'ha comentat anteriorment, l'angiopatia amiloide cerebral és un factor de risc important entre la població d'edat avançada i és responsable de fins al 20% de les hemorràgies intracerebrals primàries o espontànies [CHARIDIMOU 2012].

- **Malaltia renal crònica**

Estudis publicats han observat una associació entre la malaltia renal crònica i l'ICH, tot implicant diversos mecanismes [BOS 2007]. Per una banda, la malaltia renal crònica podria ser un marcador de malaltia dels petits vasos cerebrovasculars, el principal mecanisme de la hipertensió arterial. D'altra banda, la disfunció plaquetària en aquests pacients també podria explicar l'augment del risc d'ICH [OVBIAGELE 2013].

### **Factors de risc modificables d'ICH**

- **Factors clàssics de risc cardiovascular: hipertensió arterial, hipercolesterolèmia i diabetis *mellitus***

La hipertensió arterial és el factor de risc modificable més important per a l'ICH, especialment en persones grans o amb hipertensió arterial no tractada o no controlada [O'DONNELL 2010, DIENER 2020]. Un mal control dels valors de la pressió arterial duplica el risc d'ICH i s'associa a major recurrència [BIFFI 2015]. Múltiples estudis han demostrat la relació gairebé lineal entre la baixada de la pressió arterial i la reducció del risc d'ICH, tant en primers episodis com en recurrents [CHALMERS 2003, BENAVENTE 2013].

Pel que fa a la relació entre la hipercolesterolèmia, l'ús d'estatines i el risc d'ICH, l'evidència disponible mostra resultats contradictoris, tant en prevenció primària com secundària [WANG 2013]. Mentre alguns estudis suggereixen que la reducció del colesterol total s'associa a un menor risc d'ictus isquèmic [HINDY 2018], en algunes sèries es relaciona amb un risc més gran d'ictus hemorràgic, tot suggerint un possible efecte protector de la hipercolesterolèmia contra el risc d'ICH [LEWINGTON 2008]. Aquestes troballes són coherents amb els efectes del tractament amb estatines o amb anticossos monoclonals

inhibidors de la proteïna convertasa subtilisina/kesina tipus 9 en la reducció del risc d'ictus isquèmic, però no de l'hemorràgic [DOEHNER 2020].

L'associació de la diabetis *mellitus* i l'ICH ha estat avaluada en diversos estudis pel seu interès creixent com a factor de risc, donat el potencial d'intervenció i implementació d'estratègies de prevenció [SARWAR 2010]. Tot i així, els resultats obtinguts són contradictoris i poc concloents en molts casos [BOULANGER 2016, SALIBA 2019].

- **Hàbits tòxics: alcohol i tabac**

La ingesta d'alcohol, ja sigui un consum agut moderat o intens, o un abús crònic, es considera un factor de risc per a l'ICH, com a conseqüència de la disfunció plaquetària, les alteracions de la coagulació i el dany endotelial que provoca [O'DONELL 2010, IKRAM 2012, COSTA 2018]. El tabaquisme actiu també augmenta el risc d'ICH [DUNCAN 2019]. Tot i que aquests són factors de risc reconeguts per a la ICH i, per tant, s'han d'evitar, no hi ha dades d'assaigs aleatoris que indiquin que la ingesta reduïda d'alcohol i/o deixar de fumar redueixin el risc d'ICH [DIENER 2020].

- **Fàrmacs anticoagulants i antiagregants**

L'ICH és la complicació més severa del tractament amb anticoagulants orals, essent els antagonistes de la vitamina K (AVK) els que s'han associat a un major risc [FANG 2007]. S'associen a un volum inicial d'hematoma més gran, a una freqüència més gran d'expansió de l'hematoma, a una major incidència de deteriorament neurològic en les primeres 24-48 hores, i a una major mortalitat [FLAHERTY 2007, CUCCHIARA 2008]. És per això que els nous anticoagulants orals (NACO) es recomanen sobre els AVK per a la prevenció de l'ictus en pacients amb fibril·lació auricular, ja que redueixen el risc d'ICH, d'ictus i de mortalitat, en comparació amb els AVK [RUFF 2014, HINDRICKS 2021].

Entre els antiagregants cal destacar l'àcid acetilsalicílic (AAS) per ser un dels fàrmacs més utilitzats a nivell mundial des de fa més de cent anys [COLLIER 1969]. Utilitzat inicialment pels seus efectes analgèsics, antipirètics i antiinflamatoris, i posteriorment com a antiagregant plaquetari, pel seu efecte inhibidor de la producció del tromboxà-A<sub>2</sub> eicosanoide, un potent promotor de l'agregació plaquetària [PATRONO 1980, VANE 2003]. Subjacent a aquesta propietat hi ha l'eficàcia de l'AAS en la prevenció d'esdeveniments cardiovasculars oclusius, incloent l'infart de miocardi, l'ictus i l'accident isquèmic transitori [BAIGENT 2009]. És per això que l'AAS a dosis baixes és un dels agents més utilitzats per a

la prevenció de malalties cardiovasculars. Tanmateix, l'ús d'AAS s'associa a diversos efectes adversos, entre ells el sagnat gastrointestinal i l'hemorràgia cerebral [GARCIA 2016]. Tot i que la seva eficàcia ha estat establerta en la prevenció secundària de malalties cardiovasculars, on els beneficis de l'AAS superen amb escreix el risc de sagnat, el seu paper com a estratègia de prevenció primària està en debat i el seu ús continua sent controvertit [HALVORSEN 2014]. En assaigs clínics de prevenció primària, amb participants amb un risc normalment inferior de malalties cardiovasculars que en els de prevenció secundària, el benefici net de l'AAS és menor que el de la prevenció secundària, amb beneficis potencials contrarestats per un augment del risc de sagnat clínicament significatiu [BAIGENT 2009, BOWMAN 2018, GAZIANO 2018, WHITLOCK 2016]. El paper incert de l'AAS en la prevenció primària d'esdeveniments cardiovasculars es reflecteix al contrastar les diverses guies de pràctica clínica, que recomanen l'avaluació individual de l'equilibri entre el risc d'esdeveniments cardiovasculars oclusius i el risc d'hemorràgies majors, prioritzant la prescripció de la dosi diària efectiva més baixa (és a dir, 75-100 mg) [GUIRGUIS 2016, PIEPOLI 2016], amb l'ús simultani d'inhibidors de la bomba de protons en aquells amb un risc elevat de sagnat gastrointestinal, evitant l'administració concurrent amb antiinflamatoris no-esteroidals (AINE) [VANDVIK 2012, MESCHIA 2014, CAPODANNO 2016].

#### 1.2.4 Estratègies de prevenció i control dels factors de risc d'ICH

L'ICH és la única forma d'ictus sense teràpia específica. Tot i que els circuits d'atenció per a l'ictus agut donen lloc a la identificació ràpida de l'ICH, la seva gestió aguda pot resultar difícil perquè no s'ha demostrat que cap tractament millori significativament el seu resultat. Els pacients solen ser derivats a cirurgia, però el rol de diverses tècniques quirúrgiques i el moment de la cirurgia segueixen sent controvertits [MCGURGAN 2020]. La manca de recomanacions definitives basades en l'evidència per guiar la cura dels pacients amb ICH provoca una heterogeneïtat significativa en la pràctica clínica actual [MCGURGAN 2020]. Això comporta que el seu maneig sigui en gran mesura de suport, amb estratègies dirigides a la limitació de lesions cerebrals posteriors i la prevenció de complicacions associades, que afegeixen efectes perjudicials addicionals a una malaltia ja letal i posen en perill els resultats clínics [BALAMI 2012]. Tot i així, cal destacar els avenços recents en el maneig de la coagulopatia, el control de la pressió arterial, l'edema cerebral i la prevenció de l'expansió de l'hematoma [ZIAI 2018].

Tot i que l'ICH representa una minoria d'ictus en comparació amb el subtipus isquèmic, és la forma més mortal d'ictus i s'associa a una major càrrega d'anys de vida ajustats a la discapacitat. L'elevada taxa de mortalitat d'aproximadament un 40% al mes de l'episodi, juntament al mal pronòstic a llarg termini la converteixen en un contribuent important a la morbiditat i mortalitat global [VAN ASCH 2010, KRISHNAMURTHI 2020]. Malgrat la caiguda de la taxa de mortalitat per ictus isquèmic en les últimes dècades, la millora de la mortalitat per ICH és limitada [JOLINK 2015, BEJOT 2017], i la majoria dels supervivents resulten amb una discapacitat severa [POON 2014, LI 2020]. Els predictors més sòlids i consistents de mortalitat precoç inclouen l'edat, la gravetat del deteriorament neurològic, el volum de l'hemorràgia i la teràpia antitrombòtica en el moment de l'esdeveniment [PINHO 2019]. L'avaluació del resultat a llarg termini és polifacètica i inclou no només la mortalitat i el resultat funcional, sinó també l'autoavaluació del pacient sobre la qualitat de vida relacionada amb la salut, l'aparició de deteriorament cognitiu, trastorns psiquiàtrics, convulsions, ICH recurrent i esdeveniments tromboembòlics posteriors [PINHO 2019]. S'han validat diverses escales pronòstiques que prediuen la mortalitat i el resultat funcional després de l'ICH i són útils en la pràctica clínica diària per al seguiment d'aquests pacients i per adaptar les cures a les seves necessitats [GONZALEZ 2020].

Així doncs, la càrrega de l'ICH continua augmentant a nivell mundial [SEN 2017]. Degut al creixement i l'envelliment de la població s'està produint un augment de la prevalença de l'ICH, pel que es preveu que els governs s'enfrontaran a una demanda creixent de tractament, rehabilitació i serveis de suport per aquest tipus de trastorns [KRISHNAMURTHI 2020]. Gairebé la meitat de les morts relacionades amb l'ictus són atribuïbles a una mala gestió dels factors de risc modificables i, per tant, es poden prevenir [AVAN 2021]. La classificació MIPSE (Mortalitat Innecessàriament Prematura i Sanitàriament Evitable) proposada per membres del Servei d'Informació i Estudis de la Direcció General de Recursos Sanitaris de Catalunya considera com a factors de risc associats a la incidència evitable d'ICH: el traumatisme associat a l'episodi d'hemorràgia, el consum d'alcohol de risc, la pressió arterial sistòlica de  $\geq 160$  mmHg i la diabetis *mellitus* [GISPERT 2006, DS 2013]. Davant l'envelliment de la població i l'aparició de nous factors de risc com l'ús més estès de medicaments anticoagulants i antiagregants, és imprescindible desenvolupar i implementar estratègies de prevenció primària i d'estratificació del risc més eficaces, especialment en persones grans [SEN 2017, LIOUTAS 2020].

### 1.2.5 Escales de risc d'hemorràgia

Al llarg dels últims anys s'han desenvolupat diverses puntuacions de risc d'hemorràgia per tal de donar suport en la presa de decisions per a la teràpia anticoagulant en els pacients amb fibril·lació auricular [LIP 2013]. Tot i que els factors de risc d'hemorràgia modificables s'han d'abordar en tots els pacients amb fibril·lació auricular, l'ús d'una puntuació de risc d'hemorràgia permet identificar aquells amb major risc de sagnat per tal de poder-los oferir un seguiment més estret [CHAO 2018]. A la taula 2 se n'esmenten algunes.

<b>Taula 2. Escales de risc d'hemorràgia</b>	
<b>HAS-BLED</b> [PISTERS 2010]	Hipertensió arterial, funció renal/hepàtica anormal, ictus, historial o predisposició hemorràgica, ràtio internacional normalitzat làbil, gent gran, drogues/alcohol.
<b>ATRIA</b> [FANG 2011]	Anèmia, insuficiència renal severa, edat igual o superior a 75 anys, hemorràgia prèvia, hipertensió arterial.
<b>HEMORR2HAGES</b> [GAGE 2006]	Malaltia hepàtica o renal, abús d'etanol, malignitat, edat avançada, recompte o funció plaquetària reduïda, re-sagnat, hipertensió arterial, anèmia, factors genètics, risc excessiu de caiguda i ictus.
<b>ORBIT</b> [O'BRIEN 2015]	Anèmia, edat superior a 74 anys, hemorràgia prèvia, filtrat glomerular <60 ml/min/1.73 m <sup>2</sup> i tractament antiagregant.
<b>ABC-Bleeding</b> [HIJAZI 2016]	Edat, història d'hemorràgia i tres biomarcadors (hemoglobina, cTn-hs i GDF-15 o cistatina C/CKD-EPI).
Font: Elaboració pròpia	

L'escala HAS-BLED es va desenvolupar en pacients amb fibril·lació auricular de la població *Euro Heart Survey* [PISTERS 2010], i s'ha validat en poblacions amb i sense tractament anticoagulant, així com en pacients amb i sense arrítmia [LIP 2011, LIP 2015]. Segons l'evidència actual, és la que presenta un millor valor predictiu d'hemorràgia, tant en comparació a d'altres escales [APOSTOLAKIS 2012, SENOO 2016, ESTEVE 2016, WANG 2017, LIP 2018], com a la revisió dels factors de risc de forma aïllada [CHAO 2018]. A més, el HAS-BLED és l'únic esquema que prediu ICH [APOSTOLAKIS 2012] i el que s'ha implementat en les directrius de fibril·lació auricular [HINDRICKS 2021].

---

## 1.3 Envel·liment i condicionants de malaltia

### 1.3.1 Envel·liment poblacional

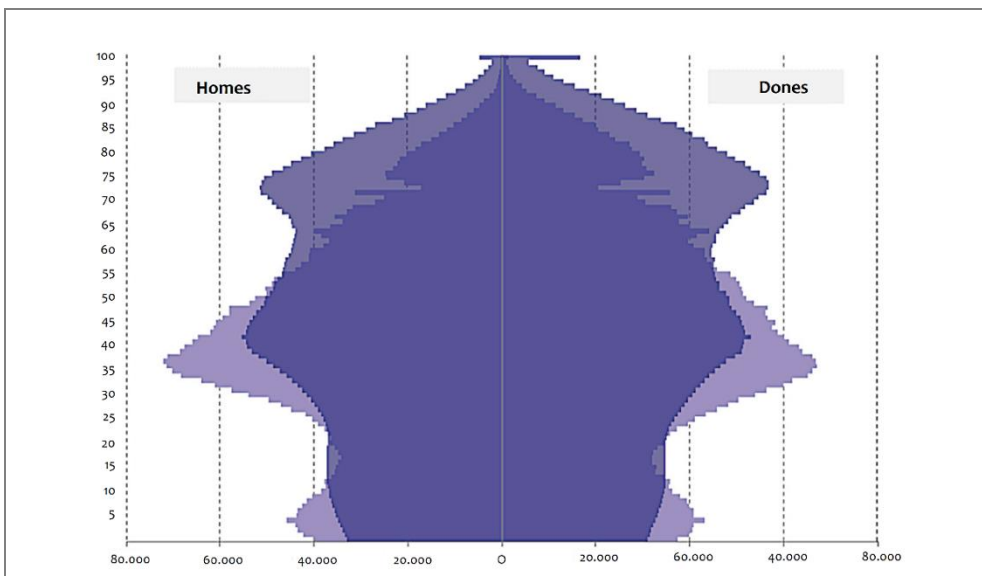
La població mundial està envellint, essent el grup d'edat de 65 anys o més el que presenta un creixement més ràpid. La causa immediata de l'envelliment de la població és la disminució de la natalitat, seguida d'una major longevitat. Les projeccions suggereixen que l'any 2050, un 16% de la població mundial tindrà més de 65 anys, un augment significatiu partint del 9% que representava aquest grup l'any 2019 [UN 2019]. Centrant-nos en les persones de 80 anys o més, es preveu que el seu nombre es tripliqui al 2050 [UN 2019].

Tot i que l'envelliment de la població es considera un fenomen global, està més avançat en aquelles regions a on el desenvolupament i la disminució de la natalitat es van produir abans [UN 2015]. Així doncs, a nivell d'Europa, s'estima que el 30% de les persones tindran 65 anys o més l'any 2070, en comparació amb el 20% actual. Des del 2019 fins al 2070, es preveu que la proporció de persones de 80 anys o més es dupliqui fins al 13% [EC 2020]. Els espanyols són els més llargs de la Unió Europea, amb una esperança de vida prevista de 85,8 anys al 2040 [FOREMAN 2018, EC 2019]. Així doncs, tant a Espanya com a Catalunya, les persones majors constitueixen un percentatge cada cop superior de la població i les previsions suggereixen que el percentatge de població de 65 anys i més que actualment es troba en el 19% del total de la població espanyola, aconseguirà un màxim del 31% abans del 2050 [INE 2020]. A Catalunya, totes les projeccions apunten que aquest envelliment poblacional serà cada vegada més notori (veure figura 2) [IDESCAT 2014].

### 1.3.2 Conceptes de salut relacionats amb l'envelliment demogràfic

L'envelliment de la població s'ha convertit ja a dia d'avui en un dels reptes crucials del segle XXI, amb implicacions per a gairebé tots els sectors de la societat, especialment pel que fa a l'atenció i suport de la població [UN 2015, EC 2020]. Paral·lel a aquest canvi demogràfic es produeixen nous condicionants de malaltia que afecten el pronòstic de patologies agudes com l'ICH. Entre elles destaquen les malalties cròniques, la multimorbiditat, la complexitat i la fragilitat que, tot i que predominen en poblacions envellides, poden afectar qualsevol etapa de la vida [DS 2012].

A la taula 3 es recullen alguns conceptes de salut relacionats amb l'envelliment demogràfic.



**Figura 2. Projecció evolutiva i dinàmica de la piràmide poblacional de Catalunya per al període 2015-2050**

Font: IDESCAT. Barcelona, 2014 (<https://www.idescat.cat/serveis/biblioteca/docs/cat/pp2013-2051pr.pdf>). Les dades de l'any 2015 s'indiquen en color blau de tonalitat clara i les de 2050 amb tonalitat més fosca.

### Taula 3. Conceptes de salut relacionats amb l'envelliment demogràfic

- **Malaltia crònica:** malaltia de llarga durada (3 mesos o més) i generalment de progressió lenta [TERMCAT 2022].
- **Comorbiditat:** presència de malalties addicionals en relació a una malaltia índex en un individu [VALDERAS 2009].
- **Multimorbiditat:** presència de múltiples malalties en un mateix individu [VALDERAS 2009].
- **Càrrega de morbiditat:** impacte global de les diferents malalties en un individu tenint en compte la seva gravetat [VALDERAS 2009].
- **Complexitat del pacient:** impacte global de les diferents malalties en un individu tenint en compte la seva gravetat i altres atributs relacionats amb la salut [VALDERAS 2009].
- **Fragilitat:** estat clínic en què hi ha un augment de la vulnerabilitat d'una persona a desenvolupar esdeveniments negatius relacionats amb la salut (incloent-hi discapacitat, hospitalitzacions, institucionalitzacions i mort) quan s'exposa a estressors endògens o exògens [MORLEY 2013, CESARI 2017].

Font: Elaboració pròpia

### **Malalties cròniques**

Paral·lelament al canvi demogràfic actual hi ha una proporció creixent d'individus amb malalties cròniques com a conseqüència de la millora dels tractaments de les condicions agudes i de l'augment de l'esperança de vida [WHO 2016]. A mesura que les persones es van fent grans, el pes dels processos aguts sobre la morbiditat i la mortalitat va disminuint, essent els processos crònics cada cop més freqüents [ACMEDSCI 2018]. Aquestes malalties són de llarga durada i generalment de progressió lenta, comporten una limitació en la qualitat de vida tant de les persones afectades com de les persones cuidadores, són causa de mortalitat prematura i ocasionen efectes econòmics importants a les famílies, les comunitats i la societat [MSSSI 2012].

Les malalties cròniques engloben una sèrie de problemes de salut comuns com la diabetis *mellitus*, les malalties cardíagues, la malaltia pulmonar obstructiva crònica, i els trastorns mentals i neurològics progressius. També inclou discapacitats i deficiències no definides com a malalties, com ara trastorns musculoesquelètics i malalties transmissibles, com el VIH/SIDA [WHO 2008].

Encara que la longevitat és un factor essencial en l'augment de la cronicitat, les persones grans no són les úniques afectades per malalties cròniques i, per tant, no seria correcte associar, sense la matisació necessària, persona gran amb malaltia crònica. Tot i així, a Espanya, segons l'Enquesta Europea de Salut de l'any 2020, el 49,3% d'homes i el 59,1% de dones de 15 anys i més tenen alguna malaltia o problema de salut crònic percebut, i aquests percentatges s'incrementen a mesura que augmenta l'edat, sent superiors a les dones per a tots els grups d'edat i arribant a valors de 89,4% en homes i 94,9% en dones en el grup de majors de 84 anys [INE 2020].

### **Comorbiditat i multimorbiditat**

Actualment, hi ha diversos termes utilitzats en el context de múltiples malalties concurrents [YARNALL 2017]. L'any 1970 es va definir el terme *comorbiditat* com « *qualsevol entitat clínica addicional que pugui ocórrer durant el curs clínic d'una malaltia índex en estudi* », entenent per malaltia « *el procés patològic definit amb un conjunt característic de signes i símptomes* » [FEINSTEIN 1970]. Més endavant, atès l'ús inconsistent i ambigu d'aquest concepte, es va proposar el terme *multimorbiditat* per aquelles situacions en què, a diferència del concepte de *comorbiditat*, no es considerava cap malaltia índex [VAN DEN AKKER 1996].

Malgrat la crida a una organització conceptual en aquell moment, i a esforços més recents en aquest sentit [VALDERAS 2009, LE RESTE 2013], l'ambigüitat encara persisteix a dia d'avui amb múltiples definicions que difereixen substancialment pel que fa al tipus de condicions incloses, el nombre de tall de condicions i si les condicions es compten simplement o es ponderen en relació amb resultats predefinitos [NICHOLSON 2019, HO 2021]. El fet de que no hi hagi un consens internacional sobre la millor manera de definir aquest concepte, ha donat lloc a un gran nombre de revisions que resumeixen les múltiples definicions de multimorbiditat utilitzades [ALMIRALL 2013, JOHNSTON 2019].

En un anàlisi recent es va informar que la definició general més utilitzada i que, per tant, sembla una opció raonable per definir la multimorbiditat seria la de « *múltiples malalties o afeccions cròniques o de llarga durada concomitants, incloses les malalties físiques i mentals, i cap d'elles considerada com a malaltia índex* » [ALMIRALL 2013], entenent que les condicions de llarga durada són aquelles que actualment no es poden curar però que es poden controlar amb medicaments o altres tractaments [YARNALL 2017].

Per altra banda, l'Acadèmia de Ciències Mèdiques, també proposa una definició de multimorbiditat, coherent amb l'adoptada per l'Organització Mundial de la Salut (OMS): "La coexistència de dues o més afeccions cròniques, cadascuna de les quals és: 1) una malaltia física no transmissible de llarga durada, com una malaltia cardiovascular o un càncer; 2) una condició de salut mental de llarga durada, com ara un trastorn de l'estat d'ànim o una demència; ó 3) una malaltia infecciosa de llarga durada, com el VIH o l'hepatitis C" [ACMEDSCI 2018, WHO 2016].

Cal esmentar que a part de l'heterogeneïtat pel que fa a la definició de multimorbiditat, a la literatura mèdica es poden trobar diversos termes que es refereixen de manera intuïtiva a la presència de múltiples malalties, però el significat o definició exacta, si es proporciona, varia d'un autor a un altre. Alguns d'aquests són: polimorbiditat, polipatologia, pluripatologia, multipatologia, multiafecció, etc. A més de la manca d'acord general en la definició dels termes, no és estrany veure'ls utilitzats sense cap definició, la qual cosa pot implicar que molts autors presumeixen que el significat del terme s'entén habitualment. Aquesta diversitat té un impacte negatiu en la pràctica clínica i la recerca [ALMIRALL 2013].

### **Complexitat**

Un altre concepte relacionat i sovint utilitzat de manera intercanviable amb la multimorbiditat és la complexitat [VALDERAS 2009]. Actualment, gairebé el 5 % de la població presenta necessitats complexes d'atenció [DS 2019]. La complexitat en salut és tan difícil d'abordar com d'acotar, i està condicionada per múltiples dimensions, algunes d'elles clíniques i d'altres relacionades amb les persones i el seu entorn [VALDERAS 2009]. Així doncs, podem distingir tres dimensions de complexitat: la complexitat clínica, la contextual i la del sistema assistencial [DS 2020]. La figura 3 il·lustra la interrelació d'aquestes tres dimensions i es detallen algunes de les seves característiques.

Segons el consens d'experts recollit al TERMCAT (Centre de Terminologia de la Llengua Catalana), el concepte de complexitat respon a la situació que reflecteix la dificultat de gestió de l'atenció d'una persona i la necessitat d'aplicar en el seu cas plans individuals específics, a causa de la presència o la concurrència de malalties, de la seva manera d'utilitzar els serveis o del seu entorn [TERMCAT 2010]. Tenint en compte aquesta realitat multidimensional de la complexitat, es fa evident que la resposta a les necessitats d'atenció a aquestes persones requereix aquest triple enfocament.

### **Fragilitat**

El concepte de fragilitat va aparèixer per primera vegada a la literatura de medicina geriàtrica als anys 50, tot i que el naixement de la fragilitat sol datar-se al 2001 [FRIED 2001]. Es defineix com l'estat clínic en què hi ha un augment de la vulnerabilitat d'una persona a desenvolupar esdeveniments negatius relacionats amb la salut (incloent-hi discapacitat, hospitalitzacions, institucionalitzacions i mort) quan s'exposa a estressors endògens o exògens a causa d'una situació dinàmica, no lineal i multidimensional d'esgotament de la reserva fisiològica [MORLEY 2013, CESARI 2017, VILLACAMPA 2017].

Aquest és un concepte que es solapa considerablement amb la multimorbiditat. Mentre que la majoria dels individus fràgils també són multimòrbids, no tots aquells multimòrbids presenten també fragilitat [VETRANO 2019].



**La complexitat clínica** fa referència a la interacció entre una multitud de factors relacionats amb la malaltia com, per exemple, el diagnòstic, la gravetat de l'afecció, la presència de símptomes de difícil control, la multimorbiditat i el grau de discapacitat que en pugui derivar. Pels professionals de la salut, aquests factors solen condicionar la complexitat clínica en relació amb dues circumstàncies que estan íntimament relacionades entre sí: la dificultat per al diagnòstic de precisió i la dificultat per a la presa de decisions.

**La complexitat contextual (social, psicosocial i familiar)** fa referència a les necessitats socials i el malestar psicosocial generats per la malaltia, que poden agreujar o dificultar la gestió de la complexitat sanitària, presents en una o més de les àrees següents:

- Àrea d'organització de la cura: cuidadors, suport material i econòmic.
- Àrea de la unitat familiar i/o entorn de suport.
- Àrea de la cohesió familiar i clima afectiu.
- Àrea de les condicions estructurals, seguretat, confortabilitat i privacitat.
- Àrea de la xarxa relacional.
- Àrea de l'entorn (comunitat i accés al domicili).

**La complexitat del sistema assistencial** ja que paradoxalment, i donades les múltiples respostes possibles al repte de la complexitat, el sistema assistencial mateix pot acabar convertint-se de fet en una font de complexitat, que no necessàriament es pot resoldre amb més dotació de serveis. Sovint, un increment de serveis i professionals pot acabar generant complexitat, atesa la creació de múltiples vies confuses, respostes no coordinades, duplicitats i llacunes en el contínuum assistencial. Aquesta complexitat no és factible que s'afronti a partir de models estàndards, i requereix solucions creatives, flexibilitat, versatilitat, capacitat d'innovació i una base comuna de coneixement compartit.

### **Figura 3. Dimensions i àrees de major complexitat en l'atenció sanitària**

Font: Adaptat de Kuipers P et al. Complexity and Health care: health practitioner workforce services, roles, skills and training, to respond to patients with complex needs. Research and Publication Initiative. Queensland Health, 2011. Disponible a: (<http://www.health.qld.gov.au/ahwac/docs/cet/complexcarefull1.pdf>)

### 1.3.3 Epidemiologia de la multimorbiditat

Per avaluar l'impacte de la multimorbiditat, cal mesurar-la. Tanmateix, a dia d'avui no hi ha acord sobre el significat del terme ni un consens internacional sobre la millor manera de mesurar-la [HO 2021]. La definició de la multimorbiditat s'ha mostrat difícil malgrat els intents d'estandarditzar-la [HAFEZPARAST 2021] i els constructes relacionats, com ara la multimorbiditat, la càrrega de la morbiditat i la complexitat del pacient, no estan ben conceptualitzats [VALDERAS 2009].

Part del problema a l'hora d'escollir una mesura es deu a la naturalesa abstracta del concepte i a la seva relació amb altres conceptes tal i com s'ha comentat anteriorment [DIEDERICHS 2011]. Així doncs, les diferents definicions i mesures operatives dificulten la comparació entre estudis, donant lloc a estimacions heterogènies de la seva prevalença, que poden oscil·lar de menys del 5% a més del 95% [FORTIN 2012, HARRISON 2014, LEFEVRE 2014, VIOLAN 2014, XU 2017]. Malgrat això, és àmpliament reconegut que als països d'ingressos alts, la multimorbiditat és la norma i no l'excepció, afectant a almenys 50 milions de persones només a la Unió Europea [ACMEDSCI 2018]. No obstant, és també cada cop més un problema als països d'ingressos baixos i mitjans, convertint-se en un repte de salut internacional [ACMEDSCI 2018].

Els estudis mostren que la multimorbiditat és més freqüent en les persones grans i la seva elevada prevalença es considera generalment com el resultat de l'envelliment de la població i la proporció creixent de pacients amb malalties cròniques coexistents [MARENGONI 2011]. Tot i així, és evident que no és un problema que només afecta als pacients d'edat avançada, ja que persones de totes les edats la poden desenvolupar [TAYLOR 2010].

### 1.3.4 Mesura de la multimorbiditat

Les eines per a la mesura de la multimorbiditat són útils per a la planificació de recursos, la selecció i prioritització de pacients, i l'ajust de factors en la investigació i l'avaluació comparativa [VELA 2021].

Existeixen diverses opcions per a la mesura de la multimorbiditat, que poden variar des del simple recompte de condicions cròniques, fins a tot un ventall d'índexs que combinen una sèrie de malalties amb mesures de gravetat, factors fisiològics o elements demogràfics, permetent així una quantificació més holística de la càrrega de malaltia [NICHOLSON 2019].

L'índex de Charlson, desenvolupat a finals dels anys 80 per mesurar el risc de mortalitat a l'any, va ser una de les primeres eines proposades per quantificar la multimorbiditat, i encara és àmpliament utilitzada en entorns sanitaris i de recerca [CHARLSON 1987]. Des d'aleshores, s'han proposat diverses eines per avaluar la multimorbiditat, havent-ne identificat fins a 35 en una revisió sistemàtica recent [STIRLAND 2021].

D'una banda es troben les mesures quantitatives basades en el recompte de malalties cròniques, com el *Quality and Outcome Framework* del Sistema Nacional de Salut del Regne Unit [SALISBURY 2011], la proposta de l'Institut de Karolinska per mesurar la multimorbiditat crònica en persones grans [CALDERON 2017], i el *Healthcare Cost and Utilization Project* de l'Agència dels Estats Units d'Amèrica [AHRQ 2016], entre d'altres. D'altra banda, disposem d'eines d'estratificació exhaustives que proposen la segmentació d'una població de pacients en categories específiques, cadascuna amb característiques, comportaments i necessitats definides, que permeten adaptar els serveis prestats a cada una d'elles [VUIK 2016, EC 2016]. D'aquesta manera, un grup de pacients aparentment heterogeni es pot entendre millor al segmentar-se en grups amb patrons similars de risc i de necessitats de salut [DUEÑAS 2016, CHONG 2020].

La importància de les eines d'estratificació resideix en la identificació de pacients complexos, fràgils i d'alt risc, per tal de mantenir aquests pacients en el radar dels Serveis de Salut, garantint-los una atenció integrada i una cobertura adequada de les intervencions de prevenció de riscos sanitaris [EC 2016]. L'any 1970 Sidney R. Garfield, cofundador de *Kaiser Permanente*, va descriure com el seu model d'atenció integrada distingia entre diversos tipus de pacients (*healthy, sick, worried well* i *early sick*) per adaptar els serveis mèdics i preventius a cada un dels grups [GARFIELD 1970]. Des de llavors, s'han desenvolupat múltiples mètodes per segmentar i entendre les poblacions, com ara el *Community Assessment Risk Screen* [SHELTON 2000], el *Johns Hopkins Adjusted Clinical Groups (ACG)* [HOPKINS 2014], o el *3M Clinical Risk Groups System (CRG)* [HUGHES 2004]. Per tal de facilitar les comparacions entre els diferents models d'estratificació de risc, s'ha dissenyat l'estàndard d'avaluació *Activation of Stratification Strategies and Results of the interventions on frail patients of Healthcare Services (ASSEHS)*, amb una plataforma de consulta on-line [ASSEHS 2017].

A part de les eines organitzatives mencionades, existeixen mesures alternatives per estratificar la població en funció del risc per a la salut [DUEÑAS 2016]. En aquest punt, cal

destacar el model català d'estratificació conegut com els Grups de Morbiditat Ajustada (vegeu apartat 1.4.5) [OURETA 2013, ARIAS 2020], l'únic que dona suport a les recomanacions d'innovació en la predicció de riscos per a la salut segons un estudi a on participaven cinc regions líders de la Unió Europea pel que fa a l'ampliació de l'atenció integrada [DUEÑAS 2016].

Tot i així, a dia d'avui, no s'ha establert cap *gold standard* per mesurar la multimorbiditat, i és evident que l'estandardització de la definició i valoració de la multimorbiditat és un pas immediat necessari [HO 2021]. A l'hora d'escollir un índex és important tenir en compte el seu propòsit original, els resultats pels quals es valida, les dades disponibles, i les aplicacions, incloses la clínica, la investigació i la predicció de costos. Tenint en compte les diferents metodologies de la investigació de la multimorbiditat, no seria apropiat suposar que un únic índex podria mesurar-la definitivament en tots els entorns [STIRLAND 2021].

### 1.3.5 Conseqüències de la multimorbiditat

La multimorbiditat s'associa amb pitjors resultats de salut, qualitat de vida, autopercepció de la salut, mobilitat i capacitat funcional, així com un increment del nombre d'hospitalitzacions, del malestar físic, la mortalitat, la complexitat de la gestió clínica i els costos sanitaris [CAUGHEY 2010, ROUGHEAD 2011, MARENGONI 2011].

#### **Taula 4. Problemes més habituals entre les persones amb multimorbiditat**

- Fragmentació i baixa coordinació de les cures, derivades del fet de ser ateses per diversos professionals, de diferents àmbits, sovint per a problemes clínics comuns.
- Situacions habituals de crisi fora d'hores.
- Polifarmàcia i risc de problemes relacionats amb els medicaments: major exposició a efectes adversos, situacions de no adherència, criteris de prescripció erronis o a divergències en la conciliació de pautes entre diferents professionals.
- Sobrecarrega terapèutica per l'aplicació concomitant de les diferents guies o recomanacions de bones pràctiques.
- Distrès psicoemocional per la freqüent comorbiditat mental a la base orgànica o per l'estrès fruit de l'afrontament de la persona al cúmul de problemes de salut.
- Condicions socials adverses.
- Handicaps funcionals, especialment en pacients geriàtrics.
- Pèrdua de qualitat de vida.
- Increment del consum de recursos, especialment relacionats amb serveis d'alt cost.

Font: Adaptat de Wallace E et al. Managing patients with multimorbidity in primary care. BMJ. 2015 Jan 20;350:h176. doi: 10.1136/bmj.h176.

Els problemes més habituals entre les persones amb multimorbiditat es poden trobar exposats a la taula 4.

- **Sobre la prescripció i l'ús inadequat dels tractaments farmacològics**

La multimorbiditat condiona un consum elevat de fàrmacs, habitualment conegut com a polifarmàcia, afavorint règims terapèutics complexos, tant pels professionals de la salut com pels pacients, que inevitablement porten a pitjors resultats de salut i econòmics [MASNOON 2017, EL DESOKY 2020].

Pel que fa a la definició de polifarmàcia, el criteri emprat amb més freqüència ha estat “*rebre 5 o més medicaments de forma concomitant*”, sent aquest el nombre de fàrmacs majoritàriament associat a determinades síndromes geriàtriques, variables funcionals i mortalitat [GNJIDIC 2012, BLANCO 2019]. Tot i així, no sembla raonable limitar-la a una definició exclusivament numèrica, ja que un règim terapèutic amb múltiples fàrmacs pot ser perfectament adequat en determinats pacients i malalties, mentre que en d'altres no. Per a alguns experts, la polifarmàcia ha de ser interpretada i matisada segons el context, l'edat, les comorbiditats i altres característiques dels pacients [KOULDAJIAN 2014]. Així s'incorporen els conceptes actuals de polifarmàcia inapropiada o problemàtica, i polifarmàcia apropiada. Assistim en aquest context a un debat entre la creença, per una banda, que es prescriuen massa medicaments i l'objectiu seria disminuir-ne el nombre i, per l'altra, que la quantitat de fàrmacs no és el problema sinó la prescripció incorrecta o sense una pauta apropiada [MCQUAID 2018].

La polifarmàcia i les medicacions potencialment inapropiades tenen conseqüències farmacològiques (interaccions i/o reaccions adverses) i clíniques, com l'alteració de funció cognitiva, la fragilitat, major nombre de caigudes, d'ingressos hospitalaris i mortalitat [WIMMER 2017, WASTEISSON 2018, GUTIERREZ 2019, MONTERO 2019]. Aquestes s'accentuen entre la població d'edat avançada, entre la qual el comportament dels fàrmacs pot ser molt diferent del previsible a l'adult més jove [MAHER 2014], a causa de la disminució de la funció renal i hepàtica, una menor massa corporal, i una audició, visió, cognició i mobilitat reduïdes [BUSHARDT 2008]. Conseqüentment, els medicaments en la gent gran presenten una durada superior de la seva activitat, un efecte gairebé sempre major (encara que de vegades pot ser menor), i un increment en la incidència d'efectes adversos. Tot i que el gradual increment del consum de fàrmacs pot ser preocupant, així com el subòptim grau d'adequació i ús de molts

tractaments crònics, l'evidència disponible sobre la farmacoteràpia i estratègies de deprescripció en la gent gran és molt limitada. Són escassos els assaigs clínics en aquest grup d'edat, i encara més en pacients fràgils, amb multimorbiditat o en situació de final de vida [MORIARTY 2015, ABOLHASSANI 2017, GUTIERREZ 2018, BLANCO 2019].

Així i tot, la recomanació general seria controlar les llistes de medicaments actius dels pacients per tal d'identificar i interrompre aquells que són innecessaris, reduint els riscos d'esdeveniments adversos [RANKIN 2018, BLANCO 2019]. En aquesta línia, la literatura proporciona cada vegada més eines que permeten identificar l'ús de medicaments potencialment inadequats, ajudant als professionals sanitaris a deprescriure [HALLI 2019]. Alguns exemples són els criteris de Beers [FICK 2019] i els STOPP (eina de cribatge de les receptes de la gent gran) – START (eina de cribatge per alertar del tractament adequat) [O'MAHONY 2015], un compendi d'estàndards que ajuden a la presa ràpida de decisions, tot i que no tenen en compte la complexitat del pacient en el procés de presa de decisions. Altres eines que tenen en compte la complexitat del pacient, com l'Índex d'Adequació de la Medicació [SAMSA 1994], es basen més en el judici del metge (en lloc de criteris establerts), però són menys pràctiques i requereixen un temps considerable. Tot i que no s'ha demostrat que cap estratègia sigui superior a una altra [HALLI 2019], els criteris STOPP/START són especialment interessants per la seva aplicabilitat en gent gran amb multimorbiditat, encara que calen més esforços per millorar-ne l'aplicabilitat clínica [O'MAHONY 2015].

#### • ***Sobre la discapacitat i qualitat de vida***

Les persones amb multimorbiditat, en comparació amb les que no en presenten, tenen major risc de deteriorament funcional, discapacitat, percepció de salut disminuïda, menys mobilitat i capacitat funcional, i un augment del malestar físic [MARENGONI 2011, YARNALL 2017]. En els últims anys s'ha demostrat àmpliament que la multimorbiditat té un impacte negatiu en la qualitat de vida, que es veu afectada pel nombre de condicions i la gravetat d'aquestes [TYACK 2018]. Per això, la consideració de la qualitat de vida del pacient i la creació d'objectius personalitzats hauria de ser una pràctica diària en la gestió, planificació i avaluació de l'atenció sanitària en el context de la multimorbiditat [MAKOVSKI 2019], que també afecta la qualitat de vida de les famílies i cuidadors dels pacients afectats [ACMEDSCI 2018].

- **Sobre la mortalitat**

Tal i com s'ha comentat anteriorment, la manca de consens sobre com definir i mesurar la multimorbiditat, dificulta l'estudi del seu impacte. No obstant això, s'afirma que les malalties cròniques són actualment la primera causa de mortalitat [WHO 2020]. Europa té la càrrega més elevada de malalties cròniques que són responsables del 86% de totes les morts, uns 4 milions cada any [EC 2012]. A nivell mundial, les malalties cardíaques, el càncer, les malalties respiratòries i la diabetis *mellitus* són les principals causes de mortalitat, sent les responsables del 63% del total de les morts [WHO 2021]. Tot i així, moltes malalties cròniques es podrien prevenir amb opcions de vida saludables, reduint considerablement la seva càrrega [EC 2012].

- **Sobre els costos econòmics**

Els pacients amb multimorbiditat, en relació als que no tenen afeccions cròniques, plantegen majors necessitats d'atenció, representant una part desproporcionadament alta de la càrrega de treball assistencial. Això es tradueix en pitjors resultats de salut, una gestió clínica més complexa i un augment dels costos sanitaris, amb un ús elevat dels serveis de salut, especialment a l'Atenció Primària [VALDERAS 2009, GLYNN 2011, VIOLAN 2014]. És àmpliament reconegut que entre el 70% i el 80% dels recursos sanitaris es destinen a malalties cròniques, fins a 50 vegades més que als pacients sense patologies cròniques [DUEÑAS 2016, WHO 2017]. A la Unió Europea, els costos representen uns 700.000 milions d'euros i s'espera que la despesa augmenti en els propers anys [EC 2012].

---

## 1.4 Models d'atenció a la cronicitat

### 1.4.1 Canvi del model d'atenció

Cada cop hi ha més consciència de que els serveis sanitaris no estan dissenyats per afrontar adequadament els reptes de la realitat canviant del patró epidemiològic, l'estat de salut de la població, i l'abordatge múltiple i coordinat de les comorbiditats [RIJKEN 2018]. Les persones amb condicions de salut de caràcter crònic són les que presenten més dificultats per accedir i circular a través del sistema sanitari, amb un notable desajust entre les seves necessitats i l'atenció que reben [VAN DER VLEGEN 2013].

L'organització de l'atenció sanitària resulta especialment inapropiada pels pacients amb multimorbiditat i necessitats d'atenció complexes. Són precisament aquests, generalment d'edat avançada i amb limitació funcional, els que generen més demanda d'atenció en els diferents àmbits assistencials i els que utilitzen més recursos sanitaris i socials [MSSSI 2012]. Durant els propers anys, aquest fet representarà un dels reptes més importants pels sistemes de salut, tant per a les organitzacions i les polítiques —que hauran de fer front al desafiament de la complexitat derivada de l'heterogeneïtat d'aquesta població, així com per la dificultat per donar resposta a les seves necessitats i els costos d'atenció que se'n puguin derivar— com també pels professionals, que hauran d'excel·lir en l'abordatge d'aquests pacients, respondre a la necessitat d'atenció més personalitzada i fer-se càrrec de la complexitat derivada de la dificultat per a la presa de decisions, sobre elles i amb elles [BERRY 2009].

L'organització actual dels serveis, centrats en la resolució de patologies agudes, afavoreix una atenció episòdica dels problemes de salut amb un enfocament curatiu, valorant poc els aspectes preventius, la perspectiva fragmentada de les cures i la responsabilitat dels propis pacients. El sistema sanitari no hauria d'oferir només un seguiment i unes discontinües als pacients amb malalties cròniques, lligats en general a les aguditzacions o descompensacions de les seves patologies. L'abordatge de la cronicitat requereix fomentar el treball en equips interdisciplinaris, formats pels diferents professionals dels serveis sanitaris i socials implicats en l'atenció a aquests pacients, que garanteixin la continuïtat compartida en les cures amb la màxima participació del pacient i del seu entorn. Tanmateix, és imprescindible potenciar el rol dels professionals de medicina i infermeria d'Atenció Primària com a referents dels pacients amb problemes de salut crònics, tant pel seguiment dels seus processos, com per a l'activació de recursos [WHO 2008, MSSSI 2012].

En el marc de la política europea de salut 2020, l'any 2012 s'aprovaren unes directrius amb l'objectiu de « donar suport a les accions del govern i la societat per millorar significativament la salut i el benestar de les persones, reduir les desigualtats en salut, reforçar la salut pública i assegurar que els sistemes de salut siguin centrats en les persones, universals, equitatius, sostenibles i d'alta qualitat » [WHO 2012]. Aquestes directrius orienten els sistemes de salut sobre la manera com han d'afrontar els principals reptes relacionats amb les malalties cròniques: la inversió en salut des d'una perspectiva àmplia —que inclogui tot el curs de vida—, l'empoderament dels ciutadans, la creació d'entorns generadors de salut i comunitats resilents, i la prioritització de la salut pública i de l'atenció centrada en la persona. Paral·lelament, l'OMS ha publicat recentment l'estratègia sobre envelliment i salut (*Global strategy and action plan on ageing and health*), on es fa un èmfasi especial en la necessitat de promoure un envelliment saludable de la població, així com la necessitat d'adaptar els sistemes de salut a les característiques de les persones grans i/o amb problemes de salut crònics [WHO 2016]. En aquest sentit, la mateixa OMS ha dissenyat una estratègia global de serveis integrats de salut centrats en les persones (*Global strategy on integrated people-centred health services 2016-2026*), que tenen com a elements clau potenciar les persones, evitar la fragmentació de serveis i potenciar la col·laboració entre proveïdors [WHO 2016]. Així doncs, en primer lloc, cal situar les persones i les comunitats —i no les malalties— al centre del sistema de salut, i empoderar-les perquè es facin càrrec de la salut pròpia (en lloc de ser destinataris passius de serveis); la prestació de serveis ha d'adoptar la perspectiva de les persones, les famílies i les comunitats, a qui es considera participants i beneficiaris, fet que requereix que les persones tinguin l'educació i el suport que necessitin per prendre decisions i participar en la seva pròpia cura. En segon lloc, cal un canvi de model en l'organització sanitària, que s'ha de redissenyar per passar d'un model centrat en les malalties a un model centrat en les necessitats i els resultats de salut que importen a les persones. En tercer lloc, cal garantir que les persones rebin un contínuum de serveis de promoció de la salut, prevenció de malalties, diagnòstic, tractament, gestió de la malaltia, rehabilitació i serveis de cures pal·liatives, en diferents nivells d'atenció del sistema sanitari, i segons les seves necessitats al llarg de tota la vida [DS 2020].

Hi ha un ampli consens internacional sobre el fet que l'atenció integral i centrada en la persona és el millor enfocament en aquest context [HAM 2013, BRIGGS 2018]. L'evidència actual avala que l'atenció integrada contribueix a millorar l'accés als serveis i a disminuir hospitalitzacions i readmissions innecessàries, millora l'adherència al tractament,

incrementa la satisfacció de les persones ateses, l'alfabetització i l'autocura, i que millora els resultats en salut i la satisfacció laboral dels professionals [BRIGGS 2001, McDONALD 2007, OVRETVEIT 2011, WHO 2014, WHO 2016]. També hi ha una evidència creixent de l'eficàcia dels serveis sanitaris integrats, especialment per a la gestió de persones amb problemes de salut crònics [WHO 2021].

### **Atenció centrada en el pacient**

L'any 2008 l'OMS va definir l'atenció centrada en el pacient (ACP) com « *l'atenció que s'aconsegueix quan es posa la persona en l'eix on interactuen la resta de dimensions relacionades amb la intervenció basada en l'evidència científica, l'organització del servei, l'equip, la interdisciplinarietat i l'ambient* » [WHO 2008]. Tot i que no hi ha una definició universal consensuada d'ACP, una de les més referenciades és la dels documents elaborats per la coalició *National Voices*, que la enuncia com « *puic planificar la meua cura amb les persones que treballen per entendre'm a mi i al meu cuidador o cuidadors, donant-me el control i facilitant-me els serveis per assolir els objectius que són importants per a mi* » [DS 2016]. Segons el Pla Interdepartamental d'Atenció i Interacció Social i Sanitària (PIAISS) de la Generalitat de Catalunya, l'ACP es defineix com « *l'atenció que posa la persona en el centre del sistema, amb l'objectiu de millorar la seva salut, qualitat de vida i benestar, respectant la seva dignitat i drets, així com les seves necessitats, preferències, valors i experiències i comptant amb la seva participació activa com un igual en la planificació, el desenvolupament i l'avaluació en el procés d'atenció* » [PIAISS 2016].

A grans trets, el model d'atenció integral centrat en la persona consisteix a acompanyar, atendre, protegir, interactuar, coordinar i oferir les millors cures i propostes d'atenció a fi de desenvolupar una intervenció professional de qualitat que contribueixi al benestar de les persones, i augmentar-ne la qualitat de vida i l'autocura, amb una participació proactiva de tots els actors implicats. Aquest canvi de paradigma afecta tant el disseny i la planificació dels serveis i programes per desenvolupar, com a la intervenció i la praxi dels professionals. Els models existents d'ACP busquen harmonitzar les organitzacions amb les preferències i els desitjos de les persones amb necessitats socials i sanitàries fent una aposta clara per una visió integrada de serveis que asseguri la qualitat assistencial [DS 2016].

### **Atenció integrada**

L'atenció integrada es caracteritza pel treball conjunt de les organitzacions assistencials i el personal, més enllà dels límits professionals i institucionals, per oferir una millor atenció, resultant en el desenvolupament conjunt de processos assistencials flexibles i continus [WHO 2017]. L'OMS defineix l'atenció integrada com « *qualsevol iniciativa que busqui millorar els resultats per a aquells amb malalties cròniques i/o complexes, superant els problemes de fragmentació mitjançant la vinculació o la coordinació de serveis de diferents proveïdors al llarg del continu assistencial* » [WHO 2014]. L'atenció integrada és una de les característiques clau de la majoria dels models existents d'atenció a la cronicitat, i se n'ha reconegut àmpliament el potencial i l'eficàcia per millorar la qualitat de l'atenció sanitària [BAXTER 2018].

A dia d'avui hi ha una gran quantitat de models d'atenció integrada implementats i avaluats. Van des de models individuals i específics de malaltia, fins als que abasten poblacions senceres. Els models d'atenció integrada individual inclouen la gestió de casos, la planificació assistencial individual, l'atenció domiciliària centrada en el pacient, i els pressupostos de salut personals. Els models específics de grups i de malalties inclouen el *Chronic Care Model* (CCM), programes de gestió de malalties i models d'atenció integrada per a gent gran i fràgil. Els models basats en la població inclouen els implementats per *Kaiser Permanente* [WHO 2016, RIJKEN 2018].

Per altra banda, les persones amb multimorbiditat presenten necessitats que varien molt pel que fa a l'atenció i suport. Moltes d'elles no experimenten més problemes de salut que les persones amb una malaltia crònica, mentre que altres tenen molts problemes i en diferents àmbits de la vida, que sovint poden requerir una atenció i un suport integrats més amplis, incloent la salut mental, l'atenció social o els serveis comunitaris. Com que les subpoblacions de persones amb multimorbiditat tenen diferents necessitats d'atenció i suport, és imprescindible que els enfocaments assistencials dirigits a aquests subgrups mostrin característiques diferents [HOPMAN 2016].

#### **1.4.2 Els models espanyol i català**

A Espanya, els diferents serveis autonòmics de salut fan referència a l'abordatge de la cronicitat en els seus plans estratègics i han implantat programes per a l'atenció de persones amb patologies cròniques. Des del Ministeri de Sanitat, es van elaborar unes recomanacions

que complementen i potencien les iniciatives que s'estan desenvolupant a les comunitats autònomes, conformant un marc general de cohesió amb objectius comuns a tot el Sistema Nacional de Salut pel que fa a l'abordatge de la prevenció de les malalties cròniques, garantint així que les persones amb problemes de salut crònics tinguin la mateixa atenció a tot el territori espanyol [MSSSI 2012, MSSSI 2016].

A Catalunya, el Departament de Salut de la Generalitat va crear el Programa de Prevenció i Atenció a la Cronicitat (PPAC), emmarcat en el Pla de Salut de Catalunya 2011-2015, que va convertir l'atenció a les malalties cròniques en una pedra angular del sistema sanitari i el principal motor per aconseguir una atenció integral [DS 2012, DS 2018]. Un dels objectius principals del programa residia en l'abordatge de la complexitat des d'una dimensió individual per tal d'adequar l'atenció a les necessitats de les persones amb malalties i condicions cròniques. Així doncs, es va establir la identificació com el punt de partida del reconeixement d'unes característiques específiques i singulars de les persones que, essent reconegudes proactivament pel seu professional de referència i de forma conjunta amb elles mateixes, permet començar a reflexionar sobre la forma idònia de respondre de manera individualitzada a les seves necessitats [DS 2018, DS 2020]. És en aquest context que s'introdueixen dos nous identificadors relacionats amb la complexitat que són àmpliament utilitzats en la pràctica assistencial de Catalunya: el pacient crònic complex (PCC) i la malaltia crònica avançada (MACA). La Generalitat de Catalunya ha publicat recentment una versió actualitzada del PPAC: Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA) [DS 2020]. Un document que té que com a objectiu ajudar a fer un pas més enllà en el model d'assistència a aquests pacients, on els professionals i les organitzacions han de proporcionar una atenció autènticament centrada en la persona. Tanmateix, introdueix eines innovadores en relació als models d'estratificació basats en agrupadors de morbiditat, coneguts com a Grups de Morbiditat Ajustada, i que es tractaran més endavant [MONTERDE 2016].

### 1.4.3 Pacient Crònic Complex (PCC)

La presència de necessitats complexes d'atenció són el nexa comú d'aquest grup de persones —que s'estima que representen aproximadament el 4% de la població— a les quals es proposa l'identificador de PCC [DS 2020].

Pel seu cribratge poblacional, no hi ha un instrument específic, sinó que la identificació es fonamenta en la presència de certs criteris en alguna de les tres dimensions de la complexitat, seleccionat en base al consens d'experts i els resultats d'estudis epidemiològics previs [PIAISS 2016]. Aquests criteris per a la identificació dels pacients PCC es recullen a la taula 5.

<b>Taula 5. Criteris per a la identificació del pacient crònic complex (PCC), agrupats per dominis de complexitat</b>	
Problemes relacionats amb la situació clínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Multimorbiditat.</b> Patologia crònica única greu o progressiva. Malalties minoritàries.</li> <li>• <b>Evolució dinàmica.</b></li> <li>• Aparició de <b>síndromes geriàtriques</b> amb criteris de gravetat/progressió (polifarmàcia, determinant cognitiu, fragilitat...).</li> <li>• <b>Síntomes</b> persistents intensos i refractaris.</li> <li>• <b>Alta utilització de serveis</b> o consum de recursos. Alta probabilitat de patir descompensacions.</li> <li>• Classificació dins del <b>grup de 5% de més risc segons el grup de morbiditat agrupada.</b></li> </ul>
Criteris de l'àmbit social/contextual	<p><b>Situació social de risc o disfuncional</b> per atendre les necessitats en una o més de les àrees següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Organització de la cura</li> <li>• Unitat familiar i/o entorn cuidador</li> <li>• Cohesió familiar i clima afectiu</li> <li>• Condicions estructurals, seguretat, confort o privacitat</li> <li>• Xarxa relacional i d'entorn</li> </ul>
Relacionats amb professionals i el sistema assistencial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Benefici de gestió multidisciplinària.</b> Necessitat d'accés a diferents disposi us.</li> <li>• <b>Incertesa en les decisions i els dubtes de gestió.</b> Discrepàncies entre diferents professionals o equips en la seva gestió clínica.</li> <li>• <b>Benefici d'estratègies d'atenció integrada.</b></li> </ul>
<p>Font: Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). Direcció General de Planificació en Salut. Departament de Salut. Generalitat de CatSalut. Barcelona (2020). Disponible a: <a href="http://hdl.handle.net/11351/7007">http://hdl.handle.net/11351/7007</a> (accés 19/03/2022)</p>	

No hi ha cap pauta inequívoca sobre quants, quins o quina combinació de criteris cal complir per ser considerat un pacient com a PCC. Cal presentar prou criteris perquè el professional

referent consideri que la gestió del cas és especialment difícil i, per tant, validi i identifiqui, d'acord amb la persona, que és un PCC. De la mateixa manera, una persona que no tingui cap d'aquests criteris és realment difícil que pugui presentar necessitats complexes d'atenció [DS 2020].

#### 1.4.4 Pacient amb Malaltia Crònica Avançada (MACA)

Les persones MACA suposen aproximadament l'1% de la població i són aquelles que presenten una o més malalties o condicions de salut cròniques avançades, progressives i irreversibles, amb un pronòstic de vida inferior a 24 mesos. Els pacients MACA tenen en comú la presència —en diferents intensitats— de necessitats pal·liatives, amb un pronòstic de vida limitat i/o de situació de proximitat al final de la vida, entès aquest com l'última fase del cicle vital, que pot oscil·lar des de pocs dies fins a molts mesos o algun any [DS 2020].

Per a la seva identificació precoç es recomana que s'utilitzi l'instrument NECPAL [PPAC 2018]. Aquest instrument es basa en la resposta a la pregunta sorpresa «*El sorprendria que aquesta persona morís durant els pròxims 12 mesos?*», considerant la resposta negativa («*no em sorprendria*») associada a la detecció de criteris d'elecció, demanda o necessitats pal·liatives i/o criteris de gravetat i progressió, tant de malaltia com globals (funcionals, nutricionals, síndromes geriàtriques, etc.), d'ús de recursos i comorbiditat. Les persones detectades per aquest instrument s'anomenen NECPAL positius i per definició seran pacients amb la condició de MACA. Una vegada feta la identificació, la persona s'ha de registrar com a tal als sistemes d'informació sanitària. La identificació d'una persona amb MACA és equivalent a la codificació internacional d'atenció pal·liativa (V66.7 a CIM9MC, Z51.5 a CIM10MC o A99.01) [MURRAY 2017].

#### 1.4.5 Grups de Morbiditat Ajustada (GMA)

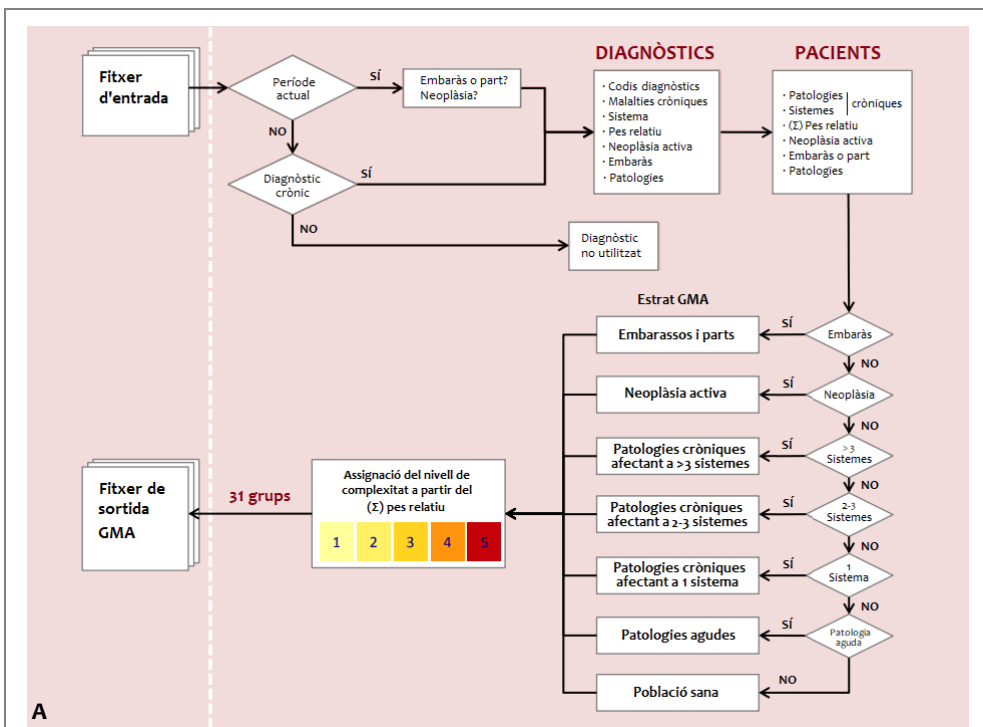
La implementació de registres electrònics centralitzats i bases de dades administratives pel control de la facturació, ha obert camí a estratègies de *big data* que permeten desenvolupar eines basades en la població per mesurar la multimorbiditat. En aquest context, a Catalunya, l'estratificació del risc s'ha utilitzat com a palanca de transformació sanitària cap a una atenció més integral [DS 2020]. Inicialment es van utilitzar els grups de risc clínic (CRG) de l'empresa 3M [HUGHES 2004], amb l'objectiu d'identificar persones que podrien estar en risc d'hospitalització o mort. Més recentment s'ha incorporat una nova eina d'agrupació de la

població i l'estratificació del risc desenvolupada amb dades del sistema sanitari espanyol: els Grups de Morbiditat Ajustada (GMA) [MONTERDE 2016].

El sistema GMA es basa en la presència de malalties cròniques, tot i que també considera diagnòstics aguts recents. Igual que els sistemes ACG i CRG, és una eina de *case-mix* que permet agrupar la població segons la seva càrrega de comorbiditat i tenir-la en compte a l'hora d'avaluar els resultats de l'atenció [DUEÑAS 2016]. No obstant això, la GMA proporciona resultats addicionals a nivell individual, com ara el nombre de malalties cròniques, el nombre de sistemes d'òrgans afectats per una malaltia crònica, un resum clínic i l'índex de multimorbiditat. Per tant, es pot considerar una mesura ponderada de tots els problemes de salut, que permet l'estratificació quantitativa del risc per a la salut a nivell poblacional.

La classificació GMA agrupa la població en sis estrats de morbiditat (GM, pel acrònim castellà *Grupos de Morbilidad*) a partir de codis diagnòstics: (0) Població sana (GM = '00'); (1) Patologia aguda (GM = '10'); (2) Embaràs i/o part (GM = '20'); (3) Malaltia crònica en un sistema (GM = '31'); (4) Malaltia crònica en dos o tres sistemes (GM = '32'); (5) Malaltia crònica en quatre o més sistemes (GM = '33'); i (6) Càncer durant el període d'estudi (GM = '40'). Per cadascun d'aquests sis estrats de morbiditat (excloent el grup de població sana), s'identifiquen quatre punts de tall, segons els percentils 40, 70, 85 i 95, que permeten assignar cinc nivells de complexitat tenint en compte el risc d'ingrés hospitalari, mortalitat, visites a l'Atenció Primària, i despeses de farmàcia (per a cada codi diagnòstic).

En conseqüència, la població queda repartida en 31 categories mútuament excloents, cadascuna d'elles amb un codi GMA format per tres dígits, com a resultat de combinar el grup de morbiditat 'GM' i el nivell de complexitat 'C' (1 a 5): GMA = ' GM' + "C". Aquest procés requereix els diagnòstics codificats de la morbiditat dels usuaris, la data del diagnòstic i, com a font principal d'informació, les dades recollides a la història clínica electrònica d'atenció primària. Els diagnòstics aguts només es tenen en compte si s'han fet durant el període d'estudi (normalment un any), mentre que els diagnòstics crònics es tenen en compte independentment de la data. Les figures 4a i 4b il·lustren aquesta distribució i categorització.



**B**

Multi - morbiditat	Grup de morbiditat	Nivell de complexitat				
		1	2	3	4	5
Multi - morbiditat	Malalts amb neoplàsies durant el període	1	2	3	4	5
	Malalts amb patologia crònica en ≥ 4 sistemes	1	2	3	4	5
	Malalts amb patologia crònica en 2-3 sistemes	1	2	3	4	5
	Malalts amb patologia crònica en 1 sistema	1	2	3	4	5
	Malalts amb patologia aguda	1	2	3	4	5
	Embaràs i part	1	2	3	4	5
	Població sana	1				

**└ Càrrega de morbiditat ┘**

**Figura 4. (A) Algoritme dels Grups de Morbiditat Ajustada (GMA) - (B) Agrupació dels grups de morbiditat i nivells de complexitat**  
 Font: Adaptat de Monteverde D, Vela E, Cieres M. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014

L'eina GMA s'ha validat en una població externa mitjançant l'ACG i el CRG com a referència, i ha mostrat un millor rendiment clínic que altres mesures quantitatives de multimorbiditat (CRG, Índex de Charlson, Karolinska, etc) a l'hora d'explicar resultats rellevants com la mort per totes les causes, l'hospitalització total i la no programada, les visites als centres d'Atenció Primària i d'urgències, l'ús de medicaments, l'ingrés a un centre sociosanitari, i la utilització dels recursos [MONTERDE 2019, ARIAS 2020, CLERIES 2020, VELA 2021].

Després de ser provat i desplegat arreu de Catalunya, el sistema s'ha ampliat a altres regions d'Espanya i està sent utilitzat pel Ministeri de Sanitat com a part de la seva estratègia d'atenció a la cronicitat [ASSEHS 2016, MSCBS 2016]. El GMA s'ha implementat en 13 de les 17 regions espanyoles, el que significa que més del 80% de la població espanyola (uns 38 milions de persones) està actualment estratificada amb GMA [MSCBS 2016].

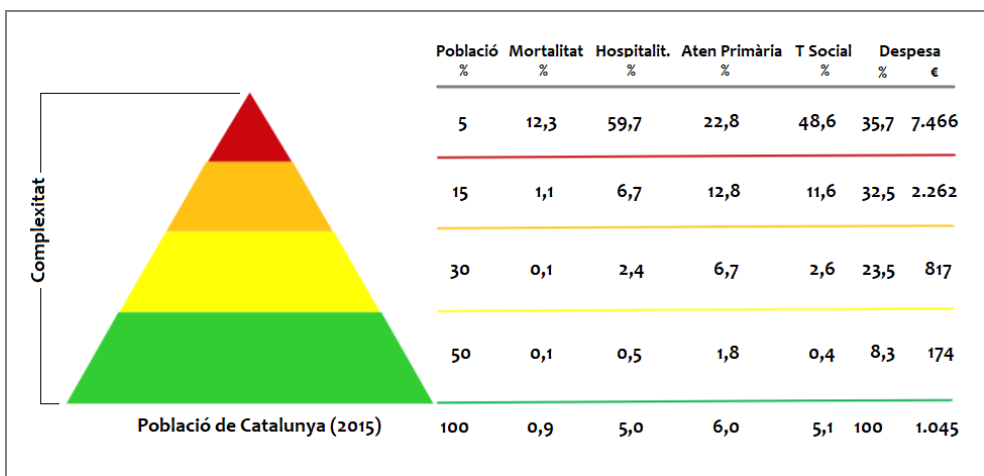
L'estratificació de pacients crònics en diferents nivells de risc té entre els seus objectius la identificació de subpoblacions d'alt interès pel que fa a l'alta mortalitat, hospitalització, freqüentació als centres d'Atenció Primària i consum de farmàcia. És evident que la utilització aïllada de l'estratificació té limitacions pel gran nombre de variables —algunes de les quals no disposem actualment als sistemes d'informació, com per exemple les referents a dades socials— que es relacionen amb una situació de complexitat. Tot i així, poden ser de gran ajuda com a element de suport en el procés d'identificació dels grups amb altes necessitats d'atenció i, de cost, atesa la seva fiabilitat en relació amb la complexitat clínica. Sempre i quan es parteixi de la premissa que és el metge de família responsable del pacient qui, en funció del nivell de risc assignat per l'agrupador i, amb coneixement del pacient i del seu context, determina el nivell d'intervenció i, per tant, el pla assistencial a implementar per oferir una atenció més personalitzada [GONZALEZ 2017].

En resum, els GMA permeten [MONTERDE 2016, MSCBS 2016]:

- Classificar la població en grups únics de morbiditat (població sana, embaràs i part, malaltia aguda, malaltia crònica en 1, 2-3 o 4 sistemes, o persones amb neoplàsia activa), que per la seva banda es divideixen en cinc nivells de gravetat.
- Estratificar la població, assignant un valor únic de complexitat a cada individu. Aquest valor reflecteix les necessitats assistencials que poden tenir les persones, en funció dels problemes de salut que pateixen.

- Identificar persones que pateixen determinats problemes de salut rellevants (per exemple, diabetis *mellitus*, neoplàsies, hipertensió arterial, artritis o depressió), cosa que facilita el seguiment de persones amb major complexitat assistencial.

El grup de morbiditat ajustada de major risc és el 4. El GMA-4 engloba el 5% de població de més risc, amb les majors taxes de mortalitat, hospitalització, visites a l'Atenció Primària, necessitats socials i despesa, tal i com s'il·lustra a la figura 5.



**Figura 5. Comparació dels indicadors d'utilització del sistema sanitari segons una adaptació de la piràmide de Kaiser estratificada en relació al grau o nivell de complexitat de la població de Catalunya (2015)**

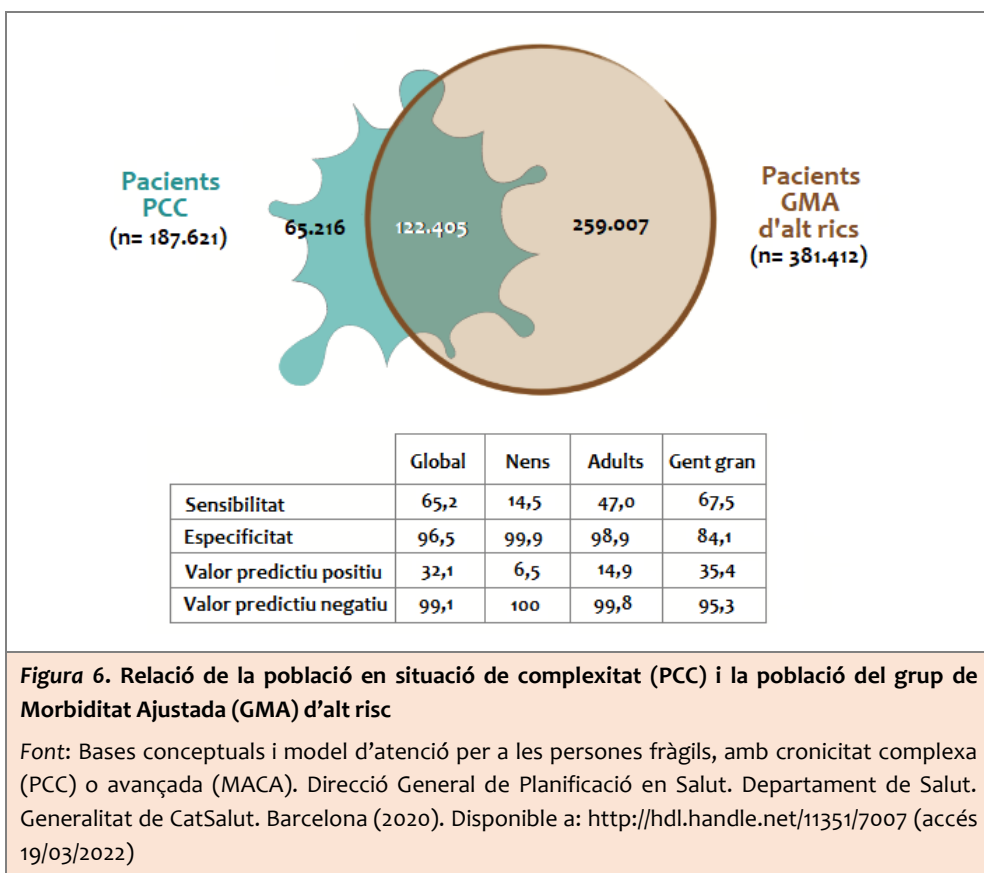
Font: Institut Català de la Salut. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya (disponible a: [http://ics.gencat.cat/es/detall/noticia/cc\\_gma.html](http://ics.gencat.cat/es/detall/noticia/cc_gma.html))

Seguint el procés de codificació mencionat anteriorment, en què el codi GMA està format per tres dígits que combinen el grup de morbiditat 'GM' i el nivell de complexitat 'C' (1 a 5): GMA = 'GM' + 'C', el grup de morbiditat ajustada 4 o d'alt risc està compost per les següents combinacions:

- Grup de morbiditat 'GM' 32 (malaltia crònica en 2 o 3 sistemes) + nivell de complexitat 'C' 5.
- Grup de morbiditat 'GM' 33 (malaltia crònica en 4 o més sistemes) + nivell de complexitat 'C' 2, 3, 4 o 5.

El codi GMA-4 constitueix un dels criteris per a la identificació dels PCC segons el consens d'experts, ja que s'ha observat una alta correlació entre els pacients amb GMA-4 i la seva

identificació com a PCC: quasi dos terços de les persones identificades com a PCC estarien en el grup de GMA de més risc [DS 2020]. A la figura 6 es mostra la relació entre ambdós criteris i l'anàlisi de sensibilitat/especificat del codi GMA-4 pel diagnòstic de PCC.



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## Justificació de la investigació

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

L'envelliment demogràfic ha esdevingut un fet generalitzat de forma gairebé universal, amb conseqüències i repercussions importants en pràcticament tots els àmbits. En el sanitari, ens trobem davant una epidèmia de patologies cròniques i necessitats de salut complexes, que afecta especialment a la població d'edat avançada. Els espanyols són els més longeves de la Unió Europea, a on les persones de 65 anys o més constitueixen un percentatge cada cop més elevat de la població [FOREMAN 2018, EUROSTAT 2021]. Aquest canvi demogràfic s'accentua en zones rurals com les Terres de l'Ebre, caracteritzada pel seu envelliment amb un 22,7% de majors de 65 anys, i amb un índex d'envelliment de 162,7, significativament superior al de Catalunya (127,1) i Espanya (118,4) [IDESCAT 2021].

Com a conseqüència d'aquests canvis demogràfics s'està produint un augment de la prevalença de l'ICH, pel que es preveu que els governs s'enfrontaran a una demanda creixent de tractament, rehabilitació i serveis de suport per aquest grup de pacients [SEN 2017; KRISHNAMURTHI 2020]. Des del punt de vista epidemiològic, és indiscutible l'interès de l'estudi de la seva incidència i factors de risc en la població amb patologies d'evolució crònica i/o maneig complex, per tal de facilitar l'elaboració d'estratègies de prevenció, i així disminuir-ne la càrrega. L'estructura poblacional de les Terres de l'Ebre és altament interessant per tal d'aprofundir en aquests aspectes. Aquest territori ja ha estat motiu d'estudi del nostre grup d'investigació EBRICUS, un dels referents pel que fa a la recerca epidemiològica de l'ictus, els factors de risc associats i l'ICH.

Una part important de l'elevada morbimortalitat de l'ICH és atribuïble a un control insuficient dels factors de risc modificables i, per tant, és potencialment evitable [AVAN 2021]. Així doncs, davant l'envelliment de la població i l'aparició de nous factors de risc, com són l'ús estès de medicaments anticoagulants i antiagregants, pot ser de gran interès la implementació d'estratègies d'estratificació del risc que facilitin la identificació d'aquells subgrups amb major risc d'ICH, als quals s'haurien de dirigir els majors esforços de prevenció primària.

Les hipòtesis proposades en aquesta tesi doctoral sorgeixen dels resultats publicats pel grup de recerca EBRICUS en relació a la identificació de la població de PCCs com un grup amb una alta incidència d'ICH i de variables pronòstiques de mortalitat [GONZÁLEZ 2016, GONZÁLEZ 2020]. Els pacients amb malalties cròniques i de maneig complex presenten més comorbiditats, polifarmàcia i major ús dels serveis sanitaris i socials. També tenen un major

risc de complicacions i pèrdua de capacitat funcional, qualitat de vida i/o mort prematura. La presència d'aquests factors no només és important pel seu impacte sobre la salut i qualitat de vida, sinó també perquè s'han associat amb un augment del risc d'ICH i, per tant, empitjoren el seu impacte. L'atenció d'aquests pacients és un àmbit molt desafiant a causa de les noves i majors necessitats que presenten, però a la vegada ofereix una oportunitat per explorar modalitats d'avaluació clínica del risc i polítiques de prevenció, incloent la identificació de grups vulnerables, especialment en el context integral, longitudinal i de continuïtat de l'Atenció Primària.

## Hipòtesis i Objectius

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

---

## Hipòtesis

- La incidència d'hemorràgia intracerebral en pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex atesos en l'Atenció Primària és major que la descrita en la població general.
- La prevalença de factors de risc per l'hemorràgia intracerebral en pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex atesos en l'Atenció Primària difereix de la descrita en la població general.
- La detecció i correcte maneig de certs factors de risc modificables per l'hemorràgia intracerebral pot disminuir el risc de patir-ne una.
- L'ús de la escala HAS-BLED en pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex atesos en l'Atenció Primària permet identificar aquells amb un alt risc d'hemorràgia intracerebral.

---

## Objectius

### **General**

- Estudiar l'epidemiologia i els factors de risc de l'hemorràgia intracerebral en la població amb malalties d'evolució crònica i maneig complex. Avaluar la utilitat de l'escala HAS-BLED per a la identificació dels pacients amb major risc d'hemorràgia intracerebral en aquest grup poblacional.

### **Específics**

En la població de pacients amb la condició de pacients crònics complexos (PCCs):

- Objectiu 1: Determinar la incidència de l'hemorràgia intracerebral.
- Objectiu 2: Descriure els factors de risc de l'hemorràgia intracerebral.
- Objectiu 3: Identificar possibles diferències per sexe pel que fa a la incidència i factors de risc de l'hemorràgia intracerebral.
- Objectiu 4: Avaluar l'existència de factors de risc modificables d'hemorràgia intracerebral.
- Objectiu 5: Avaluar la utilitat de l'escala HAS-BLED per a la identificació del risc de l'hemorràgia intracerebral.

En la població de pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex inclosos en la categoria GMA-4:

- Objectiu 6: Determinar la incidència de l'hemorràgia intracerebral.
- Objectiu 7: Descriure els factors de risc de l'hemorràgia intracerebral.
- Objectiu 8: Identificar possibles diferències per sexe pel que fa a la incidència i factors de risc de l'hemorràgia intracerebral.
- Objectiu 9: Avaluar l'existència de factors de risc modificables de l'hemorràgia intracerebral.
- Objectiu 10: Avaluar la utilitat de l'escala HAS-BLED per a la identificació del risc de l'hemorràgia intracerebral.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

**Marc metodològic**

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## 4.1 Disseny

Per a la consecució dels objectius específics proposats, es va dissenyar un estudi de cohorts en dues fases:

- a) Una primera fase de disseny observacional retrospectiu i comunitari d'una cohort de PCCs (article 1).
- b) Una segona fase de disseny observacional retrospectiu i comunitari d'una cohort de pacients inclosos en la categoria GMA-4 (article 2).

## 4.2 Àmbit, població i període d'estudi

Ambdós estudis es van realitzar en els centres d'Atenció Primària de l'àrea de salut de les Terres de l'Ebre, un territori del sud de Catalunya format per les comarques del Baix Ebre, el Montsià, la Terra Alta i la Ribera d'Ebre. És una zona predominantment rural, constituïda per 52 municipis en els que hi viuen 180.383 habitants [IDESCAT 2021]. La població es caracteritza pel seu envelliment amb un 22,73% de la població sent de 65 anys o més d'edat, i amb un índex d'envelliment en el territori de 162,7 [IDESCAT 2021]. Aquesta àrea geogràfica inclou onze equips d'Atenció Primària gestionats per l'Institut Català de la Salut que operen en col·laboració amb un hospital de referència amb serveis d'atenció especialitzada (Hospital de Tortosa Verge de la Cinta), dos hospitals comarcals (Hospital Comarcal d'Ampostà i Hospital Comarcal de Móra d'Ebre) i un hospital socio-sanitari/geriàtric (Hospital de la Santa Creu de Jesús), així com serveis d'atenció a la salut mental i serveis socials. Aquest model té com a objectiu gestionar les necessitats i demandes creixents que genera la població inclosa en ambdós estudis, que presenta exacerbacions freqüents i un ús intensiu dels serveis sanitaris. És important destacar la disponibilitat de la Història Compartida de Catalunya a l'àrea d'estudi, que permet la compartició de dades i la coordinació entre punts d'atenció en el 97,2% de la població [DS 2021].

### ***Població i període d'estudi - 1***

En quant a la població, l'estudi 1 inclou PCCs que han estat seguits durant 5 anys (de l'01/01/2013 al 31/12/2017) en centres d'Atenció Primària de l'àrea de salut de les Terres de l'Ebre. Es van incloure tots els PCCs sense antecedents d'ICH al començament de l'estudi i amb una història clínica activa en qualsevol dels centres participants. Els pacients residien a

l'àrea d'estudi, incloent els ingressos de llarga estada a l'hospital socio-sanitari o a residències per a l'edat avançada a la zona d'estudi.

Els PCCs son aquelles persones amb múltiples malalties cròniques o amb malaltia crònica principal greu i comorbiditat, sovint amb discapacitat, i amb freqüents reaguditzacions i descompensacions amb pèrdua de capacitat funcional. Es poden identificar amb la presència simultània d'almenys quatre dels següents criteris [DS 2013]: (1) edat  $\geq 65$  anys; (2)  $\geq 4$  comorbiditats actives; (3) afeccions geriàtriques amb discapacitat funcional (puntuació de l'índex de Barthel  $< 60$ , ingrés de llarga estada en una residència d'edat avançada o necessitat de cuidadors al domicili) o caigudes recurrents; (4) trastorns psicosocials (trastorn cognitiu o psicològic amb discapacitat funcional); (5) tractament actiu amb  $\geq 4$  fàrmacs durant els 6 mesos anteriors; (6) viure sol o amb un cuidador ( $\geq 75$  anys); i (7) ús d'atenció hospitalària no programada (dos ingressos o tres visites a urgències per l'exacerbació de malalties cròniques) durant l'any anterior.

Es van excloure aquells pacients amb diagnòstic de malaltia crònica avançada progressiva i irreversible amb baixa probabilitat de respondre a tractaments específics i amb un pronòstic de vida limitat (MACA) [DS 2020].

### ***Població i període d'estudi - 2***

Per altra banda, l'estudi 2 inclou pacients de la categoria 4 del Grup de Morbiditat Ajustada (GMA-4) que han estat seguits durant cinc anys (de l'01/01/2015 al 31/12/2019) en centres d'Atenció Primària a l'àrea de salut de les Terres de l'Ebre. Es van incloure tots els pacients de la categoria GMA-4 sense antecedents d'ICH al començament de l'estudi i amb una història clínica activa en un dels centres participants. Els pacients residien a l'àrea d'estudi, incloent els ingressos de llarga estada a l'hospital socio-sanitari o a residències per a l'edat avançada a la zona d'estudi.

Els criteris d'exclusió van ser: 1) diagnòstic de malaltia crònica progressiva i irreversible amb poca probabilitat de respondre a tractaments específics i amb pronòstic de vida limitat (MACA) [DS 2020]; 2) embaràs; 3) pacients amb antecedents de càncer o càncer actiu; i 4) pacients als que no es va poder accedir a les històries clíniques i/o persones itinerants o desplaçades. En aquest punt és convenient recordar que la malaltia oncològica activa i l'embaràs i/o el part es diferencien en l'estratificació GMA i s'exclouen del subgrup GMA-4 (vegeu apartat 1.4.5) [MONTERDE 2016].

## 4.3 Variables

### *Variable principal*

La variable principal en ambdós estudis va ser el diagnòstic d'un episodi d'ICH (codi CIM-10 I60-70) durant el període de seguiment, que en els dos casos va ser el mateix, cinc anys. En el primer, es va establir des del registre com a PCC a la història clínica (01/01/2013) fins al final de l'estudi (31/12/2017), l'ocurrència d'un esdeveniment d'ICH o la mort per qualsevol causa. Per altra banda, el temps de seguiment en el segon es va establir des del registre com a GMA-4 a la història clínica (01/01/2015) fins a la finalització de l'estudi (31/12/2019), l'ocurrència d'un esdeveniment d'ICH o la mort per qualsevol causa.

### *Covariables*

En ambdós estudis, a més de les covariables sociodemogràfiques (edat, sexe i tipus de residència –considerats institucionalitzats si vivien en una residència de llarga estada–), les principals covariables eren clíniques i farmacològiques.

### *Variables categòriques*

Es van recollir les següents variables categòriques: hipertensió arterial, diabetis *mellitus*, hipercolesterolèmia, fibril·lació auricular, insuficiència cardíaca, cardiopatia isquèmica, ictus o accident isquèmic transitori, malaltia arterial perifèrica, tromboembolisme, malaltia renal crònica, insuficiència hepàtica crònica, deteriorament cognitiu o demència, registre de caigudes anteriors, tendència o predisposició a l'hemorràgia i consum actiu de tabac i habitual d'alcohol. Es va crear la variable malaltia cardiovascular, que incloïa els següents diagnòstics: cardiopatia isquèmica, ictus o atac isquèmic transitori i/o malaltia arterial perifèrica. Es va utilitzar la CIM-10 (10a versió de la Classificació Internacional de Malalties) per codificar els diagnòstics clínics.

A més, es van incloure les següents variables relacionades amb el consum de fàrmacs: anticoagulants orals que inclouen antagonistes de la vitamina K (AVK) i anticoagulants orals no AVK (NACO), antiagregants, antiinflamatoris no esteroïdes (AINE), inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), estatines i inhibidors de la bomba de protons (IBP). Totes les variables farmacològiques es van codificar segons el sistema de classificació química anatòmica terapèutica (codi ATC).

Per a completar les variables categòriques, a l'estudi 2, també es recollir el nivell de complexitat del GMA (segons el risc de mortalitat, ingrés hospitalari, visites a l'Atenció Primària i despeses de farmàcia per a cada diagnòstic) [MONTERDE 2016], que es va classificar en baixa (nivells 2 i 3) i alta (nivells 4 i 5).

### *Variables contínues*

Es van recollir les següents variables contínues: Pressió arterial sistòlica mitjana (PAS; en mmHg), hemoglobina glicosilada (HbA1c; %), filtrat glomerular (CKD-EPI).

Es va calcular la puntuació de l'escala HAS-BLED que inclou les variables dicotòmiques: edat  $\geq 65$  anys; hipertensió arterial no controlada (PAS  $\geq 160$  mmHg); funció hepàtica anormal (cirrosi o bilirubina  $\geq 2$  vegades els seus valors normals amb associació de transaminases [AST i ALT] i/o fosfatasa alcalina  $\geq 3$  vegades els seus valors normals); funció renal anormal (diàlisi, trasplantament, creatinina  $\geq 2,3$  mg/dL [ $\geq 200$   $\mu\text{mol/L}$ ]); història d'ictus; tendència o predisposició a l'hemorràgia; INR (de l'anglès *International Normalized Ratio*) làbils (valor inestable/alt, temps en el rang terapèutic  $< 60\%$ ) en pacients que prenen AVK; ús d'antiagregants plaquetaris o AINE; i consum d'alcohol d'alt risc ( $\geq 8$  begudes/setmana). Una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  indica un augment del risc d'hemorràgia [PISTERS 2010].

Es va incloure també l'escala CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC en pacients amb fibril·lació auricular [COPPENS 2013], i l'índex de Barthel i/o l'escala de Rankin modificada per a l'avaluació de la funcionalitat en les activitats bàsiques de la vida diària [SULTER 1999; BRUNO 2010].

## **4.4 Recollida de dades i fonts d'informació**

El Departament d'Informació i Noves Tecnologies de la Gerència Territorial de Terres de l'Ebre de l'Institut Català de la Salut va realitzar una extracció automatitzada de les dades, que es van incloure en un repositori *ad hoc* que es va lliurar a l'investigador principal en un format anonimitzat. Tant els PCCs com els subjectes inclosos en el GMA-4 es van identificar automàticament a partir de la base de dades e-SAP de l'Institut Català de la Salut, així com els codis demogràfics i clínics CIM-10. Les variables farmacològiques es van recollir a partir del SIRE (Sistema de Prescripció Electrònica Integrada). A més, la puntuació HAS-BLED es

va calcular automàticament per a tots els pacients a partir de les dades registrades a la seva història clínica a l'inici de cada estudi.

## 4.5 Anàlisi estadístic

En ambdós estudis es va realitzar un anàlisi descriptiu utilitzant freqüències i percentatges per a les variables categòriques, i mitjanes amb desviacions estàndard per a les variables contínues amb distribució normal, o mediana i interval interquartil (IQR, de primer i tercer quartil) per a les de distribució no normal. Aquest primer anàlisi es va estratificar per grups segons si els pacients havien patit o no ICH. Per detectar diferències entre grups, es va utilitzar la prova de  $\chi^2$  per a variables categòriques i la prova t-Student per a contínues amb distribució normal o la de U de Mann-Whitney per les quantitatives de lliure distribució, tal com indica la prova Shapiro-Wilk.

També es va realitzar un estudi d'incidència. La densitat d'incidència total d'ICH es va calcular per 10.000 persones-any i es va estratificar per sexe i/o per grups d'edat.

Pel que fa a l'estudi dels factors de risc associats a l'ICH, a l'estudi 1 es va calcular la ràtio de taxa d'incidència dels factors de risc d'ICH entre la part exposada de la població en comparació amb la part no exposada. Els factors de risc independents es van obtenir a partir de models de regressió logística i es van descartar les variables incloses en la puntuació HAS-BLED per evitar efectes de duplicació. Totes les variables amb diferències basals significatives (valor de  $p < 0,05$ ) entre el grup amb i sense ICH van ser incloses en el model multivariant, que també va considerar aquelles variables associades a un risc més elevat d'ICH segons l'evidència disponible i/o la seva importància clínica [O'DONNELL 2010, DIENER 2020]. Els resultats es presenten com a ràtios de probabilitats amb intervals de confiança del 95%. L'anàlisi amb el model resultant també es va estratificar per sexe.

Pel que fa l'estudi 2, es van utilitzar models de regressió lineal múltiple per avaluar l'associació entre la complexitat i el risc d'ICH, considerant l'ICH com a variable de resposta i la complexitat de GMA (baixa o alta) com a factor de l'estudi. Tanmateix, els models van incloure variables associades a un risc més elevat d'ICH segons l'evidència actual i/o la seva importància clínica (ajust per característiques socio-demogràfiques, factors de risc cardiovascular, comorbiditats, dades clíniques i farmacològiques) [O'DONNELL 2010, DIENER 2020]. Es va realitzar un procés segons un algorisme pas a pas en ambdues direccions (*stepwise*

*algorithm*), i es va seleccionar el model final segons el valor mínim del criteri d'informació d'Akaike (AIC) i la rellevància clínica. Els resultats es presenten com a raó de probabilitats (*odds ratio* [OR] amb IC del 95%). Finalment es van utilitzar models de regressió de riscos proporcionals de Cox per estimar la relació de risc (*hazard ratio* [HR] amb IC del 95%) amb el temps fins a l'aparició de l'ICH com a variable de resposta. Tot tenint en compte els mateixos factors inclosos als models de regressió logística, es va realitzar de forma seqüencial un model no ajustat, ajustat per sexe i edat i, finalment, d'ajust multivariant. Les corbes de supervivència Kaplan-Meier per a cada grup de complexitat GMA (baixa i alta) es van representar per a la incidència d'ICH i per a la mortalitat en el grup ICH.

Els anàlisis estadístics es van realitzar amb el programari SPSS d'IBM, versió 24.0 per a *Windows*, i el paquet estadístic R (Foundation for Statistical Computing, Viena, Àustria), versió R 3.4.3 per a *Windows*.

#### 4.6 Aspectes ètics i legals

Els protocols d'ambdós estudis van ser presentat al Comitè d'Ètica de la Investigació Clínica de l'IDIAP JGol que va donar la seva aprovació, segons la legislació vigent (Dret 406/2006 d'acreditació d'Ètica d'Investigació Clínica a Catalunya, Departament de Salut), amb números de registre [16/087-P] d'11 d'agost de 2017, i [21/219-P] de 29 de setembre de 2021.

Ambdós estudis s'han realitzat d'acord amb els principis de la Declaració d'Hèlsinki i respectant les directius de la *International Conference on Harmonisation of Guidelines for Good Clinical Practice* per a estudis d'investigació en salut (revisió de 2013 en Forteza, Brasil) [VERMA 2013].

Totes les dades s'han considerat confidencials i han estat tractades d'acord amb la normativa actual relativa a la protecció de les dades personals de les persones físiques en l'àmbit de la investigació en salut (Reglament UE 2016/679 del Parlament i Consell Europeu [DE 27 D'ABRIL DE 2016], i la Llei Orgànica 3/2018 [DE 5 DE DESEMBRE DE 2018]). Segons aquesta mateixa legislació, per a aquest tipus d'estudis poblacionals i retrospectius, amb extracció de dades anonimitzades, no es requereix un permís formal amb consentiment informat del pacient abans d'incloure les seves dades mèdiques en estudis de recerca.

## Resultats principals i publicacions derivades

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

---

## Article 1

Pacients crònics complexos com a grup emergent amb alt risc d'hemorràgia intracerebral: un estudi de cohort observacional

### Autors

Blanca Lorman Carbó, Josep Lluís Clua Espuny, Eulàlia Muria Subirats, Juan Ballesta Ors, Maria Antònia González Henares, José Fernández Sáez, Francisco M. Martín Luján.

### Referència

*BMC Geriatr.* 2021 Feb 5;21(1):106. doi: 10.1186/s12877-021-02004-4.

### Informació i mètriques de la revista

*BMC Geriatrics* és una revista d'accés obert que publica articles d'investigació originals revisats per parells sobre aspectes de la salut i atenció sanitària de les persones grans, inclosos els efectes dels sistemes i polítiques de salut. La revista també acull la recerca centrada en el procés d'envelliment. Publicada per BMC (*BioMed Central*, eISSN 1471-2318, Anglaterra), està indexada, seguida i coberta per PubMed, MEDLINE, CAS, EMBASE, Scopus i Google Scholar.

La seva mètrica segons JIF (*Journal Impact Factor*) és: 3,921 (2020) i 4,878 (5 anys).

Classificació SSCI (índex de cites en ciències socials): GERONTOLOGIA (6/36), quartil Q1, percentil 85.

Classificació SCIE (índex de citació científica ampliada): GERIATRIA I GERONTOLOGIA (25/53), quartil Q2, percentil 54.

Lorman-Carbó et al. *BMC Geriatrics* (2021) 21:106  
<https://doi.org/10.1186/s12877-021-02004-4>

BMC Geriatrics

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Complex chronic patients as an emergent group with high risk of intracerebral haemorrhage: an observational cohort study



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## Resum

L'envelliment demogràfic és un esdeveniment generalitzat amb conseqüències i repercussions en tots els àmbits. Al sanitari ens enfrontem a una “epidèmia” de patologies cròniques, discapacitat i complexitat de les necessitats de salut. Aquest fenomen ha propiciat l'aparició del concepte de PCC, una condició que, segons dades del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, afectaria aproximadament 4-5% de la població catalana.

L'objectiu del present estudi és quantificar la incidència d'ICH en pacients PCCs, un grup poblacional d'alt ric on aquesta patologia té conseqüències devastadores.

Es tracta d'un estudi de cohorts retrospectiu, multicèntric i comunitari, que inclou tots els pacients categoritzats com a PCCs i sense antecedents previs d'ICH, seguits des de l'01/01/2013 fins al 31/12/2017, a l'àmbit d'Atenció Primària de Terres de l'Ebre. Els casos es van identificar a partir de les històries clíniques codificades amb CIM-10 (10a versió de la Classificació Internacional de Malalties) a la base de dades e-SAP de l'Institut Català de la Salut. La variable principal va ser el registre del diagnòstic d'ICH durant el període d'estudi. Es van incloure variables demogràfiques, clíniques, funcionals, cognitives i farmacològiques. Es va realitzar un anàlisi estadístic per identificar les variables associades a patir una ICH. Els factors de risc independents es van obtenir a partir de models de regressió logística, descartant les variables incloses en la puntuació HAS-BLED, per evitar efectes de duplicació. L'anàlisi amb el model resultant també es va estratificar per sexe.

Es van avaluar 3.594 subjectes registrats com a PCC, un 55,2% dels quals eren dones. L'edat mitjana dels participants va ser de 84 anys (desviació estàndard [DE] ±11). Les característiques basals d'aquesta població es mostren a la taula 1 de l'article. En total, 161 (4,4%) PCCs van patir un episodi d'ICH durant el període de seguiment, amb una proporció lleugerament superior de dones (55,9%). L'edat mitjana va ser de 86,5 anys (DE ±8,7), encara que les dones eren significativament més grans que els homes. En comparació amb subjectes sense ICH, van presentar una major prevalença d'hipertensió arterial (83,2% vs. 74,9%;  $p = 0,02$ ), hipercolesterolèmia (55,3% vs. 47,4%,  $p = 0,05$ ), malaltia cardiovascular (36,6% vs. 28,9%;  $p = 0,03$ ), i ús de fàrmacs antiagregants (64,0% vs. 52,9%;  $p = 0,006$ ). Els fàrmacs més prescrits van ser els IBP (84,5% vs. 87,6%;  $p = 0,238$ ) i els AINE (69,6% vs. 76,1%;  $p = 0,060$ ). La puntuació mitjana de l'escala HAS-BLED va ser significativament superior al grup amb ICH (3,5 vs. 3,3;  $p = 0,029$ ). El 93,2% de la població d'estudi tenia una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$ . L'anàlisi de les característiques dels pacients amb ICH segons el sexe (vegeu taula 2 de

l'article) va revelar una major prevalença de malalties cardiovasculars en homes (49,3% vs. 26,7%;  $p = 0,003$ ), especialment cardiopatia isquèmica (31,0% vs. 12,2%;  $p = 0,003$ ), malaltia renal crònica (33,8% vs. 13,3%;  $p = 0,002$ ), consum d'alcohol (19,7% vs. 5,6%;  $p = 0,006$ ), predisposició a l'hemorràgia (14,1% vs. 3,3%;  $p = 0,013$ ) i ús de fàrmacs antiagregants (76,1% vs. 54,4%;  $p = 0,005$ ). Els homes també van mostrar una puntuació HAS-BLED més alta (3,7 vs. 3,3;  $p = 0,014$ ). En canvi, les dones van presentar freqüències més altes d'hipercolesterolèmia (64,4% vs. 43,7%;  $p = 0,008$ ) i caigudes (17,8% vs. 7%;  $p = 0,045$ ) i un ús més elevat d'ISRS (46,7% vs. 23,9%;  $p = 0,003$ ).

La densitat d'incidència d'ICH va ser de 151/10.000 persones-any (IC 95% de 127 a 174), superior en homes que en dones, tot i que la diferència no va arribar a la significació estadística (153 [IC 95% de 121 a 184] vs. 148 [IC 95% de 114 a 182], respectivament). La incidència d'ICH augmenta clarament amb l'edat, assolint valors màxims en el grup de majors de 85 anys (166; IC 95% de 138 a 198) (vegeu taula 3 de l'article).

La hipertensió arterial (75,3%), les malalties cardiovasculars (29,2%), la puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  (80,4%) i el tractament amb fàrmacs antiagregants (53,4%) es van associar amb una taxa més alta d'ICH, però només la puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  (OR 3,54; IC 95% de 1,88 a 6,68), la hipercolesterolèmia (OR 1,62; IC 95% de 1,11 a 2,35) i la malaltia cardiovascular (OR 1,48; IC 95% de 1,05 a 2,09) es van identificar com a factors de risc independents per a l'ICH. Els índexs d'incidència dels factors de risc d'ICH es mostren a la taula 4 de l'article. Els factors de risc independents d'ICH per a la població de PCC i la seva estratificació per sexe es mostren a la taula 5 de l'article. La puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  va mostrar una alta sensibilitat (0,93; IC 95% de 0,89 a 0,97) i un valor predictiu negatiu (0,98; IC 95% de 0,83 a 1,12). La mortalitat global va ser alta (47,1%), i significativament superior entre aquells que van patir una ICH (58,4% vs. 46,5%;  $p = 0,003$ ).



En conclusió, en el subgrup de PCCs, la densitat d'incidència anual de l'ICH va superar el 15%, entre 5 a 60 vegades superior a la informada per a la població general. Els principals factors de risc associats van ser la puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  i l'antecedent d'hipercolesterolèmia i de malaltia cardiovascular. En els pacients amb condició de PCC, l'avaluació sistemàtica del risc d'hemorràgia mitjançant l'escala HAS-BLED podria ser útil per a la identificació dels individus amb un alt risc d'ICH, és a dir, aquells que més es poden beneficiar d'optimitzar el control de factors de risc modificables.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Complex chronic patients as an emergent group with high risk of intracerebral haemorrhage: an observational cohort study

Blanca Lorman-Carbó<sup>1</sup> , Josep Lluís Clua-Espuny<sup>2\*</sup> , Eulàlia Muria-Subirats<sup>3</sup>, Juan Ballesta-Ors<sup>4</sup>, Maria Antònia González-Henares<sup>5</sup>, José Fernández-Sáez<sup>6</sup>, Francisco M. Martín-Luján<sup>7</sup>, on behalf Ebrictus Research Group

## Abstract

**Background:** Demographic aging is a generalised event and the proportion of older adults is increasing rapidly worldwide with chronic pathologies, disability, and complexity of health needs. The intracerebral haemorrhage (ICH) has devastating consequences in high risk people. This study aims to quantify the incidence of ICH in complex chronic patients (CCP).

**Methods:** This is a multicentre, retrospective and community-based cohort study of 3594 CCPs followed up from 01/01/2013 to 31/12/2017 in primary care without a history of previous ICH episode. The cases were identified from clinical records encoded with ICD-10 (10th version of the International Classification of Diseases) in the e-SAP database of the Catalan Health Institute. The main variable was the ICH episode during the study period. Demographic, clinical, functional, cognitive and pharmacological variables were included. Descriptive and logistic regression analyses were carried out to identify the variables associated with suffering an ICH. The independent risk factors were obtained from logistic regression models, ruling out the variables included in the HAS-BLED score, to avoid duplication effects. Results are presented as odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI). The analysis with the resulting model was also stratified by sex.

**Results:** 161 (4.4%) participants suffered an ICH episode. Mean age  $87 \pm 9$  years; 55.9% women. The ICH incidence density was 151/10000 person-years [95%CI 127–174], without differences by sex. Related to subjects without ICH, presented a higher prevalence of arterial hypertension (83.2% vs. 74.9%;  $p = 0.02$ ), hypercholesterolemia (55.3% vs. 47.4%,  $p = 0.05$ ), cardiovascular disease (36.6% vs. 28.9%;  $p = 0.03$ ), and use of antiplatelet drugs (64.0% vs. 52.9%;  $p = 0.006$ ). 93.2% had a HAS-BLED score  $\geq 3$ . The independent risk factors for ICH were identified: HAS-BLED  $\geq 3$  [OR 3.54; 95%CI 1.88–6.68], hypercholesterolemia [OR 1.62; 95%CI 1.11–2.35], and cardiovascular disease [OR 1.48 IC95% 1.05–2.09]. The HAS\_BLED  $\geq 3$  score showed a high sensitivity [0.93 CI95% 0.89–0.97] and negative predictive value [0.98 (CI95% 0.83–1.12)].

(Continued on next page)

\* Correspondence: [jclua@telefonica.net](mailto:jclua@telefonica.net)

<sup>2</sup>Department of Primary Care, Catalanian Health Institute, University Rovira i Virgili, CAP El Temple, Plaça Carrilet s/n. 43500, Tortosa, Catalunya, Spain  
Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

**Conclusions:** In the CCP subgroup the incidence density of ICH was 5–60 times higher than that observed in elder and general population. The use of bleeding risk score as the HAS-BLED scale could improve the preventive approach of those with higher risk of ICH.

**Trial registration:** This study was retrospectively registered in ClinicalTrials.gov ([NCT03247049](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03247049)) on August 11/2017.

**Keywords:** Cardiovascular, Intracerebral haemorrhage, Complex chronic patient, HAS-BLED score

## Background

Demographic ageing, which is an almost universal generalized event, has important consequences and repercussions in practically all domains. In healthcare, we are faced with an epidemic of chronic pathologies, disability, and complex health needs, particularly in the older adult population [1]. This phenomenon has led to the emergence of concepts such as 'comorbidity', 'multimorbidity' and, more recently, 'clinical complexity' and 'complex chronic patient' (CCP) [2]. The latter is an emerging concept that aims to group intertwined conditions such as multimorbidity, frailty, ageing, and/or sarcopenia. The common element would be the state of clinical vulnerability, which integrates different risk criteria associated with demographic and social evolution. Approximately 4 to 5% of the Catalan population is categorised as CCPs [3] and consumes 65% of health resources. These patients present more frequent and complex interactions with healthcare services, which lead to greater susceptibility to failures in care delivery and coordination. Furthermore, these patients are usually prescribed a broad range of drugs, which leads to poor medication adherence and adverse drug events and interactions. The care of patients with complex chronic conditions is a very challenging area due to the greater and new needs of these patients and offers an opportunity to explore clinical risk assessment modalities and prevention policies, including the identification of vulnerable groups, the analysis of population morbidity and the selection of controls for epidemiological studies [see Additional file 1].

The World Health Organization estimates that the population aged over 60 years will almost double by 2050 [4]. This population group is expected to exhibit an increased incidence of intracerebral haemorrhage (ICH), which is already high in the general population [5]. The incidence of ICH has significantly increased in older adults, which usually present multiple comorbidities, although some peculiarities have been detected depending on the type of population studied. These individuals exhibit a poor prognosis due to the lethality and disability of ICH [6, 7]. The European Stroke Organization and the Stroke Alliance for Europe have proposed decreasing the ICH mortality and improving

disability outcomes [8] but have not defined specific preventive actions for the identification and control of pre-disposing factors or interventions according to risk stratification in specific populations such as CCPs.

Studying ICH in this population group is important for obtaining a better understanding of the disease, identifying methods for its prevention, and aiding treatment decisions because the available evidence of this condition is limited despite its clinical relevance and its associated adverse outcomes. Therefore, the main goals of the present study were to quantify the incidence of ICH in primary healthcare centres and to identify the associated risk factors in a cohort of CCPs.

## Material and methods

### Study design

This is a multicentre, retrospective and community-based cohort study conducted with CCPs who were followed up for 5 years (from 01/01/2013 to 31/12/2017) in primary care centres in the Terres de l'Ebre health area, Catalonia, Spain [see Additional file 2]. This geographical area includes a hospital with secondary care services, 11 primary care teams operating collaboratively with the hospital, a nursing home, and social and mental healthcare services, which conform to a model oriented to coping with the enhanced needs and demands generated by frequent acute exacerbations and intensive use of healthcare services.

### Patients

All patients with an active medical history in any of the participating centres were included in the study. The clinical records should include the condition of CCP at the beginning of the study, and the patients should be living in the study area, including long-term nursing/residential care facilities in the study area. CCP was defined by the presence of at least four of the following criteria [3]: (1) age  $\geq 65$  years; (2)  $\geq 4$  active comorbidities; (3) geriatric conditions with functional disability (Barthel Index score  $< 60$ , long-term institutionalisation in a nursing/residential care home, or caregivers at home) or recurrent falls; (4) psychosocial disorders (cognitive or psychological disorder with functional disability); (5) active treatment with  $\geq 4$  drugs during the previous 6 months; (6) living alone or with a caregiver ( $\geq 75$  years);

and (7) use of unscheduled hospital care (two admissions or three emergency room visits due to the exacerbation of chronic diseases) during the previous year.

Patients who had suffered a previous ICH episode or those with a diagnosis of progressive and irreversible advanced chronic disease [3] with a low probability of responding to specific treatments and with a limited life prognosis were excluded. Patients for whom clinical records could not be accessed and/or itinerant or displaced people were also excluded.

### Variables

The main variable was the diagnosis of ICH episodes (coded as I60–70) during the study period. The follow-up time was established from their registration as CCPs in the clinical records until the end of the study, an occurrence of an ICH event, or death from any cause.

We collected the following demographic, clinical, functional, cognitive, and pharmacological variables: age and sex; arterial hypertension (HT) and mean blood pressure (BP; in mmHg and as an average of the measurements obtained in the previous 6 months); cardiovascular diseases, including diagnoses of ischaemic heart diseases, stroke or transient ischaemic accident and/or peripheral arterial disease; and previous falls, presence of cognitive impairment (active diagnosis and/or Pfeiffer's test  $> 2$  [9]) and/or active prescription of specific medication (antidepressants, sedatives and/or other drugs with effects on the neurological system). The Barthel Index ( $> 60$ ) [10] and/or the modified Rankin scale ( $> 4$ ) [11] were used for the assessment of functionality in the basic activities of daily life. The patients were considered institutionalised if they lived in a long-term nursing/residential care home.

The CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score was available only for AF patients. The risk of bleeding was calculated using the HAS-BLED score [12], regardless of the diagnosis of atrial fibrillation or the prescription of anticoagulant therapy. This measuring scale exhibits good predictive value for intracranial bleeding in anticoagulated patients with atrial fibrillation, although it has also been used for patients without atrial fibrillation and with acute coronary disease [13]. The scale, which has been well validated worldwide and is easy to apply, contains the following variables: age  $> 65$  years; uncontrolled hypertension defined as a mean SBP  $\geq 160$  mmHg among those with hypertension; abnormal kidney and/or liver function; previous ischaemic stroke; history of bleeding or predisposition; labile INR, defined as time in the therapeutic range during the previous 6 months  $< 60\%$  (only for patients receiving vitamin K antagonists); and concomitant use of medications (antiplatelet drugs and/or nonsteroidal anti-inflammatory drug [NSAIDs]) and/or alcohol

consumption. A HAS-BLED score  $\geq 3$  indicates an increased risk of bleeding [14]. The HAS-BLED score is considered a useful tool due to the relatively high prevalence of the variables in the CCP population. In addition, this score note the need for regular clinical review and close follow-up and makes clinicians consider potentially reversible bleeding risk factors.

### Data source

The Chronicity Prevention and Care Programme set up by the Health Plan for Catalonia (2011) implemented a new integrated care model for an increasing number of populations with concurrent health and social needs, particularly CCPs with multimorbidity, complexity or advanced chronic disease as well as social needs or dependence [3]. This implementation led to a new scenario where it was possible to work collaboratively with new tools such as integrated health information systems. The Catalan Health Plan extensively implemented a case finding system that classifies high-risk chronic patients into two different categories based on defined criteria and primary care physician judgement: i) complex chronic patients (CCPs, approximately 5% of the population) and ii) patients with advanced chronic disease and a life expectancy of less than 12 months (approximately 1% of the population). The medical records, including the CCP condition, were incorporated into the computerized medical records of the Catalan Health Institute in January 2013. This database is managed by primary care professionals, who administer and update it in a specific format called the "shared individual intervention plan" (PIIC, Catalan acronym for *Pla d'Intervenció Individualitzat Compartit*) [8]. Currently, 82% of individuals registered as CCPs have an updated report.

The cases were identified from clinical records encoded with ICD-10 (10th version of the International Classification of Diseases) in the e-SAP database of the Catalan Health Institute. The Department of Information and New Technologies performed an automated extraction of the CMBD of hospital discharges and SIRE (Integrated Electronic Prescription System, Catalan acronym for *Sistema Integrat de Recepta Electrònica*). All the data were included in an ad hoc repository, which was delivered to the main researcher in a completely anonymous format, supervised and assessed according to the General Data Protection Regulation of Spain/Europe of 1st February 2017. For this type of study, formal consent is not required, and the requirement for informed patient consent was waived prior to the inclusion of their medical data in this study. The datasets generated during and/or analysed during the current study are available in the public repository (<https://doi.org/10.1007/s12325-019-01206-y>).

### Statistical analysis

A descriptive analysis was performed using frequencies and percentages for the qualitative variables and means with standard deviations for the continuous variables. This analysis was stratified by group according to whether the patients had suffered from ICH. We assessed differences in proportions and used the non-parametric Mann-Whitney *U*-test to detect significant differences between the two groups. The total incidence density of ICH was calculated by sex and adjusted for age groups. We calculated the incidence rate ratio for ICH risk factors among the exposed portion of the population compared with the unexposed portion. The independent risk factors were obtained from logistic regression models, and the variables included in the HAS-BLED score were ruled out to avoid duplication effects. All variables with a significant *p*-value  $\leq 0.05$  for basal differences between the group with ICH and that without ICH were introduced in the multivariate model, which considered those variables associated with a higher risk of ICH based on the available evidence [15] and its clinical significance regardless of its removal by the procedure. The results are presented as odds ratios and 95% confidence intervals (CIs). The analysis with the resulting model was also stratified by sex. All the analyses were performed using SPSS 24.0 statistical software.

### Results

The present study assessed 3594 cases registered as CCP, and 55.2% of these subjects were women. The mean age of the participants was  $84 \pm 11$  years. A total of 271 patients (7.5%) were institutionalised at the beginning of the study. During the follow-up period, 60 patients (1.7%) moved outside the area of study, and 1692 (47.1%) died. The baseline characteristics of this population are illustrated in Table 1 according to whether they experienced an ICH episode during the follow-up period.

In total, 161 (4.4%) CCPs suffered an ICH episode, and 55.9% were women. The mean age of these individuals was  $86.5 (\pm 8.7)$  years, and women were significantly older ( $p < 0.001$ ). The comparison of these patients with those without ICH indicated relevant differences with respect to the following factors: history of HT (83.2% vs. 74.9%;  $p = 0.017$ ); hypercholesterolemia (55.3% vs. 47.4%;  $p = 0.051$ ); prevalence of cardiovascular disease of any type (36.6% vs. 28.9%;  $p = 0.034$ ); and increasing use of antiplatelet drugs (64.0% vs. 52.9%;  $p = 0.006$ ). The most prescribed drugs were proton pump inhibitors (84.5% vs. 87.6%;  $p = 0.238$ ) and NSAIDs (69.6% vs. 76.1%;  $p = 0.060$ ). An HAS-BLED score  $\geq 3$  was found in 93.2% of the group with ICH vs. 79.81% of the group without

ICH ( $p < 0.001$ ). The average HAS-BLED score of the ICH group was  $3.5 \pm 0.9$ , whereas that of the group without ICH was  $3.3 \pm 0.0$  ( $p = 0.029$ ). The overall mortality of the total population was high (47.1%), but a significantly higher mortality was found in the ICH group (58.4% vs. 46.5%;  $p = 0.003$ ).

Differences were found between the sexes (Table 2). The analysis of the characteristics of patients with ICH revealed a higher prevalence of cardiovascular diseases in men (49.3% vs. 26.7%;  $p = 0.003$ ), particularly ischaemic heart disease (31.0% vs. 12.2%;  $p = 0.003$ ), chronic kidney disease (33.8% vs. 13.3%;  $p = 0.002$ ), alcohol consumption (19.7% vs. 5.6%;  $p = 0.006$ ), bleeding predisposition (14.1% vs. 3.3%;  $p = 0.013$ ) and use of antiplatelet drugs (76.1% vs. 54.4%;  $p = 0.005$ ). Men also showed a higher HAS-BLED score (3.7 vs. 3.3;  $p = 0.014$ ). In contrast, women exhibited higher frequencies of hypercholesterolemia (64.4% vs. 43.7%;  $p = 0.008$ ) and falls (17.8% vs. 7%,  $p = 0.045$ ) and an increased use of selective serotonin reuptake inhibitors (46.7% vs. 23.9%;  $p = 0.003$ ).

The ICH incidence stratified by age group is shown in Table 3. The overall incidence density of ICH was 151/10000 person-years [95% CI 127–174], and a higher density was found in men than in women, although this difference did not reach significance (153 [95% CI 121–184] vs. 148 [95% CI 114–182], respectively). The incidence rate ratios (IRRs) for ICH risk factors are shown in Table 4. HT, cardiovascular disease, HAS-BLED score  $\geq 3$  and treatment with antiplatelet drugs were associated with a higher rate of ICH, but only the HAS-BLED score, hypercholesterolemia and cardiovascular disease were identified as independent risk factors for ICH episodes. The independent ICH risk factors for the CCP population and their stratification by sex are shown in Table 5. The criterion HAS-BLED  $\geq 3$  (OR 3.54; 95% CI 1.88–6.68;  $p < 0.001$ ) was the most important risk factor in both women (OR 4.22; 95% CI 1.66–10.71;  $p = 0.002$ ) and men (OR 2.94; 95% CI 1.23–7.05;  $p = 0.015$ ). Additionally, hypercholesterolemia (OR 1.62; 95% CI 1.11–2.35;  $p = 0.012$ ) and cardiovascular disease (OR 1.48; 95% CI 1.05–2.09;  $p = 0.026$ ) were significant in women (OR 2.09; 95% CI 1.24–3.51;  $p = 0.006$ ) and in men (OR 2.15; 95% CI 1.28–3.61;  $p = 0.004$ ), respectively. In contrast, heart failure (OR 0.61; 95% CI 0.41–0.92;  $p = 0.018$ ) and treatment with statins (OR 0.62; 95% CI 0.42–0.91;  $p = 0.015$ ) were associated with lower risk in the entire CPP population but not in the different sexes.

A HAS-BLED score  $\geq 3$  showed high sensitivity [0.93; 95% CI 0.97–0.89], a negative predictive value [0.98; 95% CI 0.83–1.12], a low attributable risk [0.036; 95% CI

**Table 1** Baseline characteristics of CCP<sup>a</sup> population according to whether or not they had ICH<sup>b</sup> during follow-up (01/01/2013–31/12/2017)

	Total (N = 3594)	Without ICH <sup>b</sup> (N = 3433)	With ICH (N = 161)	p*
<b>Age</b>	84.4 [11.5]	84.3 [11.6]	86.5 [8.7]	0.063
< 80 years (n 840, 23.4%)	70.5 [9.5]	68.1 [11.4]	72.2 [8.8]	0.004
≥ 80 years (n 2754, 76.6%)	89.4 [5.5]	89.3 [5.4]	89.5 [5.5]	0.638
Sex (women)	1985 (55.2)	1895 (55.2)	90 (55.9)	0.925
<b>Cardiovascular risk factors</b>				
Arterial hypertension	2707 (75.3)	2573 (74.9)	134 (83.2)	0.017
Diabetes	1510 (42.0)	1452 (42.3)	58 (36.0)	0.115
Hypercholesterolemia	1717 (47.8)	1628 (47.4)	89 (55.3)	0.051
<b>Comorbidities</b>				
Cardiovascular disease	1050 (29.2)	991 (28.9)	59 (36.6)	0.034
Ischemic cardiopathy	634 (17.6)	601 (17.5)	33 (20.5)	0.331
Ischemic stroke/Transient ischemic accident	275 (7.7)	259 (7.5)	16 (9.9)	0.264
Peripheral artery disease	306 (8.5)	289 (8.4)	17 (10.6)	0.342
Atrial fibrillation	998 (27.8)	947 (27.6)	51 (31.7)	0.257
Heart failure	947 (26.3)	913 (26.6)	34 (21.1)	0.123
Thromboembolism	294 (8.2)	281 (8.2)	13 (8.1)	0.960
Chronic kidney disease	893 (24.8)	857 (25)	36 (22.4)	0.455
Chronic liver disease	58 (1.6)	57 (1.7)	1 (0.6)	0.306
<b>Other conditioning factors</b>				
Institutionalized	271 (7.5)	262 (7.6)	9 (5.6)	0.338
Record of previous falls	508 (14.1)	487 (14.2)	21 (13.0)	0.684
Cognitive impairment or dementia	758 (21.1)	720 (21.0)	38 (23.6)	0.424
Alcohol consumption	506 (14.1)	487 (14.2)	19 (11.8)	0.395
Falls (background)	508 (14.3)	487 (14.1)	21(13.0)	0.395
Bleeding predisposition	285 (7.9)	272 (7.9)	13 (8.1)	0.945
<b>Clinical data</b>				
Systolic blood pressure (mmHg)	129.8 [16.2]	129.6 [16.5]	132.8 [13.4]	0.032
Glycosylated haemoglobin A1c (%)	6.6 [2.9]	6.6 [3.0]	6.3 [1.4]	0.247
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	56.8 [23.6]	56.4 [23.7]	66.5 [20.9]	0.093
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score**	4.6 [1.5]	4.6 [1.5]	4.3 [1.5]	0.669
HAS-BLED score	3.5 [1.1]	3.3 [0.0]	3.5 [0.9]	0.029
Barthel index	70.2 [28.7]	70.1 [28.9]	72.4 [23.7]	0.988
<b>Medication</b>				
Oral anticoagulant (VKA <sup>c</sup> o NOAC <sup>d</sup> )	1050 (29.2)	996 (29.0)	54 (33.5)	0.217
NOAC <sup>d</sup>	106 (2.9)	103 (3.0)	3 (1.9)	0.405
NSAID <sup>e</sup>	2723 (75.8)	2611 (76.1)	112 (69.6)	0.060
Antiplatelet drug	1920 (53.4)	1817 (52.9)	103 (64.0)	0.006
Statin	2006 (55.8)	1921 (56.0)	85 (52.8)	0.430
SSRI <sup>f</sup>	1252 (34.8)	1193 (34.8)	59 (36.6)	0.622
PPI <sup>g</sup>	3144 (87.5)	3008 (87.6)	136 (84.5)	0.238

Data are presented as number of patients (%) or mean [standard deviation] depending on the type of variable, whether qualitative or continuous, respectively. (\*) The p-value corresponds to the contrast of differences in proportions for qualitative variables and the non-parametric test of the Mann-Whitney U. (\*\*) CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score only in patients with atrial fibrillation  
<sup>a</sup>CCP complex chronic patient, <sup>b</sup>ICH intracerebral haemorrhage, <sup>c</sup>VKA vitamin K antagonists, <sup>d</sup>NOAC new oral anticoagulant, <sup>e</sup>NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug, <sup>f</sup>SSRI selective serotonin reuptake inhibitors, <sup>g</sup>PPI Proton pump inhibitor

**Table 2** Comparison of the characteristics of CCP<sup>a</sup> population with ICH<sup>b</sup> according to sex

	Men (N = 71)	Women (N = 90)	p*
<b>Age (years)</b>	83.6 [9.1]	88.9 [7.7]	< 0.001
< 80 years	72.1 [6.9]	72.6 [7.0]	0.861
≥ 80 years	87.8 [5.5]	90.7 [5.3]	0.003
<b>Cardiovascular risk factors</b>			
Arterial hypertension	60 (84.5)	74 (82.2)	0.700
Diabetes	30 (42.3)	28 (31.1)	0.144
Hypercholesterolemia	31 (43.7)	58 (64.4)	0.008
<b>Comorbidities</b>			
Cardiovascular disease	35 (49.3)	24 (26.7)	0.003
Ischemic cardiopathy	22 (31.0)	11 (12.2)	0.003
Ischemic stroke/Transient ischemic accident	8 (11.3)	8 (8.9)	0.616
Peripheral artery disease	8 (11.3)	9 (10.0)	0.795
Atrial fibrillation	17 (23.9)	34 (37.8)	0.061
Heart failure	13 (18.3)	21 (23.3)	0.438
Thromboembolism	4 (5.6)	9 (10.0)	0.313
Chronic kidney disease	24 (33.8)	12 (13.3)	0.002
Chronic liver disease	1 (1.4)	0 (0.0)	0.259
<b>Other conditioning factors</b>			
Institutionalized	2 (2.8)	7 (7.8)	0.174
Record of previous falls	5 (7.0)	16 (17.8)	0.045
Cognitive impairment or dementia	13 (18.3)	25 (27.8)	0.160
Alcohol consumption	14 (19.7)	5 (5.6)	0.006
Bleeding predisposition	10 (14.1)	3 (3.3)	0.013
<b>Clinical data</b>			
Systolic blood pressure (mmHg)	134.7 [12.2]	131.3 [14.3]	0.096
Glycosylated haemoglobin A1c (%)	6.6 [1.5]	6.1 [1.3]	0.039
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	66.9 [25.3]	65.9 [16.7]	1.000
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASC score	3 [0.00]	5.5 [0.7]	0.102
HAS-BLED score	3.7 [1.0]	3.3 [0.7]	0.014
Barthel index	70.3 [23.7]	75.6 [24.7]	0.145
<b>Medication</b>			
Oral anticoagulant (VKA <sup>c</sup> o NOAC <sup>d</sup> )	22 (31.0)	32 (35.6)	0.542
NOAC <sup>d</sup>	2.0 (2.8)	1.0 (1.1)	0.427
NSAID <sup>e</sup>	49 (69.0)	63 (70.0)	0.893
Antiplatelet drugs	54 (76.1)	49 (54.4)	0.005
Statin	37 (52.1)	48 (53.3)	0.878
SSRI <sup>f</sup>	17 (23.9)	42 (46.7)	0.003
PPI <sup>g</sup>	62 (87.3)	74 (82.2)	0.375

Data are presented as number of patients (%) or mean [standard deviation] depending on the type of variable, whether qualitative or continuous, respectively. (\*) The p-value corresponds to the contrast of differences in proportions for qualitative variables and the non-parametric test of the Mann-Whitney U. (\*\*) CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASC score only in patients with atrial fibrillation

<sup>a</sup>CCP complex chronic patient, <sup>b</sup>ICH intracerebral haemorrhage, <sup>c</sup>VKA vitamin K antagonists, <sup>d</sup>NOAC new oral anticoagulant, <sup>e</sup>NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug, <sup>f</sup>SSRI selective serotonin reuptake inhibitors, <sup>g</sup>PPI Proton pump inhibitor

**Table 3** ICH<sup>a</sup> incidence by age groups in CCP<sup>b</sup> population

Age (years)	General Population*	CCP number	HAS-BLED score average	CCP with HAS-BLED score $\geq 3$	ICH episodes	ICH Incidence 10,000 person-years
0–14	24,099	3	0.7 [0.6]	1	0	–
15–44	60,289	33	0.9 [0.6]	1 (03.0)	0	–
45–64	50,259	182	1.9 [1.1]	49 (26.9)	5	1 [0–2]
65–74	19,104	317	2.8 [1.4]	250 (78.9)	9	87 [40–166]
75–84	13,231	903	3.3 [1.2]	792 (87.7)	38	116 [82–159]
$\geq 85$	7839	2156	3.4 [1.0]	1797 (83.3)	123	166 [138–198]
All	174,821	3594	3.4 [1.1]	2890 (80.4)	161	151 [127–174]

Data are presented as number of patients (%), mean [standard deviation] or value [95% confidence interval], depending on the type of variable, whether qualitative or continuous, respectively. (\*) General population in the area of study, Terres de l'Ebre, Catalonia, Spain [see Additional file 2]

<sup>a</sup>ICH intracerebral haemorrhage, <sup>b</sup>CCP complex chronic patient

0.024–0.048] and a ROC curve with low accuracy [0.567; 95% CI 0.526–0.608]. A HAS-BLED score  $\leq 2$  showed the best Youden index (94.4).

## Discussion

The results of the present study indicate a higher incidence of ICH in an emerging and vulnerable population subgroup, such as CCPs, than in both general and elderly populations. Data on time trends for ICH in the general population indicate no significant changes in the incidence of ICH over the last two decades [6, 15], but the incidence density of ICH was 5- to 60-fold higher than that observed in the general population, both within the study area and worldwide (Table 6) [6, 16–24]. Comparisons between studies are difficult due to several interacting and overlapping emerging risk factors and aetiologies, new imaging techniques, demographic changes, comorbidities and associated treatments, different target populations, and the lack of a standardized methodology for data recording and exploitation, which makes it impossible to make adjustments to the incidences for different series of patients. Progressive demographic ageing and the inherent characteristics of CCPs could explain these results in ICH incidence [25]. Nevertheless, in the near future, the ICH incidence might be influenced by increases in the percentage of prescriptions of new anticoagulants (NOACs) and improvements in the cardiovascular risk approach.

Little information about sex-related differences in ICH is currently available, but it appears that the incidence of ICH could be influenced by interactions between sex and other factors. The present study showed some sex-related clinical differences in a large database of ICH patients and thus adds accurate data to a topic for which limited information is available in the current literature, such as a higher prevalence of antiplatelet drug therapy among men. However, unlike the results obtained by other researchers, no significant differences in the incidence of ICH were found after sex stratification [26].

These data contrast with the results from a systematic review of 17 epidemiological studies, which reported a higher overall incidence of ICH in men [27]. Most likely, the presence of sex differences in risk factors encourages us to think about different approaches and the need for specific methods to assess the risk for ICH in CCPs.

Among the multiple ICH risk factors [5, 28], those eligible for intervention stand out: HAS-BLED score  $\geq 3$ , hypercholesterolemia and cardiovascular disease independently increased the risk of ICH, whereas the use of statins and the diagnosis of heart failure were identified as protective factors. These results reflect an insufficient control of modifiable risk factors. Regarding the relationship between hypercholesterolemia, statin use and ICH risk, the available evidence indicates contradictory results in both primary and secondary prevention [29, 30]. Heart failure has been identified as a comorbidity but not a protective factor [31]. There is no clear interpretation of the risk of ICH in the context of heart failure or of the role of low blood pressure as a preventive factor for ICH because the data describing the optimal BP goals in patients with HF are limited and contradictory [32, 33]. However, the risk of ICH could be related to the concurrence of atrial fibrillation and a greater or lesser indication of antiplatelet and anticoagulant therapy. Neither HT nor antiplatelet therapy were recognized ICH risk factors [34, 35] that appeared explicitly in our model. Nevertheless, these are included in the HAS-BLED score, among other common bleeding risk factors. However, neither the degree of control nor the severity or duration of other cardiovascular risk factors was investigated, nor the cardiovascular risk was not measured quantitatively.

The HAS-BLED score is a useful tool for close periodic monitoring and for checking avoidable risk factors [36]. Despite its low estimated discriminative power, a HAS-BLED score  $\geq 3$  showed high sensitivity and a negative predictive value for the risk of ICH. This result is of special interest from a clinical point of view because it introduces the concept of “unnecessarily premature and

**Table 4** Incidence Rate Ratio for ICH<sup>a</sup> risk factors in the CCP<sup>b</sup> population

Age	Incidence 10,000 person-years	Incidence Rate Ratio (exposed vs unexposed)
≥ 80 years	101 (85–120)	1.5 (0.9–2.2)
< 80 years	69 (46–100)	
<b>Cardiovascular risk factors</b>		
Arterial hypertension		
Yes	99 (83–117)	1.6 (1.1–2.5)
No	61 (40–89)	
Diabetes		
Yes	384 (292–497)	0.7 (0.6–1.1)
No	99 (81–120)	
Hypercholesterolemia		
Yes	104 (83–128)	1.4 (0.9–1.8)
No	77 (60–97)	
<b>Comorbidities</b>		
Cardiovascular disease <sup>*</sup>		
Yes	112 (86–145)	1.4 (1.0–1.9)
No	80 (65–97)	
Ischaemic cardiopathy		
Yes	98 (67–138)	1.2 (0.8–1.8)
No	86 (72–103)	
Peripheral arterial disease		
Yes	111 (65–178)	1.3 (0.7–2.1)
No	88 (74–103)	
Ischaemic stroke		
Yes	116 (67–189)	1.3 (0.8–2.2)
No	88 (74–103)	
Heart Failure		
Yes	72 (50–100)	0.7 (0.5–1.1)
No	96 (80–114)	
Falls (background)		
Yes	83 (51–126)	0.9 (0.6–1.4)
No	91 (76–107)	
<b>HAS-BLED score</b>		
≥ 3	104 (88–122)	3.3 (1.8–6.1)
< 3	31 (16–56)	
<b>Medication</b>		
NOAC <sup>c</sup>		
Yes	57 (12–165)	0.4 (0.1–1.4)
No	130 (110–151)	
VKA <sup>d</sup>		
Yes	103 (77–134)	1.2 (0.9–1.7)
No	84 (69–102)	
Antiplatelet drugs		
Yes	107 (88–130)	1.5 (1.1–2.1)

**Table 4** Incidence Rate Ratio for ICH<sup>a</sup> risk factors in the CCP<sup>b</sup> population (Continued)

Age	Incidence 10,000 person-years	Incidence Rate Ratio (exposed vs unexposed)
No	69 (53–90)	
Statis		
Yes	85 (68–105)	0.9 (0.6–1.2)
No	96 (75–120)	

Data are presented as value (95% confidence interval). (†) Cardiovascular disease includes ischemic cardiopathy and/or peripheral arterial disease and/or ischemic stroke and/or transient ischemic accident

<sup>a</sup>ICH intracerebral haemorrhage, <sup>b</sup>CCP complex chronic patient, <sup>c</sup>NOAC direct oral anticoagulant, <sup>d</sup>VKA vitamin K antagonists

avoidable mortality” for an episode of ICH as an indicator of the healthcare that these patients receive [18, 37]. Further research related to the sensitivity and specificity of the HAS-BLED score for the identification of ICH risk in CCPs should be performed to detect the best cut-off point for not only detection but also strategy planning. Using this approach, different HAS-BLED scores could lead to various preventive measures, which could range from optimizing HT control to deprescription of NSAIDs and antiplatelet drugs, particularly in the primary prevention of cardiovascular disease. A similar approach has been used regarding the prescription of statins to patients with a prior ICH episode [38]. Currently, there is an extensive trend towards optimization of the drug regimen of elderly patients, although a systematic and evidence-based approach has not yet been developed [39].

In this context, it is interesting to note that in the present study, 86.7% of patients with ICH and a HAS-BLED score  $\geq 3$  were hypertensive, and 93.3% had an active prescription of NSAIDs and/or antiplatelet drugs. The use of NSAIDs [40] and antiplatelet therapy with respect to the risk of ICH has been recognized, and

evidence suggests that this effect might not be dose-dependent [41]. These drugs interact by impairing thromboxane-dependent platelet aggregation and can thus prolong the bleeding time [42]. Moreover, 53.4% of the CCP population had an active antiplatelet prescription, although only 29.2% of the patients had suffered ischaemic cardiopathy and 7.7% suffered an ischaemic stroke and/or transient ischaemic accident. The antiplatelet drugs are probably prescribed not only for secondary prevention but also for primary prevention. The benefits of antiplatelet therapy for the secondary prevention of cardiovascular disease clearly outweigh the risks of bleeding, and low-dose aspirin is consistently recommended in this setting. However, no clear consensus exists regarding whether, and if so for whom, antiplatelet therapy is appropriate for the primary prevention of cardiovascular disease, which has led to different recommendations in the organizational guidelines [43, 44]. The lack of evidence regarding the effects of these recommendations is even greater in the older population. The ACC/AHA Guidelines do not recommend aspirin as a primary prevention strategy for adults older than 70 years of age because it results in a significantly higher risk of major haemorrhage and does not result in a significantly lower risk of cardiovascular disease than placebo [45, 46]. Bleeding complications are an inherent risk in anticoagulant and thrombolytic treatments, and the benefits and risks are strongly correlated [44]. This balance leads to complex decisions, particularly in a population such as CCPs, which is defined by its complexity. Having a tool for identifying those patients with a higher risk of ICH would help improve this decision process, among others. The fact that antiplatelet drugs but not anticoagulant drugs were associated with a high risk of ICH could be due to the use of the latter in a smaller group of cases (29.2% vs 53.4%), which leads to a more difficult detection of significant differences. It is likely that the cardiovascular profile risk of those patients with prescriptions of these drugs is different, as suggested by the data in the comparative tables.

The control of comorbidities, such as cardiovascular disease, hypercholesterolemia and HT, should also be prioritized in the follow-up of CCPs. However, it should

**Table 5** Independent ICH<sup>a</sup> risk factors for the entire CCP<sup>b</sup> population and by sex

	Total	Women	Men
HAS-BLED score $\geq 3$	3.5 (1.9–6.7)	4.2 (1.7–10.7)	2.9 (1.2–7.1)
Hypercholesterolemia	1.6 (1.1–2.4)	2.1 (1.2–3.5)	1.2 (0.7–2.1)
Cardiovascular disease*	1.5 (1.1–2.1)	1.1 (0.6–1.7)	2.2 (1.3–3.6)
Statis	0.6 (0.4–0.9)	0.6 (0.4–1.0)	0.6 (0.3–1.1)
Heart failure	0.6 (0.4–0.9)	0.7 (0.4–1.1)	0.5 (0.3–1.0)
NOAC <sup>d</sup>	0.5 (0.1–1.6)	0.2 (0.0–1.6)	0.9 (0.2–3.9)
VKA <sup>c</sup>	1.2 (0.9–1.7)	1.6 (1.0–2.6)	0.9 (0.5–1.6)
Falls (background)	0.9 (0.5–1.4)	0.9 (0.5–1.5)	0.7 (0.3–1.9)
Age $\geq 80$ years	1.3 (0.9–2.1)	2.3 (1.2–4.6)	0.9 (0.6–1.6)
Diabetes	0.7 (0.5–1.0)	0.6 (0.4–1.0)	0.9 (0.5–1.5)

Data are presented as odds ratio (95% confidence interval)

(\*) Cardiovascular disease includes ischemic cardiopathy and/or peripheral arterial disease and/or ischemic stroke and/or transient ischemic accident

<sup>a</sup>ICH intracerebral haemorrhage, <sup>b</sup>CCP complex chronic patient, <sup>c</sup>VKA vitamin K antagonists, <sup>d</sup>NOAC direct oral anticoagulant

**Table 6** Comparative ICH<sup>a</sup> annual incidence per 10,000 person/years

Author (year)	Studied population	ICH <sup>a</sup> incidence 10,000 person-years	
Current study (2020)	CCP <sup>b</sup> population	150.6	[127.3–174.7]
	< 80 years	111.6	[111.5–111.6]
	≥80 years	162.4	[162.4–162.5]
González (2016) [18]	> 18 years	2.3	[2.1–2.7]
Carlsson (2016) [19]	≥75 years	24.2	[19.5–28.9]
Jolink (2015) [20]	75–94 years	17.6	[11.0–28.0]
Krishnamurthi (2014) [21]	All ages		
	-High-income countries	4.8	[4.5–5.2]
	-Low-income countries	8.1	[7.3–9.3]
Stein (2012) [22]	≥80 years	12.5	[11.0–14.04]
Van Asch (2010) [6]	> 45 years	2.4	[1.9–3.1]
Lovellock (2007) [23]	≥75 years		
	OCS <sup>c</sup>	15.5	[9.6–21.3]
	OXVASC <sup>d</sup>	14.4	[9.5–19.2]
Sudlow (1997) [24]	45–84 years		
	Total	3.0–7.9	[2.1–11.4]
	PICH <sup>e</sup>	2.6–6.0	
	SAH <sup>f</sup>	0.4–1.9	

Data are presented as value [95% confidence interval]

<sup>a</sup>ICH intracerebral haemorrhage, <sup>b</sup>CCP complex chronic patient, <sup>c</sup>OCS Oxford Community Stroke Project, <sup>d</sup>OXVASC Oxford Vascular Study, <sup>e</sup>PICH Primary intracerebral haemorrhage, <sup>f</sup>SAH Subarachnoid haemorrhage

be considered that some inherent characteristics of these patients, such as institutionalization, cognitive impairment, or polypharmacy, might eventually be barriers to achieving optimal control [14].

Although patients with cardiovascular disease are expected to obtain HAS-BLED scores ≥3, the coexistence of different factors, such as advanced age, multimorbidity and polypharmacy, together with a higher incidence of ICH in CCPs would justify the individual, systematic and regular use of risk assessment tools for the detection of high-risk cases, although these might come with a high rate of false positives. Unfortunately, empirical evidence in this field is limited despite the clinical relevance of ICH and its associated adverse outcomes. This study adds to the available knowledge in an area of work that is considered very challenging due to the greater and new needs of CCPs and therefore offers an opportunity to explore clinical risk assessment modalities and prevention policies to attempt to reduce the prevalence and severity of diseases, in accordance to the suggested key points of the latest report from the European Stroke Organization, the Stroke Alliance for Europe and the World Health Organization [8, 47, 48].

Because ICH is a heterogeneous disease, this study has some limitations, such as those related to the possibility of underregistration. The information source did not allow differentiation of the type of

ICH, its aetiology, or its severity. Hypertensive vasculopathy is the most common cause of spontaneous ICH, and the main factor in preventing recurrence is blood pressure control [49]. Regardless of these facts, a more accurate classification of stroke into a pathogenic subtype evades the best clinical skills when the main goal is its prevention. For this reason, ICH subtype was not considered a useful variable in the risk assessment, although a better understanding of the underlying causes of the different subtypes is needed. The lack of comparative data in relation to some factors associated with the incidence of ICH, particularly those related to antiplatelet drugs and their combination with NOACs and/or other treatments should be considered. Furthermore, our results are based on a CCP population and might not be applicable to other populations. More studies are needed to evaluate the impact on the detection of those high-risk cases when adjusted by morbidity groups [50]. Finally, the usefulness and cost-effectiveness of a risk scale in daily clinical practice related to the incidence of ICH and its consequences should be evaluated [8].

## Conclusions

- The incidence of intracerebral haemorrhage in a complex chronic patient population was 151/10,000/

year (95% CI: 127–174), which is 5-to-60-fold higher than the incidence reported for the general population.

- In the population of complex chronic patients, the main risk factors associated with intracerebral haemorrhage were HAS-BLED score  $\geq 3$  and history of hypercholesterolemia and cardiovascular disease.
- The systematic evaluation of bleeding risk based on the HAS-BLED score or similar scores in complex chronic patients could be useful for the identification of individuals with a high risk of intracerebral haemorrhage, i.e., those who can benefit the most from optimizing the control of modifiable factors.

## Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12877-021-02004-4>.

**Additional file 1.**

**Additional file 2.**

## Abbreviations

BP: Blood pressure; CCP: Complex chronic patient; CI: Confidence interval; e-SAP: Electronic clinical records in primary care; CMBD: Minimum basic data set, Catalan acronym for *Conjunt Mínim Bàsic de Dades*; HT: Arterial hypertension; HF: Heart failure; ICD-10: International Classification of Diseases; ICH: Intracerebral haemorrhage; INR: International normalized ratio; IRR: Incidence rate ratio; MACA: Advanced Chronic Care Model, Catalan acronym for *Model d'Atenció a la Cronicitat Avanzada*; NOACs: New oral anticoagulants; NSAID: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds ratio; PIIC: Shared Individualized Intervention Plan, Catalan acronym for *Pla d'Intervenció Individualitzat Compartit*; SIRE: Integrated Electronic Prescription System, Catalan acronym for *Sistema Integrat de Recepta Electrònica*

## Acknowledgements

Not applicable.

### Ebrictus<sup>8</sup> Group Research Group.

Ma Lluïsa Queralt-Tomas<sup>9</sup>, Anna Panisello-Tafalla<sup>10</sup>, Jorgina Lucas-Noll<sup>11</sup>.

<sup>8</sup>Ebrictus Reserach Group. Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol). Barcelona, Spain.

<sup>9</sup>Primary care EAP Tortosa-Oest. Institut Català de la Salut. Catalonia, Spain.

<sup>10</sup>Primary care EAP Tortosa-Est. Institut Català de la Salut. Catalonia, Spain.

<sup>11</sup>Primary care SAP Terres de l'Ebre. Institut Català de la Salut. Catalonia, Spain.

## Authors' contributions

Conceptualization, B.L.-C., J.L.C.-E., A.G.-H., J.B.-O., F.M.M.-L.; Data curation, B.L.-C., E.M.-S., J.B.-O., J.F.-S.; Formal analysis, B.L.-C., J.L.C.-E., F.M.M.-L.; J.F.-S.; Funding acquisition, B.L.-C., J.L.C.-E. and Group Research EBRICTUS; Investigation, B.L.-C., J.L.C.-E., F.M.M.-L. J.B.-O., and Group Research EBRICTUS; Methodology, B.L.-C., J.L.C.-E., F.M.M.-L.; J.F.-S.; Project administration, B.L.-C., J.L.C.-E., F.M.M.-L.; Resources, B.L.-C., and Group Research EBRICTUS; Supervision, J.L.C.-E., F.M.M.-L.; Validation, B.L.-C., J.L.C.-E., J.F.-S., F.M.M.-L.; Visualization, B.L.-C., J.L.C.-E., F.M.M.-L.; J.F.-S.; Writing—original draft, B.L.-C., J.L.C.-E., A.G.-H., F.M.M.-L.; Writing—review and editing, B.L.-C., J.L.C.-E., F.M.M.-L. and Group Research EBRICTUS. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

## Funding

The present study was funded by a scholarship obtained through the specific collaboration agreement between the Catalan Health Institute (Terres de l'Ebre Territorial Management) and the Rovira i Virgili University for the preparation of a doctoral dissertation, in accordance to Resolution EMC/581/2019 of 28th February 2019 and published in the DOGC (Official Journal of the Generalitat de Catalonia) No. 7829 on 13th March 2019 (DI-2019). This research received no specific grant from funding agencies in the commercial or for-profit sectors.

## Availability of data and materials

Currently, the datasets used and/or analysed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request. All data generated or analysed during this study have been deposited in the public repository: doi:<https://doi.org/10.5061/dryad.0hr311d>.

## Ethics approval and consent to participate

The protocol was approved by the Research Ethics Committee of the Jordi Gol University Institute for Research in Primary Care (IDIAP Jordi Gol) (Code P16/087), was retrospectively registered in [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03247049) (NCT03247049) at August 11/2017, and complies with the Helsinki Declaration and the local ethics committee requirements for clinical research. To gather data from the study, registry information was collected from the government-run health-care provider responsible for all inpatient care in the county without any contact with the participants. For this type of study, formal consent is not required, and the requirement for informed patient consent was waived prior to the inclusion of their medical data in this study.

## Consent for publication

Not Applicable.

## Competing interests

Not applicable.

## Author details

<sup>1</sup>Department of Primary Care, Catalan Health Institute, EAP Tortosa-est, UDD Terres de l'Ebre; University Rovira Virgili, Tortosa, Spain. <sup>2</sup>Department of Primary Care, Catalan Health Institute, University Rovira i Virgili, CAP El Temple, Plaça Carrilet s/n. 43500, Tortosa, Catalunya, Spain. <sup>3</sup>Department of Primary Care, Catalan Health Institute, EAP Amposta, Amposta, Spain. <sup>4</sup>Department of Primary Care, Catalan Health Institute, EAP Tortosa-est, UDD Terres de l'Ebre, Tortosa, Spain. <sup>5</sup>Department of Primary Care, Catalan Health Institute, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), EAP Alcanar-Sant Carles de la Ràpita, Spain. <sup>6</sup>Unitat de Suport a la Recerca Terres de l'Ebre, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Tortosa, Spain. <sup>7</sup>Department of Primary Care, Catalan Health Institute; Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol); University Rovira i Virgili, Reus, Spain.

Received: 18 June 2020 Accepted: 1 January 2021

Published online: 05 February 2021

## References

1. Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, et al. The world report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–54. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4).
2. Iglesias FH, Celada CA, Navarro CB, Morales LP, Visus NA, Valverde CC, et al. for SABCOMP group. Complex Care Needs in Multiple Chronic Conditions: Population Prevalence and Characterization in Primary Care. A Study Protocol. *Int J Integr Care*. 2018;18(2):16. doi: <https://doi.org/10.5334/ijic.3292>.
3. Blay C, Limón E. (Coord) Bases para un modelo catalán de atención a las personas con necesidades complejas: conceptualización e introducción a los elementos operativos. [Internet]. Barcelona: Departament de Salut; 2020. Available from: [http://salutweb.gencat.cat/web/content/\\_ambits-actuacio/Linies-ductuacio/Estrategies-de-salut/enapisc/enapisc-cronicitat-complexa.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/content/_ambits-actuacio/Linies-ductuacio/Estrategies-de-salut/enapisc/enapisc-cronicitat-complexa.pdf) (Accessed 26/June/2020).
4. Beard JR, Officer A, Cassels A. World report on ageing and health. Geneva: World Health Organization; 2015. [Internet] Available from: <http://www.who.int/ageing/publications/world-report-2015/en/> (Accessed 26/June/2020).
5. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, risk factors, and clinical features of Intracerebral hemorrhage: An update. *J Stroke*. 2017;19(1):3–10. <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>.
6. van 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(2):167–76. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70340-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70340-0).

7. Poon MT, Bell SM, Al-Shahi SR. Epidemiology of Intracerebral Haemorrhage. *Front Neurol Neurosci*. 2015;3:7:1–12. <https://doi.org/10.1159/000437109>.
8. Norving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action plan for stroke in Europe 2018–2030. *Eur Stroke J*. 2018;3(4):309–36. <https://doi.org/10.1177/2396987318808719>.
9. Martínez de la Iglesia J, Dueñas Herrero R, Onís Vilches MC, Aguado Taberné C, Albert Colomer C, Luque Luque R. Adaptación y validación al castellano del cuestionario de Pfeiffer (SPMSQ) para detectar la existencia de deterioro cognitivo en personas mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)*. 2001;117(4):129–34. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(01\)72040-4](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(01)72040-4).
10. Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke*. 1999;30(8):1538–41. <https://doi.org/10.1161/01.str.30.8.1538>.
11. Bruno A, Shah N, Lin C, Close B, Hess DC, Davis K, et al. Improving modified Rankin scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke*. 2010;41(5):1048–50. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.571562>.
12. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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*. 2010;138(5):1093–100. <https://doi.org/10.1378/chest.10-0134>.
13. Castini D, Persampieri S, Sabatelli L, Erba M, Ferrante G, Valli F, Centola M, Carugo S. Utility of the HAS-BLED score for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessel*. 2019 Oct;34(10):1621–30. <https://doi.org/10.1007/s00380-019-01405-1>.
14. ENAPISC. El procés assistencial d'atenció a la cronicitat i la complexitat a la xarxa d'atenció primària. Estratègia Nacional d'Atenció Primària i Salut Comunitària (ENAPISC). [Internet]. Barcelona: Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2019. Available from: [http://salutweb.gencat.cat/web/content/\\_ambits-actuacio/Linies-ductuacio/Estrategies-de-salut/enapisc-enapisc-cronicitat-complexa.pdf](http://salutweb.gencat.cat/web/content/_ambits-actuacio/Linies-ductuacio/Estrategies-de-salut/enapisc-enapisc-cronicitat-complexa.pdf) (Accessed 20/August/2020).
15. Hesami O, Kasmaei HD, Matini F, Assarzagadeh F, Mansouri B, Jabbehari S. Relationship between intracerebral hemorrhage and diabetes mellitus: a case-control study. *J Clin Diagn Res*. 2015;9(4):OC08–10. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2015/112226.3741>.
16. González-Henares MA, Clua-Espuny JL, Lorman-Carbo B, Fernández-Saez J, Queralt-Tomas L, Muria-Subirats E, et al. Risk of long-term mortality for complex chronic patients with Intracerebral hemorrhage: a population-based e-cohort observational study. *Adv Ther*. 2020;37(2):833–46. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01206-y>.
17. González-Henares MA, Clua-Espuny JL, Queralt-Tomas MLL, Campo-Tamayo W, Muria-Subirats E, Panisello-Tafalla A, et al. Relationship between Hemorrhagic Stroke and Mortality in Chronic Complex Outpatients: Results from a Community Cohort of Patients. *J Aging Sci*. 2017;5(2):180. <https://doi.org/10.14740/cr839>.
18. Gonzalez-Henares A, 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):385–95. <https://doi.org/10.33588/m62092015470>.
19. Carlsson M, Willsgaard T, Johnsen SH, Vangen-Lønne A, Løchen M, -L M, Njølstad I, Mathiesen EB. Temporal trends in incidence and case fatality of Intracerebral hemorrhage: the Tromsø study 1995–2012. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016;6:40–9. <https://doi.org/10.1159/000447719>.
20. Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers PJ, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015;85:1318–24. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002015>.
21. Krishnamurthi RV, Moran AE, Forouzanfar MH, Bennett DA, Mensah GA, Lawes CM, et al. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study. *Glob Heart*. 2014;9:101–6. <https://doi.org/10.1016/j.ghart.2014.01.003>.
22. Stein M, Misselwitz B, Hamann GF, Scharbrodt W, Schummer DJ, Oertel MF. Intracerebral hemorrhage in the very old: future demographic trends of an aging population. *Stroke*. 2012;43(4):1126–8. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.644716>.
23. Lovelock CE, Molyneux AJ, Rothwell PM, Oxford Vascular Study. Change in incidence and aetiology of intracerebral haemorrhage in Oxfordshire, UK, between 1981 and 2006: a population-based study. *Lancet Neurol*. 2007;6:487–93. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70107-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70107-2).
24. Sudlow CLM, Warlow CP. Comparable Studies of the Incidence of Stroke and its Pathological Types. *Stroke*. 1997;28(3):491–9. <https://doi.org/10.1161/01.STR.28.3.491>.
25. Camacho E, LoPresti MA, Bruce S, Lin D, Abraham M, Appelboom G, Taylor B, McDowell M, DuBois B, Sathe M, Sander CE. The role of age in intracerebral hemorrhages. *J Clin Neurosci*. 2015;22(12):1867–70. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.04.020>.
26. Roquer J, Rodríguez-Campello A, Jiménez-Conde J, Cuadrado-Godia E, Giral-Steinhauer E, Vivanco Hidalgo RM, et al. Sex-related differences in primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2016;87(3):257–62. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002792>.
27. Appellos P, Stegmayr B, Terént A. Sex differences in stroke epidemiology: a systematic review. *Stroke*. 2009;40(4):1082–90. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540781>.
28. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. For INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112–23. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60834-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60834-3).
29. Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(7):1833–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001326>.
30. Gonzalez-Castellon MA, Marshall RS. Statin use and brain hemorrhage: real risk or unfounded fear? *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1353–4. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.2463>.
31. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al. for American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014;45(12):3754–832. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000046>.
32. Biffi A, Anderson CD, Batten TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A, et al. Association between blood pressure control and risk of recurrent intracerebral hemorrhage. *JAMA*. 2015;314(9):904–12. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.10082>.
33. Oh GC, Cho HJ. Blood pressure and heart failure. *Clin Hypertens*. 2020;26:1. <https://doi.org/10.1186/s40885-019-0132>.
34. Chiquete E, Ruiz-Sandoval MC, Alvarez-Palazuelos LE, Padilla-Martínez JJ, González-Corredo J, Ruiz-Sandoval JL. Hypertensive intracerebral hemorrhage in the very elderly. *Cerebrovasc Dis*. 2007;24(2–3):196–201. <https://doi.org/10.1159/000104477>.
35. García-Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanás A. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160046. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0160046>.
36. Lip GY, Lane DA. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J Thromb Haemost*. 2016;14(9):1711–4. <https://doi.org/10.1111/jth.13386>.
37. Melchor I, Nolasco A, García-Sencheres C, Pereyra-Zamora P, Pina JA, Moncho J, et al. Avoidable mortality. Changes in the new century? *Gac Sanit*. 2008;22(3):200–9. <https://doi.org/10.1157/13123965>.
38. Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M, Pedersen HS, Prior A, Lietzen LW, Brynningens PK, Fenger-Gron M. Statins and risk of Intracerebral hemorrhage in individuals with a history of stroke. *Stroke*. 2020;51(4):1111–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027301>.
39. Edey R, Edwards N, Von Sychowski J, Bains A, Spence J, Martinussen D. Impact of deprescribing rounds on discharge prescriptions: an interventional trial. *Int J Clin Pharm*. 2019;41(1):159–66. <https://doi.org/10.1007/s11096-018-0753-2>.
40. Islam MM, Poly TN, Walther BA, Yang HC, Lin MC, Li YC. Risk of hemorrhagic stroke in patients exposed to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a meta-analysis of observational studies. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3–4):166–76. <https://doi.org/10.1159/000490741>.
41. Serebruany VL, Steinhubl SR, Berger PB. Analysis of risk of bleeding complications after different doses of aspirin in 192,036 patients enrolled in 31 randomized controlled trials. *Am J Cardiol*. 2005;95:1218–22. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.049>.
42. Gurbel P, Tantry U, Weisman S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use. *J Thromb Thrombolysis*. 2019;47(1):16–30. <https://doi.org/10.1007/s11239-018-1764-5>.
43. Godley RW, Hernandez-Vila E. Aspirin for Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Tex Heart Inst J*. 2016;43(4):318–9. Published 2016 Aug 1. <https://doi.org/10.14503/THJ-16-5807>.

44. Patrono C, Baigent C. Role of aspirin in primary prevention of cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(11):675–86. <https://doi.org/10.1038/s41569-019-0225-y>.
45. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Brooker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*. 2019; 140(11):e596–646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678> [erratum in: *circulation*. 2019;140(11): e649-e650. Erratum in: *circulation*. 2020;141(4): e60. Erratum in: *circulation*. 2020;141(16): e774].
46. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1509–18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805819>.
47. Stevens E, Emmett E, Wang Y, McKevitt C, Wolfe CDA. The Burden of Stroke in Europe. Report. King's College London for the Stroke Alliance for Europe (SAFE). 2018. [Internet] Available from: <http://www.strokeurope.eu/downloads/TheBurdenOfStrokeInEuropeReport.pdf> (Accessed 02/August/2020).
48. Cerezo Cerezo J, Arias LC. Population stratification: A fundamental instrument used for population health management in Spain: World Health Organization; 2018. [Internet] Available from: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/364191/gpb-population-stratification-spain.pdf?ua=1](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/364191/gpb-population-stratification-spain.pdf?ua=1) (Accessed 02/August/2020).
49. Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(15):1804–18. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.072>.
50. Nnoaham KE, Cann KF. Can cluster analyses of linked healthcare data identify unique population segments in a general practice-registered population? *BMC Public Health*. 2020;20(1):798. <https://doi.org/10.1186/s12889-020-08930-z>.

## Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

---

## Article 2

### Títol

Grups de morbiditat ajustada i hemorràgia intracerebral: un estudi de cohorts retrospectiu en l'Atenció Primària

### Autors

Blanca Lorman Carbó, Josep Lluís Clua Espuny, Eulàlia Muria Subirats, Juan Ballesta Ors, Maria Antònia González Henares, Meritxell Pallejà Millán, Francisco M. Martín Luján.

### Referència

*Int J Environ Res Public Health*. 2021 Dec 17;18(24):13320. doi: 10.3390/ijerph182413320.

### Informació i mètriques de la revista

*International Journal of Environmental Research and Public Health* (IJERPH) és una revista interdisciplinària, revisada per parells i d'accés obert, publicada semestralment en línia per MDPI (Multidisciplinary Digital Publishing Institute, eISSN 1660-4601, Suïssa). Cobreix Ciències i Enginyeria Ambientals, Salut Pública, Salut Ambiental, Higiene Laboral, Salut Econòmica i Recerca en Salut Global. Està indexada en Scopus, SCIE i SSCI (Web of Science), PubMed, MEDLINE, PMC, Embase, GEOBASE, CAPlus/SciFinder i moltes altres bases de dades.

La seva mètrica segons JIF (*Journal Impact Factor*) és: 3,390 (2020) i 3,789 (5 anys).

Classificació SSCI (índex de cites en ciències socials): SALUT PÚBLICA, AMBIENTAL I LABORAL (42/176), quartil Q1, percentil 76.

Classificació SCIE (índex de citació científica ampliat): CIÈNCIES AMBIENTALS (118/274), quartil Q2, percentil 57.



International Journal of  
*Environmental Research  
and Public Health*



Article

## Adjusted Morbidity Groups and Intracerebral Haemorrhage: A Retrospective Primary Care Cohort Study

Lorman Carbó et al. *J. Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 13320. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413320>

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## Resum

Les taxes d'ICH estan augmentant entre els pacients de més edat amb malalties cròniques i de maneig complex. Aquesta complexitat comporta una major dificultat per gestionar les necessitats assistencials d'aquests pacients i del seu entorn sociofamiliar, i l'ús dels serveis sanitaris. Els GMA són una eina d'estratificació que permet agrupar les poblacions segons tipus de malalties, nombre de sistemes afectats i complexitat de cada malaltia, des d'un estrat de risc més lleu (GMA-1) fins al més greu (GMA-4).

L'objectiu principal d'aquest estudi va ser avaluar el risc d'ICH en la població de major complexitat (GMA-4) i identificar factors de risc associats i potencialment modificables.

Es va realitzar un estudi de cohorts retrospectiu, multicèntric i comunitari, que inclou pacients del grup GMA-4 sense antecedents d'ICH, amb un seguiment durant cinc anys (de l'01/01/2015 al 31/12/2019) a l'àmbit d'Atenció Primària de Terres de l'Ebre. Els casos es van identificar a partir del registre a la història clínica electrònica de la base de dades de l'Institut Català de la Salut. La variable principal va ser el registre d'un episodi d'ICH durant el període d'estudi. Es van incloure variables demogràfiques, clíniques i farmacològiques. Es va realitzar un anàlisi estadístic per detectar variables pronòstiques d'ICH, estratificant per edat i sexe. Els factors de risc independents es van obtenir a partir de models de regressió logística.

Es van avaluar 4.686 subjectes amb la condició GMA-4, dels quals un 57,2% van ser dones. L'edat mitjana va ser de 84 anys (IQR 75 a 90). La taula 1 de l'article mostra les característiques basals de la població d'estudi. En total, es van registrar 170 (3,6%) episodis d'ICH durant el període d'estudi, dels quals 55 (32,4%) es van donar entre el subgrup d'alta complexitat, un 53,5% eren dones, amb una edat mitjana de 84,5 anys (IQR 79 a 90). Es van trobar diferències rellevants en pacients amb ICH en comparació amb pacients sense ICH pel que fa als següents factors: major percentatge de pacients  $\geq 80$  anys (72,9% vs. 64,0%;  $p = 0,021$ ), major prevalença de malalties cardiovasculars (39,4% vs. 30,4%;  $p = 0,015$ ), major prevalença d'antecedents d'ictus isquèmic o accident isquèmic transitori (11,8% vs. 6,8%;  $p = 0,018$ ); i major ús d'antiagregants plaquetaris (66,5% vs. 54,9%;  $p = 0,004$ ) i NACO (5,9% vs. 2,6%;  $p = 0,025$ ). No es van trobar diferències significatives en la puntuació de l'escala HAS-BLED, tot i que sí van aparèixer a l'estratificar segons el nivell de complexitat: globalment un 23,6% de la població eren pacients d'alta complexitat (nivells 4 i 5), tot augmentant fins un 32,4% en pacients que van patir una ICH (en comparació amb el 23,4% dels pacients sense

ICH;  $p = 0,037$ ). Per altra banda, es van observar diferències per sexe en pacients que van patir un episodi d'ICH (vegeu la taula 2 de l'article). Les dones eren més grans que els homes (87 anys (IQR de 82 a 92) vs. 82 anys (IQR de 77 a 88);  $p < 0,001$ ), tenien una major prevalença d'hipercolesterolèmia (63,7% vs. 46,8%;  $p = 0,040$ ) i un ús més elevat d'ISRS (49,5% vs. 32,9%;  $p = 0,043$ ). En canvi, els homes presentaven una major prevalença de malalties cardiovasculars (48,1% vs. 31,9%;  $p = 0,045$ ), diabetis *mellitus* (53,2% vs. 35,2%;  $p = 0,027$ ) amb HbA1c més alta (7,0 (IQR de 5,6 a 7,8) vs. 6,2 (IQR de 5,4 a 7,2);  $p = 0,032$ ), un consum d'alcohol d'alt risc significativament més elevat (34,2% vs. 3,3%;  $p < 0,001$ ) i tabaquisme (31,6% vs. 4,4%;  $p < 0,001$ ). Més homes que dones van puntuar  $\geq 3$  a l'escala HAS-BLED (65,6% vs. 32,8%, respectivament;  $p < 0,001$ ). També van aparèixer al diferenciar entre els pacients GMA-4 d'alta i baixa complexitat (vegeu taula 3 de l'article). Entre els pacients d'alta complexitat, va ser més freqüent la puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  (54,8% vs. 40,8% del pacients amb complexitat baixa;  $p < 0,001$ ) i major mortalitat (49,6% vs. 31,9% respectivament;  $p < 0,001$ ).

La densitat d'incidència d'ICH va ser de 85/10.000 persones-any (IC 95% de 85 a 86), amb una major densitat en homes que en dones (95 [IC 95% de 94 a 95] vs. 79 [IC 95% de 79 a 80], respectivament). Entre els pacients del grup GMA-4, aquells inclosos en el subgrup d'alta complexitat presentaven una densitat d'incidència d'ICH superior (129/10.000 persones-any; IC 95% de 128 a 129), arribant als seus nivells màxims en aquells majors de 85 anys (138/10.000 persona-any; IC 95% de 137 a 138). La incidència d'ICH dels GMA-4 amb alta complexitat estratificada per grups d'edat i per puntuació HAS-BLED es mostra a la taula 4 de l'article. Tot i que no és estadísticament significatiu, una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  es va associar amb un augment del risc d'ICH a la població GMA-4 (OR 1,2; IC 95% de 0,9 a 1,7). Pel que fa a la validesa de la puntuació HAS-BLED per detectar el risc d'ICH, el millor AUC (0,7) es va obtenir per als subjectes GMA-4 amb el nivell de complexitat més alt (5), amb un punt de tall  $\geq 3$ .

Es va trobar que l'alta complexitat era un factor predictiu d'ICH a l'anàlisi de regressió logística no ajustada (OR 1,57; IC 95% de 1,13 a 2,18;  $p = 0,007$ ) i un factor predictiu independent en l'anàlisi multivariant (OR 1,42; IC 95% de 1,02 a 1,99;  $p = 0,037$ ). Altres factors de risc independents associats van ser l'edat  $\geq 80$  anys i l'ús d'antiagregants plaquetaris (vegeu la taula 5 de l'article). A la figura 2 es mostra la comparació de les corbes d'incidència acumulada ICH per a cada grup de complexitat (alta/baixa). La incidència d'ICH durant el

seguiment va ser significativament més alta en el subgrup d'alta complexitat, amb una *HR* global d'1,78 (IC 95% de 1,29 a 2,45;  $p < 0,01$ ) i d'1,59 (IC 95% de 1,15 a 2,20;  $p < 0,01$ ) en l'anàlisi multivariant. Altres variables significatives van ser l'edat  $\geq 80$  anys (*HR* 1,77; IC 95% de 1,15 a 2,20;  $p < 0,01$ ) i el tractament amb antiagregants (*HR* 1,48; IC 95% de 1,07 a 2,05;  $p = 0,02$ ). També es va observar una mortalitat global del 30% entre els pacients GMA-4, encara que significativament superior si aquests presentaven un episodi d'ICH (41,2% vs. 29,5%;  $p = 0,002$ ). Tot i que la mortalitat va ser superior en el grup d'alta complexitat en comparació amb el grup de baixa complexitat (43,1% vs. 25,9%;  $p < 0,001$ ), les diferències en mortalitat entre grups no van assolir el nivell de significació quan s'associava l'episodi d'ICH (52,7% vs. 35,7%, respectivament;  $p = 0,051$ ), ni durant el seguiment (*log-rank test* = 0,067) (vegeu figura 3 de l'article).

En conclusió, el GMA-4 s'associa a un major risc d'ICH, especialment en pacients d'alta complexitat i amb ús d'antiagregants plaquetaris. En aquests pacients cal fer un seguiment especialment acurat del risc d'ICH, especialment en aquells que prenen fàrmacs que poden augmentar el risc d'hemorràgia.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó



Article

# Adjusted Morbidity Groups and Intracerebral Haemorrhage: A Retrospective Primary Care Cohort Study

Blanca Lorman-Carbó <sup>1,2</sup>, Josep Lluís Clua-Espuny <sup>1,2,\*</sup>, Eulalia Muria-Subirats <sup>1</sup>, Juan Ballesta-Ors <sup>1</sup>,  
Maria Antònia González-Henares <sup>1</sup>, Meritxell Pallejà-Millán <sup>3,4</sup> and Francisco M. Martín-Luján <sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Primary Health-Care Centre, Institut Català de la Salut, Primary Care Service (SAP) Terres de l'Ebre, 43500 Tortosa, Spain; blancalormancarbo@gmail.com (B.L.-C.); eumuria@gmail.com (E.M.-S.); juan.ballesta.ors@gmail.com (J.B.-O.); doctoragonzalezhenares@gmail.com (M.A.G.-H.)

<sup>2</sup> Biomedicine Doctoral Programme, University Rovira i Virgili, 43201 Reus, Spain

<sup>3</sup> Research Support Unit Tarragona, Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP JGol), 43202 Reus, Spain; mpalleja@idiapjgol.info (M.P.-M.); paco.martin@urv.cat (F.M.M.-L.)

<sup>4</sup> Faculty of Medicine and Health Sciences, University Rovira i Virgili, 43201 Reus, Spain

\* Correspondence: jlclua@telefonica.net

† Senior supervisory author.

**Abstract:** Background: Intracerebral haemorrhage rates are increasing among highly complex, elderly patients. The main objective of this study was to identify modifiable risk factors of intracerebral haemorrhage. Methods: Multicentre, retrospective, community-based cohort study was conducted, including patients in the Adjusted Morbidity Group 4 with no history of intracerebral haemorrhage. Cases were obtained from electronic clinical records of the Catalan Institute of Health and were followed up for five years. The primary outcome was the occurrence of intracerebral haemorrhage during the study period. Demographic, clinical and pharmacological variables were included. Logistic regression analyses were carried out to detect prognostic variables for intracerebral haemorrhage. Results: 4686 subjects were included; 170 (3.6%) suffered an intracerebral haemorrhage (85.8/10,000 person-year [95% CI 85.4 to 86.2]). The HAS-BLED score for intracerebral haemorrhage risk detection obtained the best AUC (0.7) when used in the highest complexity level (cut-off point  $\geq 3$ ). Associated independent risk factors were age  $\geq 80$  years, high complexity and use of antiplatelet agents. Conclusions: The Adjusted Morbidity Group 4 is associated with a high risk of intracerebral haemorrhage, particularly for highly complex patients and the use of antiplatelet agents. The risk of bleeding in these patients must be closely monitored.



**Citation:** Lorman-Carbó, B.; Clua-Espuny, J.L.; Muria-Subirats, E.; Ballesta-Ors, J.; González-Henares, M.A.; Pallejà-Millán, M.; Martín-Luján, F.M. Adjusted Morbidity Groups and Intracerebral Haemorrhage: A Retrospective Primary Care Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 13320. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413320>

Academic Editor: Paul B. Tchounwou

Received: 4 November 2021

Accepted: 14 December 2021

Published: 17 December 2021

**Keywords:** cerebral haemorrhage; chronicity; multimorbidity; primary health care

## 1. Introduction

Intracerebral haemorrhage (ICH) accounts for approximately 80% of haemorrhagic strokes and is the second most common subtype of stroke after the ischemic. ICH still has limited treatment options and is one of the leading global causes of disability and mortality [1]. An overall stabilisation of age-adjusted ICH incidence has been documented during the last 30 years. However, an increase of ICH in the elderly suggests that the cumulative incidence and prevalence are likely to increase with population ageing and the increase in life expectancy [2,3]. Newly updated guidelines from the World Health Organisation, the European Stroke Organisation and the Stroke Alliance aim to further decrease ICH mortality and improve disability outcomes [4–6]. However, they lack specific guidance for the identification and control of predisposing factors. Population ageing and widespread use of antithrombotic medications demand specific risk stratification strategies to mitigate the modifiable risk factors of ICH in order to reduce morbidity and mortality [2].

Several risk scores to predict bleeding in patients with atrial fibrillation (AF) have been proposed [7–9]. However, the score most frequently included in the guidelines is the HAS-BLED, the only one that predicts ICH in patients with AF treated with anticoagulants [10,11].

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

This score includes the most common bleeding risk factors [12] and is easily implemented in daily practice to identify and follow-up patients with and without AF [13]. Recent studies from our setting show that complex chronic patients are a high-risk group for ICH, with ICH incidences from 5 to 60 times higher than the general population. Notably, the HAS-BLED has shown high sensitivity in this subgroup of population for the identification of individuals at high risk of ICH [14,15].

Complexity reflects the difficulty of managing a patient's care requirements and the need to apply specific individual care plans that take into account multimorbidity, health services use and the patient's environment [16]. Approximately 4–5% of the Spanish population are considered complex patients [16]. Since the definition of complexity can be subjective, it is essential to use stratification models based on comorbidities to identify subpopulations of interest in terms of mortality, hospitalisation, primary care attendance and pharmaceutical consumption [17]. The Adjusted Morbidity Groups (GMA in its Spanish acronym) are a novel tool for population grouping and risk stratification; they have been developed with data from the Spanish health systems and have obtained good results when compared with other European risk assessment and stratification strategies [18–20]. GMAs are currently part of the Chronic Care Strategy of the Spanish Ministry of Health, and over 80% of the Spanish population has already been stratified in GMA [21]. Supplementary S1 of Supplementary Materials details the variables of the GMA system. Essentially, the GMA considers the type of disease (acute or chronic), the number of systems affected and the complexity of each disease in order to classify people in four strata based on their morbidity-associated risk (from mildest (GMA-1) to most severe (GMA-4)).

Understanding ICH in highly complex patients is essential to implement preventative strategies and improve management. The aim of this study is to evaluate the risk of ICH among the GMA-4 population and to identify potentially modifiable risk factors.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

This is a multicentre, retrospective, community-based cohort study including patients in the most severe morbidity adjusted group (GMA-4), followed up for five years (from 1 January 2015 to 31 December 2019) in primary care centres in the Terres de l'Ebre health area, Catalonia, Spain. This geographical area includes eleven primary care teams operating collaboratively with a hospital with secondary care services, a nursing home, mental health and social services. This model aims to manage the enhanced needs and demands generated by patients with frequent exacerbations and intensive use of healthcare services.

### 2.2. Patients

All patients included in this study corresponded to the most severe morbidity adjusted group (GMA-4) with no prior history of ICH at the beginning of the study and had an active medical record in one of the participating health centres. The clinical record system automatically defines the risk status of patients according to GMA criteria. The patients had to live in the study area, including long-term nursing/residential care facilities.

The exclusion criteria were: (1) diagnosis of progressive and irreversible chronic disease unlikely to respond to specific treatments and with limited life prognosis (MACA, its Catalan acronym for Advanced Chronic Care Model) [16]; (2) pregnancy; and (3) patients with a history of cancer or active cancer. Active oncological disease and pregnancy and/or childbirth are differentiated in the GMA stratification and excluded from the GMA-4 subgroup (see Supplementary S2 of Supplementary Materials).

### 2.3. Outcomes

The main outcome was the diagnosis of an ICH episode (ICD-10 code I60–70) during the study period. The follow-up time was established from the registration as GMA-4 in the clinical records (1 January 2015) until the end of the study, the occurrence of an ICH event or death from any cause.

#### 2.4. Covariates

In addition to socio-demographic covariates (age, sex and type of residence (considered institutionalised if they lived in a long-term nursing/residential care home)), the main covariates for this study were clinical and pharmacological.

##### 2.4.1. Categorical Variables

Hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, atrial fibrillation, heart failure, coronary artery disease, stroke or transient ischemic attack, peripheral arterial disease, thromboembolism, chronic kidney disease, chronic liver disease, cognitive impairment or dementia, record of previous falls and smoking. The variable cardiovascular disease was created, including the following diagnoses: ischemic heart disease, stroke or transient ischemic attack and/or peripheral arterial disease. Complexity was categorised as low (levels 2 and 3) and high (levels 4 and 5). ICD-10 was used to code all clinical diagnoses.

##### 2.4.2. Continuous Variables

Mean systolic blood pressure (SBP; in mmHg), glycosylated haemoglobin A1c (%) and the variables contained in the HAS-BLED scale: elderly (age > 65 years); uncontrolled hypertension (SBP  $\geq$  160 mmHg); abnormal liver function (cirrhosis or bilirubin > 2 $\times$  normal values with AST/ALT/AP > 3 $\times$  normal values); abnormal kidney function (dialysis, transplant, Cr > 2.3 mg/dL [or > 200  $\mu$ mol/L]); history of stroke; bleeding tendency or predisposition; labile INRs (unstable/high value, time in therapeutic range < 60%) in patients taking vitamin K antagonists (VKA); use of antiplatelet agents or nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAIDs); and high-risk alcohol consumption ( $\geq$ 8 drinks/week). A HAS-BLED score  $\geq$  3 indicates an increased risk of bleeding [12].

Pharmacological treatments: oral anticoagulants including VKA and non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs), antiplatelet agents, NSAIDs, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), statins and proton pump inhibitors (PPI). All pharmacological variables were coded according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC code).

#### 2.5. Data Source

The Department of Information and New Technologies of the Management Department of Terres de l'Ebre (Catalan Institute of Health) performed an automated extraction of the data, which were included in an ad hoc repository. All data were considered confidential and treated according to Regulation 2016/679 of April 27 of the European Parliament and Council on Data Protection and the Spanish Organic Law 3/2018 of December 5. The GMA-4 group was automatically identified from the e-SAP database of the Catalan Institute of Health, as well as the demographic and clinical ICD-10 codes. Pharmacological variables were collected from the SIRE (Catalan acronym for Integrated Electronic Prescription System). In addition, the HAS-BLED score was automatically calculated for all patients based on the data registered in their medical history at the beginning of the study.

#### 2.6. Statistical Analysis

Data are presented using frequencies and percentages for categorical variables, means with standard deviations for continuous variables, and median and first and third quartiles (interquartile range [IQR]) for not normally distributed variables. To detect differences between the two groups, we used the  $\chi^2$  test for categorical variables and the *t*-test or Mann–Whitney U-test for continuous variables depending on whether the variables were normally distributed or not (respectively), as indicated by the Shapiro–Wilk test.

The total incidence density (ID) of ICH was calculated by 10,000 person–years and stratified by age groups. Multiple linear regression models were used to assess the association between ICH risk and complexity, considering ICH as a response variable and high or low GMA complexity as a factor of the study. Variables associated with a higher risk of ICH based on available evidence and clinical significance were included in the

analysis (socio-demographic, cardiovascular risk factors, comorbidities, clinical data and pharmacological variables) [22,23]. To select the final model, a stepwise algorithm was performed in both directions, and a model was chosen according to the minimal value of Akaike Information Criterion (AIC) and clinical relevance. The results are presented as odds ratio (OR) with 95% confidence intervals (CIs).

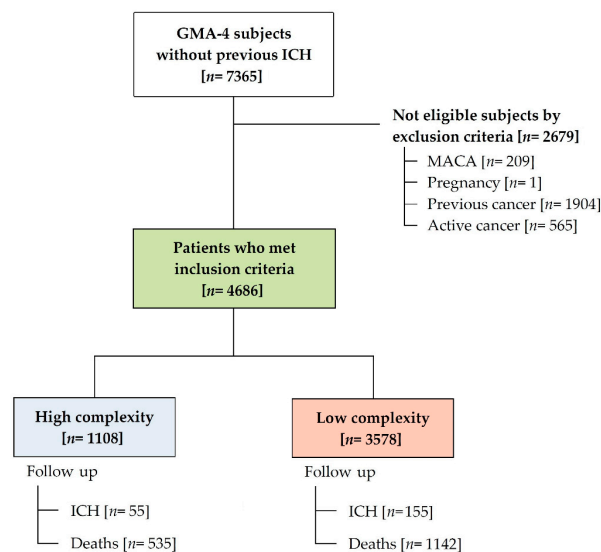
Cox proportional-hazards regression models were used to estimate the hazard ratio (HR) and 95% CIs, with time until ICH as response variable. With the same variables of the logistic regression model, we performed a non-adjusted model, a model adjusted by sex and age, and a multivariate adjusted model. Survival Kaplan–Meier curves for each GMA-complexity group (high/low) were plotted for ICH incidence in the entire study population and mortality in the ICH group.

The statistical package R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; version R 3.4.3 for Windows) was used for all analyses. Statistical significance was set at  $p$ -value < 0.05.

### 3. Results

#### 3.1. Characteristics of the Study Population

In total, 4.83% of the adult population (from a total of 152,351 people 15 and over) in the Terres de l'Ebre was registered as GMA-4. After excluding 2679 subjects due to ineligibility, 4686 GMA-4 subjects (1108 highly complex patients) were preselected. A total of 170 (3.6%) ICH events were registered during the study period (ID of 85.8/10,000 person-year (95%CI from 85.4 to 86.2)), of which 55 (32.4%) happened among the high-complexity subgroup. Figure 1 shows a flow diagram of the study.



**Figure 1.** Flow diagram of the study: participant selection (included and excluded), distribution in groups and follow-up according to ICH occurrence. ICH—intracerebral haemorrhage; MACA (Catalan acronym for Advanced Chronic Care Model)—diagnosis of progressive and irreversible chronic disease unlikely to respond to specific treatments and with a limited life prognosis.

Out of 4,686 participants analysed, 57.2% were women, and the median age was 84 years (IQR from 75 to 90); 93% of the population was  $\geq 65$  years old, and 64.3% were  $\geq 80$  years old. Follow-up time was 5 years (IQR from 3.7 to 5.0), differing between patients who suffered an ICH event and patients with no ICH (ICH 2.6 years (IQR from 1.3 to 3.6) vs. no-ICH 5 years (IQR from 4.0 to 5.0),  $p < 0.001$ ). Table 1 shows the baseline characteristics of the study population according to ICH occurrence.

**Table 1.** Baseline characteristics of GMA-4 population according to ICH occurrence during follow-up.

	Total (N = 4686)	Without ICH (N = 4516)	With ICH (N = 170)	<i>p</i> *
<b>Socio-demographic</b>				
Age (years)	84 (75–90)	84 (75–90)	84.5 (79–90)	0.082
≥65 years	4358 (93.0)	4195 (92.9)	163 (95.9)	0.178
≥80 years	3013 (64.3)	2889 (64.0)	124 (72.9)	0.021
Sex (female)	2680 (57.2)	2589 (57.3)	91 (53.5)	0.366
Institutionalised	219 (4.7)	216 (4.8)	3 (1.8)	0.100
<b>Cardiovascular risk factors</b>				
Hypertension	3828 (81.7)	3685 (81.6)	143 (84.1)	0.464
Diabetes mellitus	2048 (43.7)	1974 (43.7)	74 (43.5)	1.000
Hypercholesterolemia	2823 (60.2)	2728 (60.4)	95 (55.9)	0.270
<b>Comorbidities</b>				
Cardiovascular disease	1439 (30.7)	1372 (30.4)	67 (39.4)	0.015
Coronary artery disease	932 (19.9)	891 (19.7)	41 (24.1)	0.190
Stroke or transient ischemic attack	325 (6.9)	305 (6.8)	20 (11.8)	0.018
Peripheral artery disease	379 (8.1)	362 (8.1)	17 (10.0)	0.431
Atrial fibrillation	1053 (22.5)	1008 (22.3)	45 (26.5)	0.238
Heart failure	910 (19.4)	875 (19.4)	35 (20.6)	0.769
Thromboembolism	371 (7.9)	360 (8)	11 (6.5)	0.571
Chronic kidney disease	1072 (22.9)	1030 (22.8)	42 (24.7)	0.627
Chronic liver disease	370 (7.9)	357 (7.9)	13 (7.7)	1.000
Record of previous falls	395 (8.4)	377 (8.4)	18 (10.6)	0.373
Cognitive impairment/dementia	478 (10.2)	457 (10.1)	21 (12.4)	0.415
<b>Toxics</b>				
High-risk alcohol consumption	863 (18.4)	833 (18.4)	30 (17.6)	0.871
Smoking	838 (17.9)	809 (17.9)	29 (17.1)	0.854
<b>Clinical data</b>				
Systolic blood pressure (mmHg)	134 (125–140)	134 (125–140)	135 (130–142)	0.016
Systolic blood pressure ≥ 160 mmHg	121 (3.5)	117 (3.5)	4 (3.2)	1.000
Glycosylated haemoglobin A1c (%)	6.2 (5.6–7.1)	6.2 (5.6–7.0)	6.4 (5.5–7.4)	0.212
<b>HAS-BLED score</b>				
0	7 (0.2)	7 (0.2)	0 (0.0)	
1	251 (7.3)	248 (7.5)	3 (2.4)	
2	1653 (48.2)	1592 (48.2)	61 (48.8)	0.149
3	1182 (34.5)	1139 (34.5)	43 (34.4)	
4	304 (8.9)	287 (8.7)	17 (13.6)	
≥5	29 (0.9)	28 (0.9)	1 (0.8)	
<b>Medication</b>				
Oral anticoagulant (VKA/NOACs)	1117 (23.8)	1069 (23.7)	48 (28.2)	0.201
VKA	989 (21.2)	951 (21.1)	38 (22.4)	0.756
NOACs	128 (2.7)	118 (2.6)	10 (5.9)	0.025
Antiplatelet agents	2593 (55.3)	2480 (54.9)	113 (66.5)	0.004
NSAIDs	3814 (81.4)	3675 (81.4)	139 (81.8)	0.978
Statins	3110 (66.4)	2993 (66.3)	117 (68.8)	0.543
SSRIs	1702 (36.3)	1631 (36.1)	71 (41.8)	0.115
PPI	4232 (90.3)	4080 (90.3)	152 (89.4)	0.786
<b>GMA Multimorbidity</b>				
3 chronic diseases	179 (3.8)	173 (3.8)	6 (3.5)	
≥4 chronic diseases	4507 (96.2)	4343 (96.2)	164 (96.5)	1.000
<b>GMA Complexity</b>				
Low complexity (levels 2–3)	3578 (76.4)	3463 (76.7)	115 (67.7)	
High complexity (levels 4–5)	1108 (23.6)	1053 (23.4)	55 (32.4)	0.037

Data are presented as frequencies (%) or median (Q1–Q3), according to the type of variable. (\*) The *p*-value corresponds to the differences in proportions using  $\chi^2$  test for qualitative variables and Mann–Whitney U non-parametric test for continuous variables. GMA—Spanish acronym for Adjusted Morbidity Group; ICH—intracerebral haemorrhage; NOACs—new oral anticoagulants; NSAIDs—non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI—Proton pump inhibitor; SSRIs—selective serotonin reuptake inhibitors; VKA—vitamin K antagonist.

Relevant differences were found in patients with ICH compared to patients without ICH with respect to the following factors: higher percentage of  $\geq 80$ -year-old patients (72.9% vs. 64.0%;  $p = 0.021$ ), higher prevalence of cardiovascular disease (39.4% vs. 30.4%;  $p = 0.015$ ), higher prevalence of history of ischemic stroke or transient ischemic attack (11.8% vs. 6.8%;  $p = 0.018$ ); and higher use of antiplatelet agents (66.5% vs. 54.9%;  $p = 0.004$ ) and NOACs (5.9% vs 2.6%;  $p = 0.025$ ). No significant differences in the HAS-BLED score were found.

Interestingly, we observed differences by sex in patients who suffered an ICH episode (see Table 2). ICH density incidence in men was 94.7/10,000 person-year (95% CI from 94.4 to 94.9), and 79.3/10,000 person-year in women (95% CI from 79.1 to 79.5). Women were older than men (87 years (IQR from 82 to 92) vs. 82 years (IQR from 77 to 88);  $p < 0.001$ ), had a higher prevalence of hypercholesterolemia (63.7% vs. 46.8%;  $p = 0.040$ ) and a higher use of selective serotonin reuptake inhibitors (49.5% vs. 32.9%;  $p = 0.043$ ). In contrast, men presented a higher prevalence of cardiovascular disease (48.1% vs. 31.9%;  $p = 0.045$ ), diabetes mellitus (53.2% vs. 35.2%;  $p = 0.027$ ) with higher HbA1c (7.0 (IQR from 5.6 to 7.8) vs. 6.2 (IQR from 5.4 to 7.2);  $p = 0.032$ ), a significantly higher high-risk alcohol consumption (34.2% vs. 3.3%;  $p < 0.001$ ), and smoking (31.6% vs. 4.4%;  $p < 0.001$ ). More men than women scored  $\geq 3$  in the HAS-BLED scale (65.6% vs. 32.8%, respectively;  $p < 0.001$ ).

**Table 2.** Sex differences in GMA-4 population who suffered an ICH during follow-up.

	Women (N = 91)	Men (N = 79)	<i>p</i> *
<b>Socio-demographic</b>			
Age (years)	87 (82–92)	82 (77–88)	<0.001
$\geq 65$ years	89 (97.8)	74 (93.7)	0.252
$\geq 80$ years	72 (79.1)	52 (65.8)	0.076
Institutionalised	1 (1.1)	2 (2.5)	0.598
<b>Cardiovascular risk factors</b>			
Hypertension	74 (81.3)	69 (87.3)	0.389
Diabetes mellitus	32 (35.2)	42 (53.2)	0.027
Hypercholesterolemia	58 (63.7)	37 (46.8)	0.040
<b>Comorbidities</b>			
Cardiovascular disease	29 (31.9)	38 (48.1)	0.045
Coronary artery disease	18 (19.8)	23 (29.1)	0.215
Stroke or transient ischemic attack	9 (9.9)	11 (13.9)	0.565
Peripheral artery disease	5 (5.5)	12 (15.2)	0.065
Atrial fibrillation	25 (27.2)	20 (25.3)	0.886
Heart failure	17 (18.7)	875 (19.4)	0.769
Thromboembolism	6 (6.6)	5 (6.3)	1.000
Chronic kidney disease	20 (22.0)	22 (27.8)	0.480
Chronic liver disease	4 (4.4)	9 (11.4)	0.155
Record of previous falls	12 (13.2)	6 (7.6)	0.351
Cognitive impairment/dementia	13 (14.3)	8 (10.1)	0.556
<b>Toxics</b>			
High-risk alcohol consumption	3 (3.3)	27 (34.2)	<0.001
Smoking	4 (4.4)	25 (31.6)	<0.001
<b>Clinical data</b>			
Systolic blood pressure (mmHg)	135 (129–140)	136 (130–144)	0.140
Systolic blood pressure $\geq 160$ mmHg	1 (1.6)	3 (4.9)	0.357
Glycosylated haemoglobin A1c (%)	6.2 (5.4–7.2)	7 (5.6–7.8)	0.032
HAS-BLED score			
1	2 (3.1)	1 (1.6)	
2	41 (64.1)	20 (32.8)	
3	18 (28.1)	25 (41.0)	0.001
4	3 (4.7)	14 (23.0)	
$\geq 5$	0 (0.0)	1 (1.6)	

**Table 2.** *Cont.*

	Women (N = 91)	Men (N = 79)	<i>p</i> *
<b>Medication</b>			
Oral anticoagulant (VKA/NOACs)	22 (24.2)	26 (32.9)	0.275
VKA	19 (20.9)	19 (24.1)	0.756
NOACs	3 (3.3)	7 (8.9)	0.191
Antiplatelet agents	59 (64.8)	54 (68.4)	0.748
NSAIDs	74 (81.3)	65 (82.3)	1.000
Statins	66 (72.5)	51 (64.6)	0.341
SSRIs	45 (49.5)	26 (32.9)	0.043
PPI	80 (87.9)	72 (91.1)	0.666
<b>GMA Multimorbidity</b>			
3 chronic diseases	2 (2.2)	4 (5.1)	0.418
≥ 4 chronic diseases	89 (97.8)	75 (94.9)	
<b>GMA Complexity</b>			
Low complexity (levels 2–3)	64 (70.3)	51 (64.6)	0.291
High complexity (levels 4–5)	27 (29.7)	28 (35.4)	

Data are presented as frequencies (%) or median (Q1–Q3), according to the type of variable. (\*) The *p*-value corresponds to the differences in proportions using  $\chi^2$  test for qualitative variables and Mann–Whitney U non-parametric test for continuous variables. GMA—Spanish acronym for Adjusted Morbidity Group; ICH—intracerebral haemorrhage; NOACs—new oral anticoagulants; NSAIDs—non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI—Proton pump inhibitor; SSRIs—selective serotonin reuptake inhibitors; VKA—vitamin K antagonist.

A total of 96.2% of the GMA-4 population had four or more chronic diseases, without significant differences between patients who suffered an ICH vs. patients with no ICH; 23.6% of the GMA-4 population were highly complex patients (levels 4 and 5), increasing to 32.4% in patients who suffered an ICH ( $p = 0.037$ ) (see Table 1). The high-complexity subgroup presented a higher density incidence of ICH (129.0/10,000 person-years (95% CI from 128.6 to 129.3)). Significant differences were detected regarding the prevalence of most studied variables (see Table 3), including a higher number of subjects with a HAS-BLED score  $\geq 3$  (54.8% vs. 40.8%;  $p < 0.001$ ) and higher mortality (49.6% vs. 31.9%;  $p < 0.001$ ).

### 3.2. ICH Incidence Rates

Table 4 shows the ICH incidence density of highly complex patients stratified by age groups and the ICH ID by HAS-BLED score. The overall ICH ID among the highly complex patients was 129.0/10,000 person-year (95% CI from 28.6 to 129.3). ICH ID reached the highest value in patients over 85 years (138.3/10,000 person-year (95% CI from 137.8 to 138.8)). A high proportion of GMA-4 subjects were also over 85 years of age.

**Table 3.** Baseline characteristics of GMA-4 population according to complexity level.

	High complexity (N = 1108)	Low complexity (N = 3578)	<i>p</i> *
<b>ICH</b>	55 (5.0)	115 (3.2)	0.009
<b>Socio-demographic</b>			
Age (years)	86 (78–91)	84 (75–90)	<0.001
≥65 years	1055 (95.2)	3303 (92.3)	0.001
≥80 years	785 (70.8)	2228 (62.3)	<0.001
Sex (female)	571 (51.5)	2109 (58.9)	<0.001
Institutionalised	67 (6.1)	152 (4.3)	0.017
<b>Cardiovascular risk factors</b>			
Hypertension	936 (84.5)	2892 (80.8)	0.007
Diabetes mellitus	578 (52.2)	1470 (41.1)	<0.001
Hypercholesterolemia	672 (60.6)	2151 (60.1)	0.778

**Table 3.** *Cont.*

	High complexity (N = 1108)	Low complexity (N = 3578)	<i>p</i> *
<b>Comorbidities</b>			
Cardiovascular disease	515 (46.5)	924 (25.8)	<0.001
Coronary artery disease	372 (33.6)	560 (15.7)	<0.001
Stroke or transient ischemic attack	111 (10.0)	214 (6.0)	<0.001
Peripheral artery disease	145 (13.1)	234 (6.5)	<0.001
Atrial fibrillation	382 (34.5)	671 (18.8)	<0.001
Heart failure	418 (37.7)	492 (13.8)	<0.001
Thromboembolism	112 (10.1)	259 (7.2)	0.002
Chronic kidney disease	95 (8.6)	275 (7.7)	0.371
Chronic liver disease	381 (34.4)	691 (19.3)	<0.001
Record of previous falls	121 (10.9)	274 (7.7)	0.001
Cognitive impairment/dementia	133 (12.0)	345 (9.6)	0.027
<b>Toxics</b>			
High-risk alcohol consumption	189 (17.1)	674 (18.8)	0.197
Smoking	204 (18.4)	634 (17.7)	0.631
<b>Clinical data</b>			
Systolic blood pressure (mmHg)	133 (124–140)	134 (126–140)	0.467
Systolic blood pressure $\geq$ 160 mmHg	43 (5.1)	78 (3.0)	0.005
Glycosylated haemoglobin A1c (%)	6.2 (5.6–7.1)	6.2 (5.6–7.0)	0.098
<b>HAS-BLED score</b>			
0	1 (0.1)	6 (0.2)	
1	41 (4.9)	210 (8.1)	
2	338 (40.3)	1315 (50.8)	<0.001
3	336 (40.1)	846 (32.7)	
4	110 (13.1)	194 (7.5)	
$\geq$ 5	12 (1.4)	17 (0.7)	
<b>Medication</b>			
Oral anticoagulant (VKA/NOACs)	412 (37.2)	705 (19.7)	<0.001
VKA	369 (33.3)	620 (17.3)	<0.001
NOACs	43 (3.9)	85 (2.4)	0.010
Antiplatelet agents	702 (63.4)	1891 (52.9)	<0.001
NSAIDs	859 (77.5)	2955 (82.6)	<0.001
Statins	807 (72.8)	2303 (64.4)	<0.001
SSRIs	401 (36.2)	1301 (36.4)	0.947
PPI	1010 (91.2)	3222 (90.1)	0.304

Data are presented as frequencies (%) or median (Q1–Q3), according to the type of variable. (\*) The *p*-value corresponds to the differences in proportions using  $\chi^2$  test for qualitative variables and Mann–Whitney U non-parametric test for continuous variables. GMA—Spanish acronym for Adjusted Morbidity Group; ICH—intracerebral haemorrhage; NOACs—new oral anticoagulants; NSAIDs—non-steroidal anti-inflammatory drug; PPI—Proton pump inhibitor; SSRIs—selective serotonin reuptake inhibitors; VKA—vitamin K antagonist.

**Table 4.** ICH incidence density by age groups in the high-complexity GMA-4 population and by HAS-BLED score.

Population Considered	GMA-4 ( <i>n</i> )	ICH Episodes ( <i>n</i> )	ICH-ID (10,000 Person–Years)
<b>Total</b>	4686	170	85.8 (85.4–86.2)
<b>High complexity</b>	1108	55	129.0 (128.6–129.3)
<65 years	53	3	125.8 (124.3–127.2)
65–74 years	140	7	109.9 (109.1–110.7)
75–84 years	308	16	123.8 (123.2–124.4)
$\geq$ 85 years	607	29	138.3 (137.8–138.8)
<b>HAS-BLED</b>			
<3	1681	64	78.1 (77.9–78.3)
$\geq$ 3	1515	61	95.1 (94.8–95.3)

Although not statistically significant, a HAS-BLED score  $\geq 3$  was associated with an increased ICH risk in the GMA-4 population (OR 1.2 (95% CI from 0.9 to 1.7)). Regarding the validity of the HAS-BLED score to detect ICH risk, the best AUC (0.7) was obtained for GMA-4 subjects with the highest complexity level (5), with a cut-off point of  $\geq 3$ .

### 3.3. ICH Predictive Factors

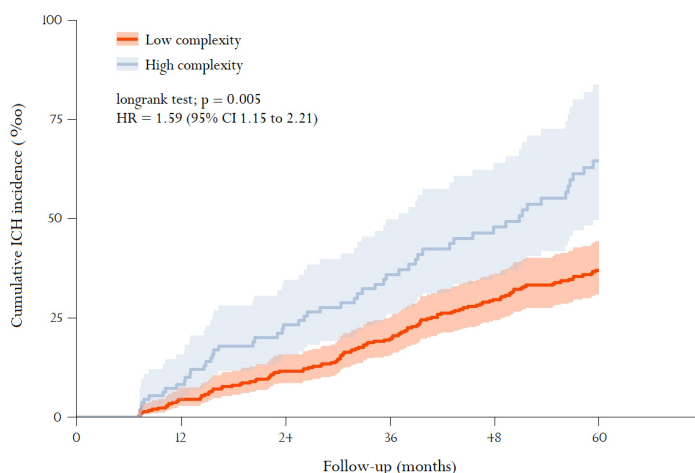
High-complexity was found to be a predictive factor of ICH in an unadjusted logistic regression analysis (OR 1.57 (95% IC from 1.13 to 2.18;  $p = 0.007$ )), and an independent predictive factor in the multivariate analysis (OR 1.42 (95% IC from 1.02 to 1.99;  $p = 0.037$ )). Table 5 shows the results of the multivariate-adjusted model, including male sex, age  $\geq 80$  years and treatment with antiplatelet agents as independent predictive factors.

**Table 5.** ICH risk factors observed in the GMA-4 population according to multivariate-adjusted model.

	OR	95% CI	p-Value
Sex (men)	1.22	(0.88–1.69)	0.224
Age ( $\geq 80$ years)	1.46	(1.03–2.08)	0.033
Stroke or transient ischemic attack	1.51	(0.92–2.46)	0.100
Antiplatelet agents	1.47	(1.06–2.05)	0.022
SSRIs	1.35	(0.98–1.87)	0.069
High GMA-complexity	1.42	(1.02–1.99)	0.037

Data are presented as odds ratio (OR) and confidence interval (95%CI). The results of the multivariate analysis are shown based on the model that was selected (according to the Akaike Information Criterion) from several models that included the following variables: sex, age (categorised  $\geq 80$  years), GMA complexity (categorised low (levels 2–3) and high (levels 4–5)), systolic blood pressure  $\geq 160$  mmHg, cardiovascular disease, chronic liver disease, chronic kidney disease and use of pharmacological treatment (vitamin K antagonists, non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, antiplatelet agents, non-steroidal anti-inflammatory drug and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs)). GMA—Spanish acronym for Adjusted Morbidity Group; ICH—intracerebral haemorrhage.

Figure 2 shows the comparison of the ICH cumulative incidence curves for each complexity group (high/low). ICH incidence during follow-up was significantly higher in the high-complexity subgroup, with an overall HR of 1.78 (95% CI from 1.29 to 2.45;  $p < 0.01$ ) and 1.59 (95% CI from 1.15 to 2.20;  $p < 0.01$ ) in the multivariate analysis. Other significant variables were age  $\geq 80$  years (HR 1.77 (95% CI from 1.15 to 2.20;  $p < 0.01$ )) and treatment with antiplatelet agents (HR 1.48 (95% CI from 1.07 to 2.05;  $p = 0.02$ )).

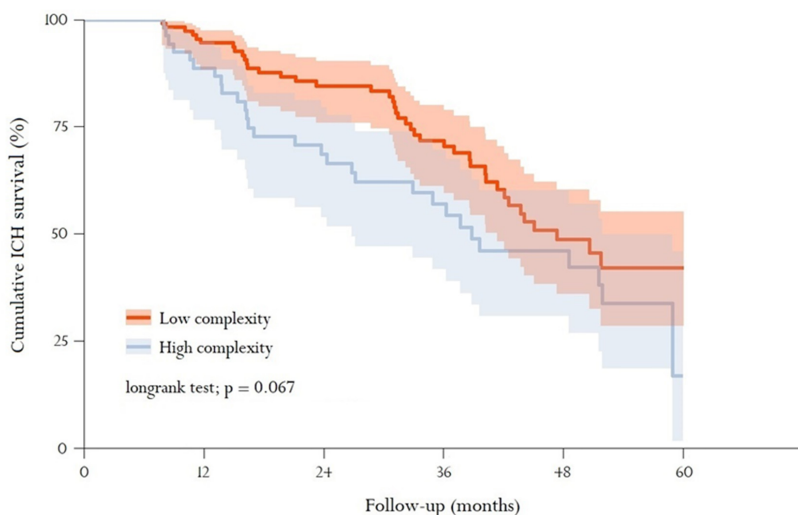


**Figure 2.** Cumulative ICH incidence according to GMA-complexity group. Kaplan–Meier survival analysis stratified by complexity group (categorised low [levels 2–3] and high [levels 4–5]). The graph shows the cumulative incidence of intracerebral haemorrhage (ICH), calculated as the number of cases that appeared during follow-up (60 months) divided by the number of patients who were

disease-free at baseline (%), with 95% confidence intervals (CI). The bold line corresponds to the value of the accumulated incidence, while the shaded area represents 95% CIs. The log-rank test is used to analyse statistical differences between the survival curves. Cox regression analysis assessing multivariate-adjusted variables: sex, age (categorised  $\geq 80$  years), GMA complexity (Spanish acronym for Adjusted Morbidity Group), stroke or transient ischemic attack and use of pharmacological treatment (antiplatelet agents and selective serotonin reuptake inhibitors). Data are presented as hazard ratio (HR) and 95%CI for each GMA-complexity group (high/low) in the adjusted model.

### 3.4. Mortality

Overall mortality was 30.0%, and significantly higher in the ICH group (41.2% vs. 29.5%;  $p = 0.002$ ). Although mortality was higher in highly complex patients compared to patients with low complexity (43.1% vs. 25.9%;  $p < 0.001$ ), differences in mortality between groups were not significant when an ICH occurred (52.7 vs. 35.7%, respectively;  $p = 0.051$ ) nor during the follow-up (log-rank test = 0.067) in the ICH group (see Figure 3). No differences in mortality were detected when comparing men with women (43.0 vs. 39.6;  $p = 0.762$ ).



**Figure 3.** Cumulative survival after an ICH event according to GMA-complexity group. Kaplan-Meier survival analysis stratified by GMA complexity (Spanish acronym for Adjusted Morbidity Group). The graph shows the percentage of patients who suffered an intracerebral haemorrhage (ICH) and survived over time, categorised by low GMA complexity (levels 2–3) and high GMA complexity (levels 4–5). The bold line corresponds to the survival percentage, while the shaded area represents a 95% confidence interval. The log-rank test is used to analyse statistical differences between the survival curves.

## 4. Discussion

This study introduces the GMA-4 population as a new subgroup at high risk of ICH and provides novel data regarding ICH epidemiology and risk factors. The results underscore the need to review the risk of bleeding according to patient complexity and to drug prescription and emphasise the role of the HAS-BLED score to help reduce the risk of ICH in the GMA-4 population.

According to the GMA stratification, 4.8% of the adult population in the Terres de l'Ebre were included in the most severe strata (GMA-4), similarly to the estimated 5% in the Spanish population [19]. These patients have more comorbidities, polypharmacy and higher use of health and social services. They also are at greater risk of complications and

loss of functional capacity, quality of life and/or early death [19]. Our study found that the GMA-4 population are at high risk of ICH, with a higher ICH incidence density than the general population (85.8/10,000 person-year (95% CI from 85.4 to 86.2) vs. 24.7/10,000 person-years (95% CI from 20.4 to 29.9)) [24]. Based on these results and according to the 2020 Catalan population census, more than 3500 GMA-4 patients over 60 years of age suffer yearly from an ICH in Catalonia. Literature comparison remains difficult since there is a lack of ICH incidence studies in populations with high multimorbidity and complexity, such as the GMA-4. In our study area, two studies conducted with complex chronic patients [14,15] showed a greater incidence of ICH.

Similarly to the general population, GMA-4 subjects who suffered an ICH had a higher prevalence of previous cardiovascular disease, especially stroke or transient ischemic attack [25]. In men, the higher prevalence of cardiovascular risk factors and high-risk alcohol consumption translates into a higher ICH incidence density than in women. Notably, a high percentage of GMA-4 subjects show good hypertension control, which contrasts with a possible excessive prescription of drugs that increase the risk of bleeding, such as antiplatelet agents, NOACs, NSAIDs and SSRIs. These results corroborate studies that indicate a decreasing trend in hypertension-associated ICH in the last decades [26].

According to our results, high complexity, age  $\geq 80$  years and the use of antiplatelet agents independently increase the risk of ICH. The literature agrees that the incidence of ICH increases strongly with age, with an almost ten-fold increase in the yearly risk of intracerebral haemorrhage in people 85 and over compared to persons aged  $< 55$  years [2,27,28]. However, the relationship of ICH with complexity has not yet been adequately documented. Complexity remains an ill-defined concept that can benefit from the GMA stratification, which takes into account the risk of hospital admission, mortality, visits to primary care and pharmacy expenditure.

As expected, ICH in GMA-4 patients was associated with higher mortality [29]. Although highly complex patients presented higher overall mortality when compared to the low-complexity subgroup, no differences in mortality were observed when an ICH event occurred. These results emphasise the relevance of preventive measures, particularly the identification and control of predisposing modifiable factors.

Among the risk factors identified, drugs that increase the risk of bleeding (especially antiplatelet agents) are the only modifiable factor. The high prescription of antiplatelet agents amongst GMA-4 patients responds to secondary prevention in a population with a high incidence of cardiovascular disease. Surprisingly, 42.3% of GMA-4 subjects without previous cardiovascular disease were also prescribed antiplatelet agents. Despite raising ICH risk, low-dose aspirin is one of the most widely used agents in the prevention of cardiovascular disease [30,31]. With potential benefits occasionally offset by an increased risk of bleeding, most clinical practice guidelines recommend personalised prescription of these medicines [32–34]. Moreover, some authors already oppose the prescription of aspirin as a primary prevention strategy in people over 70 years of age [35,36]. The concomitant use of low-dose aspirin and NSAIDs agents is also common, particularly in the elderly suffering from cardiovascular disease and pain. NSAIDs interfere with the antiplatelet effect of aspirin through competitive binding with COX-1, thus increasing the risk of ICH [37,38]. SSRIs are well established as first-line treatment for old-age depression due to their safety profile. However, by reducing serotonin levels in platelets and thus reducing platelet aggregation [39], all SSRIs have been associated with increased risk of bleeding, especially in combination with NSAIDs, aspirin, warfarin and other anticoagulants [40,41]. It is crucial that physicians consider the risk of SSRI-induced haemorrhages given the frequency and severity of depressive disorders in late life, especially in elderly patients also treated with antiplatelet agents. Finally, warfarin is the most frequent oral anticoagulant associated with ICH. Consequently, NOACs are recommended over vitamin K antagonists for the prevention of stroke in patients with AF [10]. The recent increase in anticoagulant prescriptions related to improvements in AF management might impact the incidence of ICH in the near future [42].

Our results underscore the need to incorporate a bleeding risk assessment in the GMA-4 follow up, including the risk–benefit of deprescription of drugs that increase the risk of bleeding. Our results validate changes found in the most recent review of the STOP/START criteria [43] used for deprescription in the elderly. For instance, advising against the combination of SSRIs with anticoagulant/antiplatelet agents or NSAIDs, as well as aspirin, in patients with a HAS-BLED score  $\geq 3$ . Previous studies found that the HAS-BLED score could be an ICH predictor in highly complex patients [15], but we did not obtain statistically significant corroborating results in our investigation. However, a HAS-BLED  $\geq 3$  identified patients at ICH risk within GMA-4 subjects with the highest complexity (level 5), and study patients with a HAS-BLED  $\geq 3$  presented a higher ICH ID than patients with a score  $< 3$ . The HAS-BLED score could support the deprescription of antiplatelet agents, NOACs, NSAIDs and SSRIs, which are highly prescribed in the study population.

Major strengths of this study are a large number of participants, the long follow-up period and the use of a stratification model developed with data from the Spanish health systems that can be easily implemented in the daily practice of family doctors. Further research is needed to develop tools to assess ICH risk and deprescription of drugs that increase the risk of bleeding in the GMA-4 population. The main limitations of the study are as follows: (1) GMAs only apply to patients who have received medical care in Primary Care, although  $\geq 92\%$  of the population in the study area have an active clinical record in Primary Care; (2) neither the aetiology nor the severity of ICH was differentiated due to the type of data extraction; however, it is not considered a decisive factor in the identification of risk factors, nor does it affect the final recommendations; (3) the impact of comorbidities on quality of life was not considered; (4) mortality was general and not necessarily related to ICH.

## 5. Conclusions

GMA-4 patients present a high risk of intracerebral haemorrhage compared to the elderly and general population. In these patients, the independent risk factors associated with intracerebral haemorrhage were age  $\geq 80$  years, high complexity and the use of antiplatelet agents. The risk of bleeding must be strictly monitored in GMA-4 patients taking drugs that increase the risk of bleeding.

**Supplementary Materials:** The following are available online at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph182413320/s1>. Supplementary S1: Adjusted Morbidity Groups (GMA). Supplementary S2: Exclusion of patients with cancer. References [16–18,21,44–47] are cited in the supplementary materials.

**Author Contributions:** Conceptualisation, B.L.-C., J.L.C.-E., M.A.G.-H. and F.M.M.-L.; Data curation, B.L.-C., J.L.C.-E., E.M.-S., J.B.-O. and M.P.-M.; Formal analysis, B.L.-C., J.L.C.-E., M.P.-M. and F.M.M.-L.; Funding acquisition, B.L.-C. and J.L.C.-E.; Investigation, B.L.-C., J.L.C.-E. and M.A.G.-H.; Methodology, B.L.-C., J.L.C.-E. and F.M.M.-L.; Project administration, B.L.-C., J.L.C.-E. and F.M.M.-L.; Resources, B.L.-C.; Software, B.L.-C., J.L.C.-E., M.P.-M. and F.M.M.-L.; Supervision, J.L.C.-E. and F.M.M.-L.; Validation, B.L.-C., J.L.C.-E., M.P.-M. and F.M.M.-L.; Visualisation, B.L.-C., J.L.C.-E. and F.M.M.-L.; Writing—original draft, B.L.-C., J.L.C.-E., M.P.-M. and F.M.M.-L.; Writing—review and editing, B.L.-C., J.L.C.-E., M.P.-M. and F.M.M.-L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research and article processing charge (APC) were funded by the Agency for Management of University and Research Grants (AGAUR, Catalan Government), grant number 2019 DI 11.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted in agreement with the tenets of the Declaration of Helsinki and approved by the Clinical Research Ethics Committee of the Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP JGol) (21/219-P; 29 September 2021).

**Informed Consent Statement:** Patient consent was waived prior to the inclusion of medical data since formal consent is not required for this type of study.

**Data Availability Statement:** All data are considered confidential and treated according to Regulation 2016/679 of 27 April of the European Parliament and Council on Data Protection, and the Spanish Organic Law 3/2018 of 5 December, on the protection of personal data and guarantee of digital rights. Access to the data is restricted to the research team by a password. The full dataset and statistical code are available from the corresponding author on reasonable request (jlclua@telefonica.net).

**Acknowledgments:** The authors would like to thank the research group Ebrictus for their support and Jesús Carot Doménech from the Department of Information and New Technologies of the Management Department of Terres de l'Ebre (Catalan Institute of Health) for his technical support.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses, or interpretation of data; in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.

### Abbreviations

AIC: Akaike Information Criterion; ATC: Anatomical Therapeutic Chemical Classification System; CI: Confidence interval; e-SAP: Electronic clinical records in primary care; GMA: Adjusted Morbidity Group (Spanish acronym for *Grupos de Morbilidad Ajustada*); HbA1c: Glycated haemoglobin; HR: Hazard ratio; ICD-10: International Classification of Diseases; ICH: Intracerebral haemorrhage; ID: Incidence density; IQR: Interquartile range; INR: International normalised ratio; MACA: Advanced Chronic Care Model (Catalan acronym for *Model d'Atenció a la Cronicitat Avançada*); NOACs: New oral anticoagulants; NSAIDs: Non-steroidal anti-inflammatory drugs; OR: Odds ratio; PPI: Proton pump inhibitor; SBP: Systolic blood pressure; SIRE: Integrated Electronic Prescription System, Catalan acronym for *Sistema Integrat de Recepta Electrònica*; SSRIs: selective serotonin reuptake inhibitors; VKA: vitamin K antagonist.

### References

1. Krishnamurthi, R.V.; Ikeda, T.; Feigin, V.L. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology* **2020**, *54*, 171–179. [CrossRef]
2. Lioutas, V.A.; Beiser, A.S.; Aparicio, H.J.; Himali, J.J.; Selim, M.H.; Romero, J.R.; Seshadri, S. Assessment of Incidence and Risk Factors of Intracerebral Haemorrhage Among Participants in the Framingham Heart Study Between 1948 and 2016. *JAMA Neurol.* **2020**, *77*, 1252–1260. [CrossRef] [PubMed]
3. World Health Organization. Multimorbidity. 2016. Available online: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252275/9789241511650-eng.pdf?sequence=1> (accessed on 14 May 2021).
4. World Health Organization. 2018. Available online: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/364191/gpb-population-stratification-spain.pdf?ua=1](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/364191/gpb-population-stratification-spain.pdf?ua=1) (accessed on 14 May 2021).
5. Norrving, B.; Barrick, J.; Davalos, A.; Dichgans, M.; Cordonnier, C.; Guekht, A.; Kutluk, K.; Mikulik, R.; Wardlaw, J.; Richard, E.; et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018–2030. *Eur. Stroke J.* **2018**, *3*, 309–336. [CrossRef]
6. Stroke Alliance for Europe (SAFE). 2018. Available online: <http://www.strokeeurope.eu/downloads/TheBurdenOfStrokeInEuropeReport.pdf> (accessed on 11 September 2021).
7. Fang, M.C.; Go, A.S.; Chang, Y.; Borowsky, L.H.; Pomernacki, N.K.; Udaltsova, N.; Singer, D.E. A new risk scheme to predict warfarin-associated haemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2011**, *58*, 395–401. [CrossRef] [PubMed]
8. O'Brien, E.C.; Simon, D.N.; Thomas, L.E.; Hylek, E.M.; Gersh, B.J.; Ansell, J.E.; Kowey, P.R.; Mahaffey, K.W.; Chang, P.; Fonarow, G.C.; et al. The ORBIT bleeding score: A simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur. Heart J.* **2015**, *36*, 3258–3264. [CrossRef] [PubMed]
9. Hijazi, Z.; Oldgren, J.; Lindbäck, J.; Alexander, J.H.; Connolly, S.J.; Eikelboom, J.W.; Ezekowitz, M.D.; Held, C.; Hylek, E.M.; Lopes, R.D.; et al. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: A derivation and validation study. *Lancet* **2016**, *387*, 2302–2311. [CrossRef]
10. Kirchhof, P.; Benussi, S.; Kotecha, D.; Ahlsson, A.; Atar, D.; Casadei, B.; Castella, M.; Diener, H.-C.; Heidbuchel, H.; Hendriks, J.; et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **2016**, *50*, e1–e88. [CrossRef]

11. January, C.T.; Wann, L.S.; Calkins, H.; Chen, L.Y.; Cigarroa, J.E.; Cleveland, J.C., Jr.; Ellinor, P.T.; Ezekowitz, M.D.; Field, M.E.; Furie, K.L.; et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *74*, 104–132. [CrossRef] [PubMed]
12. Pisters, R.; Lane, D.A.; Nieuwlaat, R.; de Vos, C.B.; Crijns, H.J.; Lip, G.Y. 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*, 1093–1100. [CrossRef] [PubMed]
13. Lip, G.Y.; Lane, D.A. Bleeding risk assessment in atrial fibrillation: Observations on the use and misuse of bleeding risk scores. *J. Thromb. Haemost.* **2016**, *14*, 1711–1714. [CrossRef] [PubMed]
14. González-Henares, M.A.; Clua-Espuny, J.L.; Lorman-Carbo, B.; Fernández-Sáez, J.; Tomas, L.Q.; Muria-Subirats, E.; Ballesta-Ors, J.; Gil-Guillén, V.F. Risk of Long-Term Mortality for Complex Chronic Patients with Intracerebral Haemorrhage: A Population-Based e-Cohort Observational Study. *Adv. Ther.* **2020**, *37*, 833–846. [CrossRef] [PubMed]
15. Lorman-Carbó, B.; Clua-Espuny, J.L.; Muria-Subirats, E.; Ballesta-Ors, J.; González-Henares, M.A.; Fernández-Sáez, J.; Martín-Luján, F.M.; on behalf Ebrietus Research Group. Complex chronic patients as an emergent group with high risk of intracerebral haemorrhage: An observational cohort study. *BMC Geriatr.* **2021**, *21*, 106. [CrossRef] [PubMed]
16. Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). 2020. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Available online: [https://salutweb.gencat.cat/web/.content/\\_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxiu/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf](https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxiu/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf) (accessed on 20 June 2021).
17. White Paper on Deployment of Stratification Methods. 2016. Available online: [http://assehs.eu/upload/docpublicos/20/assehs\\_executive-summary\\_en.pdf](http://assehs.eu/upload/docpublicos/20/assehs_executive-summary_en.pdf) (accessed on 11 May 2021).
18. Monterde, D.; Vela, E.; Clèries, M.; Grupo Colaborativo GMA. Los grupos de morbilidad ajustados: Nuevo agrupador de morbilidad poblacional de utilidad en el ámbito de la atención primaria [Adjusted morbidity groups: A new multiple morbidity measurement of use in Primary Care]. *Aten. Primaria* **2016**, *48*, 674–682. [CrossRef]
19. Dueñas-Espín, I.; Vela, E.; Pauws, S.; Bescos, C.; Cano, I.; Cleries, M.; Contel, J.C.; Keenoy, E.D.M.; Garcia-Aymerich, J.; Gomez-Cabrero, D.; et al. Proposals for enhanced health risk assessment and stratification in an integrated care scenario. *BMJ Open* **2016**, *6*, e010301. [CrossRef]
20. Estupiñán-Ramírez, M.; Tristanchó-Ajamil, R.; Company-Sancho, M.C.; Sánchez-Janáriz, H. Comparación de modelos predictivos para la selección de pacientes de alta complejidad [Comparison of predictive models for the selection of high-complexity patients]. *Gac. Sanit.* **2019**, *33*, 60–65. [CrossRef] [PubMed]
21. Informe del proyecto de Estratificación de la Población por Grupos de Morbilidad Ajustados (GMA) en el Sistema Nacional de Salud (2014–2016). Available online: [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/informeEstratificacionGMA\\_SNS\\_2014-2016.pdf](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/informeEstratificacionGMA_SNS_2014-2016.pdf) (accessed on 11 May 2021).
22. O'Donnell, M.J.; Xavier, D.; Liu, L.; Zhang, H.; Chin, S.L.; Rao-Melacini, P.; Rangarajan, S.; Islam, S.; Pais, P.; McQueen, M.J.; et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): A case-control study. *Lancet* **2010**, *376*, 112–123. [CrossRef]
23. Diener, H.-C.; Hankey, G.J. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Haemorrhage. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2020**, *75*, 1804–1818. [CrossRef]
24. Carlsson, M.; Wilsgaard, T.; Johnsen, S.H.; Vangen-Lønne, A.M.; Løchen, M.-L.; Njølstad, I.; Mathiesen, E.B. Temporal trends in incidence and case fatality of intracerebral haemorrhage: The Tromso Study 1995–2012. *Cerebrovasc. Dis. Extra.* **2016**, *6*, 40–49. [CrossRef]
25. Ögren, J.; Irewall, A.L.; Söderström, L.; Mooe, T. Serious haemorrhages after ischemic stroke or TIA—Incidence, mortality, and predictors. *PLoS ONE* **2018**, *13*, e0195324. [CrossRef] [PubMed]
26. An, S.J.; Kim, T.J.; Yoon, B.W. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Haemorrhage: An Update. *J. Stroke* **2017**, *19*, 3–10. [CrossRef] [PubMed]
27. Camacho, E.; LoPresti, M.A.; Bruce, S.; Lin, D.; Abraham, M.; Appelboom, G.; Taylor, B.; McDowell, M.; DuBois, B.; Sathe, M.; et al. The role of age in intracerebral haemorrhages. *J. Clin. Neurosci.* **2015**, *22*, 1867–1870. [CrossRef]
28. Stein, M.; Misselwitz, B.; Hamann, G.F.; Scharbrodt, W.; Schummer, D.I.; Oertel, M.F. Intracerebral haemorrhage in the very old: Future demographic trends of an aging population. *Stroke* **2012**, *43*, 1126–1128. [CrossRef] [PubMed]
29. Steiner, T.; Salman, R.A.-S.; Beer, R.; Christensen, H.; Cordonnier, C.; Csiba, L.; Forsting, M.; Harnof, S.; Klijn, C.; Krieger, D.; et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral haemorrhage. *Int. J. Stroke* **2014**, *9*, 840–855. [CrossRef] [PubMed]
30. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman, L.; Mafham, M.; Wallendszus, K.; Stevens, W.; Buck, G.; Barton, J.; Murphy, K.; Aung, T.; Haynes, R.; et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N. Eng. J. Med.* **2018**, *379*, 1529–1539. [CrossRef]
31. Gaziano, J.M.; Brotons, C.; Coppolecchia, R.; Cricelli, C.; Darius, H.; Gorelick, P.B.; Howard, G.; Pearson, T.A.; Rothwell, P.M.; Ruilope, L.M.; et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2018**, *392*, 1036–1046. [CrossRef]

32. Piepoli, M.F.; Hoes, A.W.; Agewall, S.; Albus, C.; Brotons, C.; Catapano, A.L.; Cooney, M.T.; Corrà, U.; Cosyns, B.; Deaton, C.; et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2315–2381. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Halvorsen, S.; Andreotti, F.; Ten Berg, J.M.; Cattaneo, M.; Coccheri, S.; Marchioli, R.; Morais, J.; Verheugt, F.W.; De Caterina, R. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: A position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *64*, 319–327. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Meschia, J.F.; Bushnell, C.; Boden-Albala, B.; Braun, L.T.; Bravata, D.M.; Chaturvedi, S.; Creager, M.A.; Eckel, R.H.; Elkind, M.S.; Fornage, M.; et al. Guidelines for the primary prevention of stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **2014**, *45*, 3754–3832. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Arnett, D.K.; Blumenthal, R.S.; Albert, M.A.; Buroker, A.B.; Goldberger, Z.D.; Hahn, E.J.; Himmelfarb, C.D.; Khera, A.; Lloyd-Jones, D.; McEvoy, J.W.; et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* **2019**, *140*, e596–e646. [[CrossRef](#)]
36. McNeil, J.J.; Wolfe, R.; Woods, R.L.; Tonkin, A.M.; Donnan, G.A.; Nelson, M.R.; Reid, C.M.; Lockery, J.E.; Kirpach, B.; Storey, E.; et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N. Eng. J. Med.* **2018**, *379*, 1509–1518. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Gurbel, P.; Tantry, U.; Weisman, S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use. *J. Thromb. Thrombolysis.* **2019**, *47*, 16–30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Islam, M.M.; Poly, T.N.; Walther, B.A.; Yang, H.C.; Lin, M.C.; Li, Y.C. Risk of Hemorrhagic Stroke in Patients Exposed to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology* **2018**, *51*, 166–176. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Poon, M.T.; Bell, S.M.; Al-Shahi Salman, R. Epidemiology of Intracerebral Haemorrhage. *Front. Neurol. Neurosci.* **2015**, *37*, 1–12. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
40. Morriss, R. Antidepressants are associated with hospital admitted intracranial bleeds in people taking other medication associated with bleeding. *Evid. Based Ment. Health* **2016**, *19*, 24. [[CrossRef](#)]
41. Shin, J.Y.; Park, M.J.; Lee, S.H.; Choi, S.H.; Kim, M.H.; Choi, N.K.; Lee, J.; Park, B.J. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Nationwide propensity score matched study. *BMJ* **2015**, *351*, h3517. [[CrossRef](#)]
42. Muria-Subirats, E.; Clua-Espuny, J.L.; Ballesta-Ors, J.; Lorman-Carbo, B.; Lechuga-Duran, I.; Fernández-Saez, J.; Pla-Farnos, R. Incidence and Risk Assessment for Atrial Fibrillation at 5 Years: Hypertensive Diabetic Retrospective Cohort. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 3491. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. O'Mahony, D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: Origin and progress. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* **2020**, *13*, 15–22. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Health Information Systems. 3M™ Clinical Risk Groups: Measuring Risk, Managing Care. 2012. Available online: <https://multimedia.3m.com/mws/media/7658330/3m-crgs-measuring-risk-managing-care-white-paper.pdf> (accessed on 20 June 2021).
45. González, A.I.; Gómez, A.M.; Morales, D.R.; Pascual, M.H.; Perruca, L.S.; Herrera, I.M.; Grupo de Trabajo, G.M.; del Servicio Madrileño, G.D. Concordancia y utilidad de un sistema de estratificación para la toma de decisiones clínicas [Concordance and usefulness of a stratification system for clinical decision making]. *Aten Primaria* **2017**, *49*, 240–247. [[CrossRef](#)]
46. Weinstock, M.J.; Uhlmann, E.J.; Zwicker, J.I. Intracranial hemorrhage in cancer patients treated with anticoagulation. *Thromb. Res.* **2016**, *140* Suppl. 1, S60–S65. [[CrossRef](#)]
47. Velander, A.J.; DeAngelis, L.M.; Navi, B.B. Intracranial hemorrhage in patients with cancer. *Curr. Atheroscler. Rep.* **2012**, *14*, 373–381. [[CrossRef](#)]

## Supplementary Materials

### **Adjusted Morbidity Groups and Intracerebral Haemorrhage: A Retrospective Primary Care Cohort Study**

**Blanca Lorman-Carbó, Josep Lluís Clua-Espuny, Eulalia Muria-Subirats, Juan Ballesta-Ors, Maria Antònia González-Henares, Meritxell Pallejà-Millán and Francisco M. Martín-Luján**

This appendix aims to provide additional information about the study.

#### **Appendix A - Adjusted Morbidity Groups**

Risk stratification has been used for healthcare transformation towards a personalized care in Catalonia, Spain [1]. Initially, the clinical risk groups (CRGs) by 3M enterprise [2] were used for population stratification to help clinicians identify people at risk of hospitalization, readmission, or death. Eventually, the CRGs evolved into Adjusted Morbidity Groups (GMA, Spanish acronym for *Grupos de Morbilidad Ajustada*) [3], a novel and country-specific tool for population grouping and risk stratification developed with data from the Spanish health system. The main motivation was the inability of the CRGs to capture the patient's complexity from a social point of view. The GMA introduced social care data and social determinants of health to refine the "complexity" concept. After testing and deployment in Catalonia, the GMA system has been implemented in 13 out of 17 Spanish regions, which means that more than 80% (38 million) of the Spanish population is currently stratified with GMAs [5]. Furthermore, it is currently being used by the Spanish Ministry of Health for their chronic care strategy [4].

The GMA classifies the population into 6 morbidity groups (GM, Spanish acronym for *Grupos de Morbilidad*) based on diagnostic codes: (1) Healthy population (GM = '00'); (2) Pregnancy and / or childbirth (GM = '20'); (3) Acute disease (GM = '10'); (4) Chronic disease in 1 system (GM = '31'); (5) Chronic disease in 2 or 3 systems (GM = '32'); (6) Chronic disease in 4 or more systems (GM = '33'); and (7) Cancer in the period of study (GM = '40'). Within each morbidity group (excluding the healthy population group), 4 cut-off points from the 40th, 70th, 85th, and 95th percentiles are identified. This generates 5 levels of complexity, which take into account risk of hospital admission, mortality, visits to primary care and pharmacy expenditure for each diagnostic code. Consequently, the population is divided into 31 mutually exclusive categories, each with a GMA code consisting of three digits that combine the morbidity group 'GM' with the level of complexity 'C' (1 to 5): GMA = 'GM' + 'C'. This process requires: (1) the diagnostic codes of morbidity; (2) date of diagnosis; and (3) the electronic primary health care records as the principal source of information. Acute diagnoses are taken into consideration only if they happened during the study period. Chronic diagnoses are considered regardless of the date.

The stratification of chronic patients in different risk levels aims to identify patients with a higher number of comorbidities, polypharmacy and higher use of services, greater risk of complications, loss of functional capacity, quality of life and/or early death. The incorporation into primary care electronic medical records of this decision-making aid is based on the premise that the family doctor determines a personalized care plan based on the risk level assigned, and the knowledge of the patient and their context [6].

In summary, the GMA allow:

- To classify the population in unique groups of morbidity (healthy population, pregnancy and childbirth, acute disease, chronic disease in 1, 2-3, or 4 systems, and active cancer). Each group is further divided into 5 levels of complexity.
- To stratify the population, assigning a unique value of complexity to each individual. This value reflects the care needs of the patient.
- To identify people suffering from specific health problems (for example, diabetes, cancer, hypertension, arthritis, or depression) in order to closely follow-up patients with greater healthcare complexity.

## Appendix B

ICH is a common emergency in patients with cancer, occurring in up to 20% of patients with brain metastases [7]. ICH in cancer patients is usually caused by intratumoral haemorrhage or coagulopathy, whereas hypertensive haemorrhage is rare [8]. However, beyond the influence of primary tumour diagnosis, factors associated with risk of intracranial haemorrhage in cancer patients are largely unknown. In consequence, all cancer patients (patients with a history of cancer or with active cancer) were excluded from the study. Importantly, during GMA stratification active oncological disease has a specific morbidity group (GM = '40') and is excluded from the GMA-4 group (Appendix A). Patients with a history of cancer were excluded from the study to avoid confounders.

## References

1. Bases conceptuales i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). 2020. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Available online: [https://salutweb.gencat.cat/web/.content/\\_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf](https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf) (accessed on 20 June 2021).
2. Health Information Systems. 3M™ Clinical Risk Groups: Measuring risk, managing care. 2012. Available online: <https://multimedia.3m.com/mws/media/765833O/3m-crgrs-measuring-risk-managing-care-white-paper.pdf> (accessed on 20 June 2021)
3. Monterde D, Vela E, Clèries M; grupo colaborativo GMA. Los grupos de morbilidad ajustados: nuevo agrupador de morbilidad poblacional de utilidad en el ámbito de la atención primaria [Adjusted morbidity groups: A new multiple morbidity measurement of use in Primary Care]. *Aten Primaria* **2016**, *48*, 674-682. doi:10.1016/j.aprim.2016.06.003
4. White Paper on Deployment of Stratification Methods. 2016. Available online: [http://assehs.eu/upload/docpublicos/20/assehs\\_executive-summary\\_en.pdf](http://assehs.eu/upload/docpublicos/20/assehs_executive-summary_en.pdf) (accessed on 11 May 2021).
5. Informe del proyecto de Estratificación de la Población por Grupos de Morbilidad Ajustados (GMA) en el Sistema Nacional de Salud (2014-2016). Available online: [https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/informeEstratificacionGMASN\\_S\\_2014-2016.pdf](https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/informeEstratificacionGMASN_S_2014-2016.pdf) (accessed on 11 May 2021).
6. González González AI, Miquel Gómez AM, Rodríguez Morales D, et al. Concordancia y utilidad de un sistema de estratificación para la toma de decisiones clínicas [Concordance and usefulness of a stratification system for clinical decision making]. *Aten Primaria* **2017**, *49*, 240-247. doi:10.1016/j.aprim.2016.04.009
7. Weinstock MJ, Uhlmann EJ, Zwicker JI. Intracranial hemorrhage in cancer patients treated with anticoagulation. *Thromb Res* **2016**, *140* (Suppl. 1), S60-S65. doi:10.1016/S0049-3848(16)30100-1.
8. Velander AJ, DeAngelis LM, Navi BB. Intracranial hemorrhage in patients with cancer. *Curr Atheroscler Rep* **2012**, *14*, 373-381. doi:10.1007/s11883-012-0250-3.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

La present tesi s'emmarca dins del projecte EBRICUS, grup d'investigació acreditat per la IDIAP JGol i l'AGAUR, referent pel que fa a l'estudi de l'ictus. Està constituïda per dos estudis de cohorts de base poblacional realitzats amb l'objectiu d'obtenir informació autòctona de la incidència de l'ICH, així com dels possibles factors de risc associats en l'aparició de la malaltia. Aquest treball de recerca proporciona dades actualitzades sobre la incidència, la mortalitat i els factors de risc associats amb l'ICH en pacients amb malalties d'evolució crònica i de maneig complex de les Terres de l'Ebre, identificats com a PCCs en el primer estudi, i estratificats com a GMA-4 en el segon.

Els principals resultats obtinguts mostren que:

- La incidència d'ICH en pacients PPCs i del GMA-4 atesos en l'Atenció Primària és significativament superior a la descrita en la població general (entre 5 i 60 vegades).
- Aquests subjectes presenten un risc d'hemorràgia elevat (la mitjana en la puntuació de l'escala HAS-BLED va ser de 3,5), així com un alt risc cardiovascular.
- La prevalença de certs factors de risc, comorbiditats i ús de determinats grups farmacològics és significativament més elevada entre el grup de PPCs i subjectes del GMA-4 que han sofert una ICH, en comparació amb els pacients que no l'han presentat: edat  $\geq$  80 anys, hipertensió arterial, pressió arterial sistòlica, hipercolesterolèmia, malaltia cardiovascular i l'ús d'antiagregants pels PCCs; edat  $\geq$  80 anys, pressió arterial sistòlica, malaltia cardiovascular, ictus o accident isquèmic transitori i l'ús d'antiagregants i NACOs, pels GMA-4.
- Alguns factors de risc associats de forma independent a l'ICH són potencialment modificables, per exemple la hipercolesterolèmia en els PPCs i l'ús dels fàrmacs antiagregants en els pacients del GMA-4.
- L'escala HAS-BLED és útil per identificar els pacients amb més risc d'ICH entre els PCCs i els GMA-4 amb el major nivell de complexitat (nivell 5). Entre els PCCs, una puntuació  $\geq$  3 té una alta sensibilitat per predir l'ICH (concretament del 93%) i un bon valor predictiu negatiu (concretament del 98%). Pel que fa als subjectes del GMA-4, mostra una AUC acceptable (0,7) en aquells que tenen una puntuació en l'escala  $\geq$  3 i un nivell de complexitat més alt.
- L'ús de la escala HAS-BLED facilitaria el seguiment i monitoratge sistemàtic de factors modificables, a la vegada que podria donar suport a mesures correctores com la deprescripció de fàrmacs que augmenten el risc d'hemorràgia.

## 6.1 Discussió dels resultats

### 6.1.1 La població d'estudi: pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex

Els pacients amb malalties cròniques i de maneig complex presenten més comorbiditats, polifarmàcia i major ús dels serveis sanitaris i socials. També tenen un major risc de complicacions i pèrdua de capacitat funcional, qualitat de vida i/o mort prematura [DS 2020]. La presència d'aquests factors no només és important pel seu impacte sobre la salut i qualitat de vida, sinó també perquè s'han associat amb un augment del risc d'ICH i, per tant, empitjoren el seu impacte [GONZÁLEZ 2016, GONZÁLEZ 2020].

Aproximadament entre el 4 i el 5% de la població catalana està catalogada com a PCC [DS 2020]. Inicialment, amb la introducció del concepte de PCC, la seva identificació es fonamentava en la presència de certs criteris consensuats per experts, que el metge de família i/o infermera utilitzaven com a referència per registrar de forma activa la condició de PCC la història clínica electrònica d'E-CAP [DS 2013, DS 2020]. Tampoc es disposava d'instruments o guies de pràctica clínica específiques per a la identificació i cribratge de factors associats a riscos d'aquest grup. En aquest context, en la primera publicació d'aquesta tesi doctoral es va incloure una població de 3.594 pacients amb malalties d'evolució crònica i maneig complex identificats mitjançant l'etiqueta PCC.

Amb l'evolució dels programes de cronicitat [ESTUPIÑÁN 2019], es va incloure a la història clínica electrònica l'ús d'una eina automàtica d'estratificació del risc com és la classificació GMA [MONTERDE 2016]. Això va permetre corregir, al menys en part, un possible infraregistre en comparació amb la identificació manual que fan els professionals sanitaris dels PCCs. Després de ser validat i desplegat arreu de Catalunya, actualment està sent utilitzat pel Ministeri de Sanitat espanyol com a part de la seva estratègia d'atenció a la cronicitat [MSCBS 2016, ASSEHS 2017]. A la comunitat de Madrid, es va descriure la concordança entre el nivell de risc relatiu proporcionat pel GMA i el nivell d'intervenció assignat pels metges de família del Servei de Salut de Madrid, obtenint un kappa ponderat de 0,60 [ESTUPIÑÁN 2019]. A Catalunya, es va demostrar una alta correlació entre els GMA d'alt risc (GMA-4) i la identificació com a PCC: quasi dos terços de les persones identificades com a PCC estarien en el grup de GMA-4 [DS 2020]. Així doncs, d'acord a l'evolució dels registres clínics electrònics (E-CAP), la segona publicació que conforma aquesta tesi doctoral va

incloure la població de pacients amb malalties d'evolució crònica i de maneig més complex, identificats de forma automàtica mitjançant els GMA. Concretament: 4.686 subjectes de l'estrat GMA-4. Segons la classificació GMA, un 4,8% de la població adulta de les Terres de l'Ebre estaven incloses en el nivell de més risc, semblant a l'estimat 5% de la població espanyola [MONTERDE 2016].

### 6.1.2 Incidència d'hemorràgia intracerebral en PCCs

Els resultats obtinguts en el primer estudi, mostren una incidència d'ICH significativament superior entre els PCCs en comparació amb la població general i poblacions envellides (151/10.000 persones-any vs. 2,4/10.000 persones-any i 24,7/10.000 persones-any, respectivament) [VAN ASCH 2010, CARLSSON 2016] (vegeu taula 6 de l'article 1). Els resultats publicats sobre la incidència d'ICH mostren diferències com a conseqüència de la variabilitat entre països i ètnies, i són difícils les comparacions entre estudis a causa de factors de risc i etiologies emergents que interaccionen i es superposen, els canvis demogràfics, les comorbiditats i els tractaments associats, les diferents poblacions diana i la manca d'una metodologia estandarditzada pel registre i l'explotació de dades [SEN 2017].

Tot i que en països desenvolupats la incidència d'ICH ha disminuït probablement en relació a una milloria del control dels factors de risc [HONG 2013], s'espera un augment de la seva incidència al llarg dels pròxims anys degut a l'envelliment poblacional [WHO 2016, LIOUTAS 2020]. Els resultats d'aquest treball s'emmarquen en aquesta línia ja que la població de PCCs estudiada té una major incidència d'ICH que d'altres poblacions envellides, tot identificant el pes de les característiques inherents d'aquests pacients (més enllà de la seva edat avançada), com són la multimorbiditat i la complexitat, a pesar de la manca d'estudis que demostrin aquesta associació. Coincidint amb els resultats obtinguts per altres investigadors en població general, entre els PCCs, els homes van presentar una incidència d'ICH superior que les dones [APPELROS 2020, ROQUER 2016, WHO 2016], tot i que aquesta diferència no va resultar estadísticament significativa. Tot i així, cal remarcar la falta d'estudis epidemiològics d'ICH en poblacions envellides amb multimorbiditat i complexitat.

A banda de la pròpia mortalitat dels PCCs, ja de *per se* elevada [DS 2020], aquells que van patir una ICH presentaven una mortalitat global superior en comparació amb els PCCs que no la van patir (58,4% vs. 46,5%;  $p = 0,003$ ), sempre molt més alta que la publicada per la població general [VAN ASCH 2010, KRISHNAMURTI 2020]. En aquesta alta letalitat de l'ICH hi han estat

implicats, a part de la severitat del propi procés [MCGURGAN 2020], l'edat avançada [GONZÁLEZ 2020], la multimorbiditat, la polifarmàcia, la capacitat funcional disminuïda i el major risc de complicacions característics dels PCCs [DS 2020]. A més, els resultats d'aquest estudi presenten dades de mortalitat durant un període llarg de seguiment (5 anys), en comparació a la bibliografia publicada, a on solen fer referència als 30 dies de l'alta hospitalària.

### **6.1.3 Incidència d'hemorràgia intracerebral en els pacients estratificats en el GMA-4**

La població GMA-4 inclosa en el segon article també presenta una major incidència d'ICH en comparació amb la població general i poblacions envellides (85/10.000 persones-any vs. 2,4/10.000 persones-any i 24,7/10.000 persones-any, respectivament) [VAN ASCH 2010, CARLSSON 2016]. Aquesta diferència s'accentua a mesura que augmenta el nivell de complexitat i l'edat. A partir d'aquests resultats, i segons el cens de població de Catalunya del 2020 [IDESCAT 2021], més de 3.500 pacients GMA-4 majors de 60 anys patirien anualment una ICH a Catalunya. La comparació amb la bibliografia torna a ser difícil, ja que hi ha una manca d'estudis d'incidència d'ICH en poblacions amb alta multimorbiditat i complexitat, com són els subjectes inclosos en el GMA-4. Dit això, els resultats obtinguts aportarien evidència a un problema de salut pública creixent i que cal gestionar.

De forma similar als resultats obtinguts en població general [APPELROS 2020, ROQUER 2016, WHO 2016], els homes de la categoria GMA-4 presentaven una incidència d'ICH superior que les dones, tot i que aquesta diferència tampoc va resultar estadísticament significativa. També s'objectiva una alta mortalitat global entre els subjectes del GMA-4 (30%), coincidint amb les dades publicades [DUEÑAS 2016], i significativament superior entre els qui van patir un episodi de ICH (41,2% vs. 29,5%;  $p = 0,002$ ). És interessant destacar que, tot i que els pacients GMA-4 amb un alt nivell de complexitat presentaven una mortalitat global més elevada en comparació amb el subgrup de complexitat baixa, no es van observar diferències en la mortalitat en el moment en què es produïa un esdeveniment d'ICH.

Aquests resultats posen l'accent en la rellevància de les mesures preventives, en particular en la identificació i el control de factors modificables predisposants. Sembla que l'elevada mortalitat per ICH en aquests pacients no és secundària a la complexitat (factor de risc no

modificable), sinó que recau en altres factors que sí que són modificables, sobre els quals es podria incidir per disminuir la càrrega de l'ICH.

#### 6.1.4 Factors de risc d'ICH en PCCs

Entre la població de PCCs, els principals factors de risc identificats i associats amb l'ICH van ser una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  (amb una *OR* de 3,5; IC 95% 1,88 a 6,68), l'antecedent d'hipercolesterolemia (amb una *OR* de 1,62; IC 95% 1,11 a 2,35) i la malaltia cardiovascular prèvia (amb una *OR* de 1,48; IC 95% 1,05 a 2,09).

Inclusos en l'escala HAS-BLED hi trobem factors de risc reconeguts d'ICH, com ara la hipertensió arterial mal controlada i el tractament amb antiagregants. Tot i que l'escala HAS-BLED ha estat validada per l'avaluació de risc d'hemorràgia en pacients amb fibril·lació auricular tractats amb anticoagulants [PISTERS 2010], també ha estat utilitzada en pacients sense fibril·lació auricular, per exemple en el context del síndrome coronari agut [CASTINI 2019]. Els resultats de la present tesi doctoral remarquen que associat a un elevat risc d'hemorràgia (la mitjana en la puntuació HAS-BLED d'aquests pacients va ser de 3,5), els PCCs també presenten un alt risc cardiovascular. Així doncs, en el maneig d'aquests pacients cal desenvolupar estratègies que equilibrin el control dels clàssics factors de risc cardiovascular amb els d'hemorràgia i altres co-variables de risc (vegeu apartats 6.1.6 i 6.1.7). Això no obstant, cal indicar que no es van investigar ni el grau de control, ni la gravetat o el temps des del diagnòstic dels factors de risc cardiovascular, i que no es va fer un càlcul del risc cardiovascular ja que, com és conegut, en els millors dels casos les escales utilitzades inclouen pacients fins als 74 anys [MARRUGAT 2003].

#### 6.1.5 Factors de risc d'ICH en els pacients estratificats en el GMA-4

Entre els pacients inclosos en la categoria GMA-4, els factors predictius d'ICH independents identificats en l'anàlisi multivariant van ser l'edat  $\geq 80$  anys (amb una *HR* de 1,77; IC 95% de 1,15 a 2,20), l'alta complexitat (amb una *HR* de 1,78; IC 95% de 1,29 a 2,45) i el tractament amb antiagregants (amb una *HR* de 1,48; IC 95% de 1,07 a 2,05).

La literatura coincideix en que la incidència d'ICH augmenta amb l'edat [STEIN 2012, CAMACHO 2015, LIOUTAS 2020], però la seva relació amb la complexitat encara no s'ha documentat adequadament, en gran part per la dificultat en consensuar aquests concepte. És

per això que, en aquest context, es consideren especialment útils els GMA, ja que permeten una estratificació del risc objectiva tenint en compte, no només el número de patologies cròniques, sinó també la complexitat clínica basant-se en el risc d'ingrés hospitalari, la mortalitat, les visites a l'atenció primària i la despesa de farmàcia.

Pel que fa al tractament antiagregant, és l'únic dels factors identificats potencialment modificable i, per això, es tractarà de forma individual en un apartat d'aquesta discussió (vegeu apartat 6.1.7).

### **6.1.6 Factors de risc d'ICH en PCCs i GMA-4 segons el sexe**

Actualment es disposa de poca informació sobre les diferències per sexe en l'ICH en població general, especialment en les poblacions de més edat i amb malalties d'evolució crònica i de maneig complex, però sembla que el sexe podria ser un factor més implicat en el risc d'ICH [GOKHALE 2015]. Els resultats mostren algunes diferències clíniques relacionades amb el sexe en una gran base de dades de PCCs i subjectes del GMA-4. Les dones amb ICH són més grans que els homes, fet que podria explicar que en estudis publicats també presenten un pitjor estat funcional previ [GANTI 2013]. Les dones també presenten major prevalença d'hipercolesterolèmia, un factor de risc cardiovascular cada vegada més prevalent en aquest sexe [GARCIA 2016], i de prescripcions d'ISRS, fàrmacs que augmenten el risc de sagnat (vegeu apartat 6.1.7). Pel que fa als homes, en les poblacions d'ambdós estudis, els que havien patit un episodi d'ICH presentaven una major prevalença de malalties cardiovasculars, de tractament antiagregant i de consum d'alcohol de risc. És conegut que les malalties cardiovasculars són més prevalents entre els homes, tant en població general, com en majors de 65 anys [RODRÍGUEZ 2013]. Conseqüentment, és lògic suposar que la prescripció de tractaments antiagregants pautats com a prevenció secundària també serà més elevada. Pel que fa al consum d'alcohol, aquesta major freqüència observada en els homes probablement reflecteix diferències culturals i de comportament, més que un factor de risc específicament lligat al sexe, tot i que aquesta diferència també ha estat observada per altres autors [VAN ASCH 2010].

A més, en la població de PCCs es va identificar una major prevalença de malaltia renal crònica entre els homes que havien patit una ICH, en línia amb l'evidència creixent sobre les interaccions entre les malalties cerebrovasculars i el deteriorament de la funció renal [LEE 2010, TOYODA 2014].

Entre els homes GMA-4 que havien patit una ICH destacaven altres factors de risc cardiovasculars, com el tabaquisme i la diabetis *mellitus* amb pitjor control metabòlic (a la vista del valor promig d'hemoglobina glicosilada observat en ambdós estudis), dades que coincideixen amb la bibliografia publicada [RODRÍGUEZ 2013]. Tot i que en els últims anys s'hagi identificat un augment del tabaquisme entre les dones, la major prevalença es concentra en edats més joves que la nostra població d'estudi [GARCIA 2016]. Pel que fa a la correlació de la diabetis *mellitus* i l'ICH ha estat avaluada en diversos estudis pel seu interès creixent com a factor de risc susceptible d'intervenció i estratègies de prevenció relativament fàcils d'aplicar [SARWAR 2010]. Tot i així, els resultats obtinguts són contradictoris i poc concloents en molts casos [BOULANGER 2016, SALIBA 2019].

La presència de diferències de sexe en els factors de risc ens anima a pensar en diferents enfocaments i en la necessitat de mètodes específics d'acord a variables com el sexe per avaluar el risc d'ICH.

### 6.1.7 Factors de risc d'ICH modificables en PCCs i GMA-4

Aquells que pateixen una ICH presenten un mal pronòstic a llarg termini per la seva elevada morbi-mortalitat [VAN ASCH 2010, KRISHNAMURTHI 2020], en gran part perquè encara a dia d'avui, no es pot aplicar un tractament agut eficaç [STEINER 2014]. És en aquest context que en els últims anys, organitzacions com la *European Stroke Organization* [ESO 2021] i la *Stroke Alliance for Europe* [SAFE 2017] s'han proposat disminuir-ne la mortalitat i millorar els resultats de la discapacitat, prioritzant les mesures de prevenció [NORRVING 2018]. Tot i així, no han definit accions preventives específiques per a la identificació i control de factors predisposants, ni intervencions d'acord amb l'estratificació del risc de certs grups poblacionals, com ara aquells amb malalties cròniques i de maneig complex. En aquesta tesi doctoral s'han descrit alguns factors modificables associats a l'ICH en uns subgrups poblacionals d'alt risc, susceptibles d'intervencions que poden reduir la càrrega de l'ICH. Els principals factors de risc modificables identificats són la hipercolesterolèmia (amb una OR de 1,62; IC 95% de 1,11 a 2,35) i els fàrmacs antiagregants (amb una HR de 1,48; IC 95% de 1,07 a 2,05).

Pel que fa a la relació entre la hipercolesterolèmia, l'ús d'estatines i el risc d'ICH, l'evidència disponible indica resultats contradictoris tant en prevenció primària com secundària

[WANG 2013]. Els resultats obtinguts no només identifiquen la hipercolesterolèmia com a factor de risc independent d'ICH sinó també el tractament amb estatines com a factor protector (amb una OR de 0,6; IC 95% de 0,4 a 0,9), coincidint amb l'observat per alguns autors [GONZALEZ 2014], però en canvi contrastant amb d'altres que suggereixen que la reducció del colesterol total es relaciona amb un risc més gran d'ictus hemorràgic en algunes sèries [LEWINGTON 2008, HINDY 2018].

Per altra banda, el tractament antiagregant, teràpia que supera àmpliament el 50% d'ús en ambdós estudis, apareix com a factor de risc independent. En aquest grup, cal destacar l'AAS com un dels fàrmacs més utilitzats per a la prevenció de malalties cardiovasculars, ja que el seu ús a dosis baixes ofereix beneficis potencials que compensen l'augment del risc d'hemorràgia [GARCIA 2016, GAZIANO 2018, BOWMAN 2018]. Però, malgrat la seva eficàcia ben establerta en la prevenció secundària, el seu paper com a estratègia de prevenció primària cardiovascular està en debat, així que actualment el seu ús és controvertit [HALVORSEN 2014]. Tot i que es podria considerar lògica una elevada prescripció d'antiagregants entre els PCCs i els pacients GMA-4 si es té en compte que es tracta de poblacions amb una alta prevalença de malalties cardiovasculars (prevenció secundària), sorprèn la seva prescripció al 16,5% dels PCCs i fins al 42,3% dels subjectes GMA-4 sense malaltia cardiovascular prèvia. Avui en dia, la majoria de les guies de pràctica clínica recomanen la prescripció personalitzada d'aquests fàrmacs, especialment en prevenció primària en persones majors de 70 anys [HALVORSEN 2014, MESCHIA 2014, PIEPOLI 2016, ARNETT 2019].

La hipertensió arterial és un reconegut factor de risc d'ICH amb un alt interès pel fet de ser, en la majoria de casos, fàcilment controlat amb tractament farmacològic [CHIQUETE 2007]. Tot i que en la nostra població d'estudi no s'ha identificat com a factor de risc independent d'ICH, destaca per ser un factor amb una prevalença de més del 75%, superior en aquells pacients que van patir una ICH. Cal destacar que un alt percentatge de subjectes PCC i GMA-4 mostren un bon control de la hipertensió arterial. Així doncs, tot i ser el factor de risc modificable que tradicionalment més s'ha associat a l'ICH, els resultats d'aquesta tesi doctoral concorden amb la bibliografia publicada recentment, que mostra una tendència a la disminució de l'ICH associada a la hipertensió arterial en les últimes dècades en països desenvolupats [AN 2017]. Aquesta milloria del seu control en països desenvolupats contrasta amb l'elevada prescripció de fàrmacs amb interacció potencial amb el risc d'hemorràgia, com els antiagregants plaquetaris, els anticoagulants, els AINE i els ISRS.

És interessant destacar l'elevada prescripció observada en ambdós estudis d'altres fàrmacs que han demostrat interaccions que poden potenciar el risc d'hemorràgia. Aquí s'inclou l'opció de l'evitabilitat dels AINE (75,8% en PCCs i 81,4% en GMA-4), els anticoagulants (29,2% en PCCs i 23,8% en GMA-4), i els ISRS (34,8% en PCCs i 36,3% en GMA-4). L'ús concomitant d'AAS a dosis baixes i AINE és comú, especialment en persones grans amb malalties cardiovasculars que pateixen dolor. Els AINE interfereixen amb l'efecte antiagregant de l'AAS mitjançant la unió competitiva amb COX-1, augmentant així el risc d'ICH [ISLAM 2018, GURBEL 2019]. Els ISRS s'utilitzen com a tractament farmacològic de primera línia per a la depressió entre la gent gran pel seu raonable perfil de seguretat. Tanmateix, en reduir els nivells de serotonina a les plaquetes, poden limitar l'agregació plaquetària. Així és que tots els ISRS s'han associat amb un augment del risc d'hemorràgia, especialment en combinació amb AINE, AAS, warfarina i altres anticoagulants [SHIN 2015, MORRIS 2016]. Òbviament és imprescindible que es tingui en compte el risc d'hemorràgies induïdes per ISRS, quan es plantegi el tractament farmacològic dels trastorns depressius, especialment en pacients grans també tractats amb antiagregants. Finalment, la warfarina és l'anticoagulant oral més freqüentment associat a l'ICH, així que les guies de pràctica clínica recomanen els NACO, pel seu millor perfil de seguretat per sobre els AVK, per a la prevenció de l'ictus en pacients amb fibril·lació auricular [KIRCHHOF 2016]. Un canvi d'indicacions d'AVK a NACO podria afectar la incidència d'ICH en un futur proper.

L'equilibri entre la prescripció de fàrmacs que poden augmentar el risc d'hemorràgia i la prevenció de malalties cardiovasculars i/o el tractament de patologies cròniques comuns, com el dolor crònic i la depressió, condueix a decisions complexes. Disposar d'una eina per identificar aquells pacients amb un risc més elevat d'ICH ajudaria a millorar aquest procés de decisió, entre d'altres. Els resultats de la present tesi doctoral subratllen la necessitat d'incorporar una avaluació del risc d'hemorràgia en el seguiment de GMA-4, inclòs el risc-benefici de la prescripció de fàrmacs que augmenten el risc de sagnat. A més, aquests resultats harmonitzen amb els canvis proposats en la revisió més recent dels criteris STOP/START, que habitualment són utilitzats com a eina de suport per a la deprescripció en gent d'edat avançada [O'MAHONY 2020]. En aquesta mateixa línia, els resultats d'aquesta tesi desaconsellen la combinació d'ISRS amb anticoagulants, antiagregants o AINE, així com el tractament amb AAS en pacients amb una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$ . Pel que fa a la continuïtat de l'AAS com a prevenció primària en gent d'edat avançada, s'han publicat

recomanacions poc específiques, atribuïble a la falta d'evidència [O'MAHONY 2020]. Tot i així, a dia d'avui estan disponibles múltiples estudis que demostren l'eficàcia limitada de l'AAS pel que fa a la prevenció cardiovascular primària i l'associació a un augment significatiu d'hemorràgia cerebral [GUIRGUIS 2016, MCNEIL 2018, GAZIANO 2018, BOWMAN 2018, DIENER 2020].

### 6.1.8 Escales de risc d'hemorràgia en PCCs i GMA-4: l'escala HAS-BLED

En una publicació prèvia del grup EBRICUS es va descriure com la puntuació de l'escala HAS-BLED era una variable pronòstica de la mortalitat entre els PCCs que havien patit una ICH en comparació amb els que no [GONZALEZ 2020]. L'escala HAS-BLED inclou els factors de risc modificables de sagnat més comuns i està validada per l'avaluació de risc d'ICH en pacients tractats amb anticoagulants en el context de la fibril·lació auricular [PISTERS 2010]. Tot i així, ni aquesta ni d'altres escales de risc d'hemorràgia s'han relacionat específicament amb l'ICH en pacients amb malalties cròniques i de maneig complex.

Del primer article que es presenta en aquesta tesi doctoral es va concloure que la puntuació HAS-BLED pot ser una eina útil per a la realització d'un seguiment periòdic dels PCCs, tot abordant els factors de risc evitables d'ICH. Malgrat el seu baix poder discriminatiu estimat, una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  va mostrar una alta sensibilitat i un bon valor predictiu negatiu del risc d'ICH. Tot i que s'espera que els pacients amb malaltia cardiovascular obtinguin puntuacions HAS-BLED  $\geq 3$ , la concurrència de diversos factors com l'edat avançada, la multimorbiditat i la polifarmàcia, associada a una major incidència d'ICH entre els PCCs, justificaria l'ús regular d'eines d'avaluació de risc, tot i que aquestes poden comportar una alta taxa de falsos positius. A més, els resultats presentats són d'especial interès des del punt de vista clínic, perquè introdueixen el concepte de "mortalitat evitable" per un episodi d'ICH com a indicador de l'atenció sanitària que reben aquests pacients.

Tanmateix, en el segon article tampoc es van obtenir resultats que confirmessin estadísticament l'ús l'escala HAS-BLED com a predictora d'ICH en pacients GMA-4. No obstant això, una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  va identificar els pacients amb risc d'ICH entre els subjectes GMA-4 amb el major nivell de complexitat (nivell 5). A més, els pacients amb un HAS-BLED  $\geq 3$  van presentar una densitat d'incidència d'ICH més alta que els pacients amb una puntuació  $< 3$ . Per altra banda, la puntuació HAS-BLED podria donar suport a la decisió de deprescripció d'alguns fàrmacs que interactuen incrementant el risc d'ICH, com

són els antiagregants, anticoagulants, AINE i ISRS, amb elevades taxes de prescripció entre la població d'estudi, com ja s'ha comentat anteriorment.

En definitiva, els resultats obtinguts subratllen la necessitat d'incorporar una avaluació del risc d'hemorràgia en el seguiment tant dels PCC com dels subjectes GMA-4, incloent la valoració del risc-benefici de la prescripció de fàrmacs que potencien el risc de sagnat. A més, validen els canvis proposats en la revisió més recent dels criteris STOP/START utilitzats per a la deprescripció en la població d'edat avançada [O'MAHONY 2020]. Actualment, hi ha una tendència àmplia cap a l'optimització del règim farmacològic dels pacients d'edat avançada, tot i que encara no s'ha desenvolupat un enfocament sistemàtic i basat en l'evidència. Els resultats de la present tesi doctoral ofereixen propostes interessants en aquesta direcció.

## 6.2 Fortaleses i limitacions

Les principals fortaleses dels dos articles que conformen aquesta tesi doctoral són les següents:

- 1) El fet de que afegixen coneixement en una àrea de treball considerada complexa a causa de les majors i noves necessitats d'unes poblacions que es defineixen per la seva complexitat, oferint una oportunitat per explorar modalitats d'avaluació de risc i polítiques de prevenció per reduir la prevalença i la gravetat de l'ICH;
- 2) l'elevat nombre de participants inclosos en els dos articles;
- 3) el llarg període de seguiment de les cohorts d'ambdós articles;
- 4) l'ús d'una etiqueta reconeguda i d'ús habitual pels metges de família, com és el concepte de "PCC" en el primer article; i
- 5) l'ús d'un model d'estratificació desenvolupat amb dades dels sistema sanitari espanyol que es pot implementar fàcilment en la pràctica diària dels metges de família com és el "GMA" en el segon article.

Tanmateix, cal fer també referència a certes limitacions presents en ambdós estudis, relacionades amb la condició de malaltia heterogènia de l'ICH:

- 1) La incidència d'ICH podria estar infraestimada per un infraregistre en el seu diagnòstic, encara que és poc probable pel propi impacte de l'episodi;
- 2) ni l'etiologia ni la gravetat de l'ICH es van diferenciar pel tipus d'extracció de dades; tanmateix, no es considera un factor decisiu en la identificació dels factors de risc, ni afectaria les recomanacions finals;
- 3) no ha estat possible avaluar l'impacte de les comorbiditats en la qualitat de vida;
- 4) no es van investigar ni el grau de control, ni la gravetat o el temps des del diagnòstic de les comorbiditats cardiovasculars, i tampoc no es va calcular el risc cardiovascular;
- 5) els registres de mortalitat són globals i, per tant, aquesta no necessàriament es relaciona amb la pròpia ICH;

- 6) tant l'etiqueta "PCC" com l'estratificació GMA només s'apliquen als pacients que han estat atesos a l'Atenció Primària, encara que >92% de la població de l'àrea d'estudi té una història clínica activa als centres d'Atenció Primària; i
- 7) els resultats d'ambdós estudis es basen en cohorts de pacients d'edat avançada amb malalties cròniques i de maneig complex (PCCs i GMA-4), i tot i que són de base poblacional, pot ser que no siguin extrapolables a altres poblacions.

### 6.3 Implicacions de la investigació i propostes per línies futures

1. En base a les dades disponibles, més de 3.500 pacients GMA-4 majors de 60 anys patirien anualment una ICH a Catalunya, amb un impacte evident en la Salut Pública per l'elevada utilització de recursos clínics, socials, formals i informals. És per això que cal aprofundir en l'estudi de l'epidemiologia i els factors de risc modificables per tal d'establir estratègies de prevenció.
2. Que la incidència d'ICH augmenta amb l'edat és un fet àmpliament reconegut en la bibliografia publicada, però la seva relació amb la complexitat encara no s'ha documentat adequadament, en gran part perquè, encara a dia d'avui, aquest últim és un concepte heterogeni, mal definit, i que no està inclòs sistemàticament als registres clínics.
3. A la vista de l'elevat risc d'hemorràgia i de l'alt risc cardiovascular dels pacients amb malalties cròniques i de maneig complex, caldria dissenyar estudis dirigits específicament a l'avaluació de l'ús sistemàtic de l'escala HAS-BLED i la seva relació amb l'abordatge d'un alt risc cardiovascular individual en aquest grup poblacional.
4. La constatació de diferències en els factors de risc en funció del sexe porta a pensar en diferents estratègies d'abordatge i en la necessitat de mètodes específics que tinguin en compte el sexe a l'hora d'avaluar el risc d'ICH.
5. Es desconeix el grau de control dels factors de risc cardiovascular, la seva severitat o el temps d'evolució, i les escales utilitzades per mesurar-lo quantitativament no són aplicables per les franges d'edat que presenten la majoria d'individus PCCs i/o GMA-4. La puntuació HAS-BLED podria ser una eina de suport a la decisió de deprescripció d'agents que interactuen incrementant el risc d'ICH com antiagregants, anticoagulants, AINE i ISRS, altament prescrits a la població d'estudi.
6. La coexistència de diferents factors amb una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$ , com l'edat avançada, la multimorbiditat i la polifarmàcia, juntament amb una major incidència d'ICH entre els PCCs, justificaria l'ús regular d'eines d'avaluació de risc tot i que aquests poden comportar una alta taxa de falsos positius.
7. Caldria desenvolupar estudis relacionats amb escales de risc d'ICH validades en aquesta població emergent (PCC i GMA-4), tant pel que fa a la seva incidència, com a la mortalitat associada i la seva relació amb els nivells de complexitat. A dia d'avui, cap escala de risc d'hemorràgia s'ha relacionat específicament amb l'ICH en pacients amb malalties cròniques i de maneig complex, i per tant no s'adapten a l'evolució demogràfica actual.

## 6.4 Estratègies d'aplicació de les propostes

Els resultats d'aquesta tesi subratllen la necessitat d'incorporar una avaluació del risc d'hemorràgia en el seguiment dels pacients amb malalties cròniques i de maneig complex, incloent el risc-benefici de la prescripció de fàrmacs que augmenten el risc de sagnat. A més, validen els canvis proposats en la revisió més recent dels criteris STOP/START utilitzats per a la deprescripció en la població d'edat avançada [O'MAHONY 2020]. Actualment, hi ha una tendència àmplia cap a l'optimització del règim de tractament farmacològic dels pacients d'edat avançada, tot i que encara no s'ha desenvolupat un enfocament sistemàtic i basat en l'evidència. En aquesta tesi doctoral es proposen algunes estratègies en aquesta direcció:

1. La prioritització del control de les comorbiditats i dels factors de risc cardiovascular (hipercolesterolèmia i hipertensió arterial) en el seguiment dels PCCs i dels subjectes del GMA-4; considerant que algunes característiques inherents a aquests pacients, com la institucionalització, el deteriorament cognitiu o la polifarmàcia, poden ser eventuales barreres per aconseguir el seu control òptim.
2. L'avaluació continuada del risc d'hemorràgia mitjançant l'escala HAS-BLED (o altres) en el seguiment dels PCCs i dels subjectes del GMA-4 pel seu major risc d'ICH.
3. La deprescripció i optimització del règim de fàrmacs, incloent l'avaluació del risc-benefici de la prescripció de fàrmacs que augmenten el risc de sagnat en el seguiment dels PCCs i subjectes del GMA-4. Especialment:
  - Les combinacions d'ISRS, anticoagulants, antiagregants i/o AINE.
  - El tractament amb AAS en pacients amb una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$ .
  - La prevenció cardiovascular primària amb AAS en pacients d'alt risc: PCCs i GMA-4 d'alta complexitat.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## Conclusions

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

En conclusió, els resultats d'aquesta tesi doctoral mostren que en els pacients PCCs atesos en centres d'Atenció Primària:

1. La incidència d'ICH és de 151/10.000 persones-any (IC 95% de 127 a 174), sense diferències per sexe. Aquestes taxes superen entre 5 i 60 vegades les descrites en la població general. [Objectiu-1]
2. Els principals factors de risc associats a l'ICH són una puntuació HAS-BLED  $\geq 3$  (OR 3,54; IC 95% de 1,88 a 6,68), i els antecedents d'hipercolesterolemia (OR 1,62; IC de 95% 1,11 a 2,35) i malaltia cardiovascular (OR 1,48; IC 95% de 1,05 a 2,09). [Objectiu-2]
3. Entre els pacients amb ICH existeixen diferències clíniques relacionades amb el sexe. Mentre els homes presenten una major prevalença de malalties cardiovasculars, especialment cardiopatia isquèmica, malaltia renal crònica, consum d'alcohol i ús de fàrmacs antiagregants, amb una puntuació HAS-BLED més alta, les dones van presentar freqüències més altes d'hipercolesterolemia i caigudes, així com major prescripció d'ISRS. [Objectiu-3]
4. Entre els factors de risc identificats, els fàrmacs que augmenten el risc d'hemorràgia (principalment antiagregants), amb una prevalença superior al 50%, són el factor modificable més destacable. [Objectiu-4]
5. En aquest grup de població, l'avaluació sistemàtica del risc d'hemorràgia mitjançant l'escala HAS-BLED, podria ser útil per a la identificació dels pacients amb un major risc d'ICH. Una puntuació en l'escala  $\geq 3$  va mostrar una alta sensibilitat per predir l'ICH, concretament del 93%, i un bon valor predictiu negatiu, concretament del 98%, la qual cosa indica la seva utilitat com a estratègia de cribratge. [Objectiu-5]

Tanmateix, en els pacients inclosos en la categoria GMA-4 atesos en centres d'Atenció Primària:

6. La incidència d'ICH és de 85/10.000 persones-any (IC 95% de 85 a 86), és a dir, significativament més alta que a la població general i la població d'edat avançada. Aquestes taxes augmenten especialment a mesura que augmenta la complexitat i l'edat. [Objectiu-6]

7. Els factors de risc independents d'ICH en subjectes GMA-4 van ser l'edat  $\geq 80$  anys (HR 1,77; IC 95% de 1,15 a 2,20;  $p < 0,01$ ), l'alta complexitat (HR 1,59; IC 95% de 1,15 a 2,20;  $p < 0,01$ ) i el tractament antiagregant (HR 1,48; IC 95% de 1,07 a 2,05;  $p = 0,02$ ). [Objectiu-7]
8. Els pacients GMA-4 amb ICH mostren algunes diferències clíniques relacionades amb el sexe. Mentre les dones presenten més edat, una major prevalença d'hipercolesterolèmia i un ús més elevat d'ISRS, els homes presenten major prevalença de malalties cardiovasculars, diabetis *mellitus*, major consum de tabac i d'alcohol d'alt risc. Tanmateix, més homes que dones van puntuar  $\geq 3$  a l'escala HAS-BLED. [Objectiu-8]
9. Entre els factors de risc identificats, els fàrmacs que augmenten el risc d'hemorràgia (principalment antiagregants), amb una prevalença superior al 50%, són el factor modificable més destacable. [Objectiu-9]
10. En aquest grup de població, l'escala HAS-BLED pot ser útil per la monitorització del risc d'ICH, especialment aquells amb una puntuació en l'escala  $\geq 3$  (AUC 0,7) i un nivell de complexitat més alt (OR 1,2; IC 95% de 0,9 a 1,7). [Objectiu-10]

A la vista de l'elevada incidència d'ICH, tant en PCCs com en subjectes del grup GMA-4, caldria avaluar l'efectivitat d'una estratègia de monitorització sistemàtica del seu risc d'hemorràgia, utilitzant l'escala HAS-BLED o d'altres, així com de la deprescripció d'aquells fàrmacs que augmentin aquest risc.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

## Bibliografia

---

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

Abolhassani N, Castioni J, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G. Determinants of change in polypharmacy status in Switzerland: the population-based CoLaus study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(9):1187-1194. doi: 10.1007/s00228-017-2288-1.

Academy of Medical Sciences. Multimorbidity: A Priority For Global Health Research [Disponible a Internet]. London: Academy of Medical Sciences; 2018 [consultat 20 Des 2021]. Disponible a: <https://acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/multimorbidity>

Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) [Disponible a Internet]. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013 [consultat 2020 Dec 3]. Disponible a: <https://www.ahrq.gov/data/hcup/index.html>

Aiyagari V. The clinical management of acute intracerebral hemorrhage. *Expert Rev Neurother.* 2015;15(12):1421-32. doi: 10.1586/14737175.2015.1113876.

Almirall J, Fortin M. The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases. *J Comorb.* 2013;3:4-9. doi: 10.15256/joc.2013.3.22.

An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. *J Stroke.* 2017;19(1):3-10. doi: 10.5853/jos.2016.00864.

Apostolakis S, Lane DA, Guo Y, Buller H, Lip GY. Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: the AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(9):861-7. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.019

Appelros P, Åsberg S. Sex differences in stroke. *Handb Clin Neurol.* 2020;175:299-312. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00021-7.

Arias-López C. Validación del poder predictivo de los Grupos de Morbilidad Ajustada (GMA) respecto de otras herramientas de estratificación de la población [document a Internet]. *Rev Esp Salud Publica.* 2020 [consultat 20 Gen 2022]. Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos\\_propios/resp/revista\\_cdrom/VOL94/ORIGINALES/RS94C\\_202007079.pdf](https://www.sanidad.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/resp/revista_cdrom/VOL94/ORIGINALES/RS94C_202007079.pdf)

Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 140(11):e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678.

Appraisal Standard dashboard - ASSEHS [Disponible a Internet]. País Basc: Kronikgune; 2017 [consultat 20 Des 2021]. Disponible a: <https://appraisalstandard.kronikgune.org>

Avan A, Hachinski V. Stroke and dementia, leading causes of neurological disability and death, potential for prevention. *Alzheimers Dement*. 2021; 17(6):1072-1076. doi:10.1002/alz.12340.

Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009; 373(9678): 1849-60. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60503-1.

Balami JS, Buchan AM. Complications of intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2012; 11(1):101-18. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70264-2.

Béjot Y, Grelat M, Delpont B, Durier J, Rouaud O, Osseby GV, et al. Temporal trends in early case-fatality rates in patients with intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2017;88(10):985-990. doi: 10.1212/WNL.0000000000003681.

Benavente OR, Coffey CS, Conwit R, Hart RG, McClure LA, Pearce LA; SPS3 Study Group. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial. *Lancet*. 2013; 382(9891): 507-15. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60852-1.

Berry-Millett R, Bodenheimer TS. Care management of patients with complex health care needs. *Synth Proj Res Synth Rep*. 2009; (19):52372.

Biffi A, Anderson CD, Battey TW, Ayres AM, Greenberg SM, Viswanathan A. Association Between Blood Pressure Control and Risk of Recurrent Intracerebral Hemorrhage. *JAMA*. 2015 ;314(9):904-12. doi: 10.1001/jama.2015.10082.

Blanco Reina E, Valdellós J. Polypharmacy: Something more than just numbers. *Med Clin*. 2019;153(4):154-156. doi: 10.1016/j.medcli.2019.02.019.

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(12):3127-32. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.489807.

Boulangier M, Poon MT, Wild SH, Al-Shahi Salman R. Association between diabetes mellitus and the occurrence and outcome of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2016;87(9):870-8. doi: 10.1212/WNL.0000000000003031.

Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529-1539. doi: 10.1056/NEJMoa1804988.

Briggs CJ, Capdegelle P, Garner P. Strategies for integrating primary health services in middle- and low-income countries: effects on performance, costs and patient outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;(4):CD003318. doi: 10.1002/14651858.CD003318.

Briggs AM, Valentijn PP, Thiyagarajan JA, Araujo de Carvalho I. Elements of integrated care approaches for older people: a review of reviews. *BMJ Open*. 2018;8(4):e021194. doi: 10.1136/bmjopen-2017-021194.

Bruno A, Shah N, Lin C, Close B, Hess DC, Davis K, et al. Improving modified Rankin Scale assessment with a simplified questionnaire. *Stroke*. 2010;41(5):1048-50. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.571562.

Bushardt RL, Massey EB, Simpson TW, Ariail JC, Simpson KN. Polypharmacy: misleading, but manageable. *Clin Interv Aging*. 2008;3(2):383-9. doi: 10.2147/cia.s2468.

Calderón-Larrañaga A, Vetrano DL, Onder G, Gimeno-Feliu LA, Coscollar-Santaliestra C, Carfi A, et al. Assessing and Measuring Chronic Multimorbidity in the Older Population: A Proposal for Its Operationalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;72(10):1417-1423. doi: 10.1093/gerona/glw233.

Camacho E, LoPresti MA, Bruce S, Lin D, Abraham M, Appelboom G, et al. The role of age in intracerebral hemorrhages. *J Clin Neurosci*. 2015;22(12):1867-70. doi:10.1016/j.jocn.2015.04.020.

Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2016;134(20):1579-1594. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023164.

Carlsson M, Wilsgaard T, Johnsen SH, Vangen-Lønne AM, Løchen ML, Njølstad I. Temporal Trends in Incidence and Case Fatality of Intracerebral Hemorrhage: The Tromsø Study 1995-2012. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2016;6(2):40-9. doi: 10.1159/000447719.

Castini D, Persampieri S, Sabatelli L, Erba M, Ferrante G, Valli F, et al. Utility of the HAS-BLED score for risk stratification of patients with acute coronary syndrome. *Heart Vessels*. 2019;34(10):1621-1630. doi: 10.1007/s00380-019-01405-1.

Caughey GE, Ramsay EN, Vitry AI, Gilbert AL, Luszcz MA, Ryan P, et al. Comorbid chronic diseases, discordant impact on mortality in older people: a 14-year longitudinal population study. *J Epidemiol Community Health*. 2010;64(12):1036-42. doi:10.1136/jech.2009.088260.

Cesari M, Calvani R, Marzetti E. Frailty in Older Persons. *Clin Geriatr Med.* 2017;33(3):293-303. doi: 10.1016/j.cger.2017.02.002.

Chalmers J, MacMahon S. Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study (PROGRESS): interpretation and implementation. *J Hypertens Suppl.* 2003;21(5):S9-14. doi: 10.1097/00004872-200306005-00003.

Chao TF, Lip GYH, Lin YJ, Chang SL, Lo LW, Hu YF, et al. Major bleeding and intracranial hemorrhage risk prediction in patients with atrial fibrillation: Attention to modifiable bleeding risk factors or use of a bleeding risk stratification score? A nationwide cohort study. *Int J Cardiol.* 2018;254:157-161. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.11.025.

Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012;83(2):124-37. doi: 10.1136/jnnp-2011-301308.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.

Chiquete E, Ruiz-Sandoval MC, Alvarez-Palazuelos LE, Padilla-Martínez JJ, González-Cornejo S, Ruiz-Sandoval JL. Hypertensive intracerebral hemorrhage in the very elderly. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(2-3):196-201. doi: 10.1159/000104477.

Chong JL, Low LL, Matchar DB, Malhotra R, Lee KH, Thumboo J, et al. Do healthcare needs-based population segments predict outcomes among the elderly? Findings from a prospective cohort study in an urbanized low-income community. *BMC Geriatr.* 2020;20(1):78. doi: 10.1186/s12877-020-1480-9.

Clèries M, Monterde D, Vela E, Guarga À, García Eroles L, Pérez Sust P, et al. Clinical validation of 2 morbidity groups in the primary care setting. *Aten Primaria.* 2020;52(2):96-103. doi: 10.1016/j.aprim.2018.09.016.

Collier HO. A pharmacological analysis of aspirin. *Adv Pharmacol Chemother.* 1969;7:333-405.

Coppens M, Eikelboom JW, Hart RG, Yusuf S, Lip GY, Dorian P, et al. The CHA2DS2-VASc score identifies those patients with atrial fibrillation and a CHADS2 score of 1 who are unlikely to benefit from oral anticoagulant therapy. *Eur Heart J.* 2013;34(3):170-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehs314.

Costa P, Grassi M, Iacoviello L, Zedde M, Marcheselli S, Silvestrelli G, et al; Multicenter Study on Cerebral Haemorrhage in Italy (MUCH-Italy) Investigators. Alcohol intake and the risk of intracerebral hemorrhage in the elderly: The MUCH-Italy. *Neurology*. 2018;91(3):e227-e235. doi: 10.1212/WNL.0000000000005814.

Cucchiara B, Messe S, Sansing L, Kasner S, Lyden P; CHANT Investigators. Hematoma growth in oral anticoagulant related intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2008;39(11):2993-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.520668.

Díaz-Guzmán J, Egado 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(4):272-81. doi:10.1159/000342652.

Diederichs C, Berger K, Bartels DB. The measurement of multiple chronic diseases--a systematic review on existing multimorbidity indices. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(3):301-11. doi: 10.1093/gerona/glq208.

Diener HC, Hankey GJ. Primary and Secondary Prevention of Ischemic Stroke and Cerebral Hemorrhage: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(15):1804-1818. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.072.

Díez-Tejedor, en nombre del Comité de redacción ad hoc del grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la SEN. Guía para el tratamiento y prevención del ictus. *Neurología* 1998; 13 (supl 3): 1-52.

Doehner W, Mazighi M, Hofmann BM, Lautsch D, Hindricks G, Bohula EA, et al. Cardiovascular care of patients with stroke and high risk of stroke: The need for interdisciplinary action: A consensus report from the European Society of Cardiology Cardiovascular Round Table. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(7):682-692. doi:10.1177/2047487319873460.

Departament de Salut. Pla de Salut de Catalunya 2011-2015 [document a Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2012 [consultat 9 Mar 2022]. Disponible a: [https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5519/pla\\_salut\\_catalunya\\_2011\\_2015\\_ca.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5519/pla_salut_catalunya_2011_2015_ca.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Departament de Salut. Guia per a la implementació territorial de projectes de millora en l'atenció a la complexitat [document a Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2013 [consultat 24 Des 2021]. Disponible a:

[https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5588/guia\\_implementacio\\_territorial\\_projectes\\_millora\\_atencio\\_complexitat\\_2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5588/guia_implementacio_territorial_projectes_millora_atencio_complexitat_2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

Departament de Salut. La mortalitat evitable a Catalunya i regions sanitàries. Actualització de les dades 2005-2011 [document a Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2013 [consultat 20 Gen 2020]. Disponible a: [https://salutweb.gencat.cat/web/.content/\\_departament/estadistiques-sanitaries/dades-de-salut-serveis-sanitaris/mortalitat/documents/informe\\_final\\_v02.pdf%0A](https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/estadistiques-sanitaries/dades-de-salut-serveis-sanitaris/mortalitat/documents/informe_final_v02.pdf%0A)

Departament de Salut. L'atenció centrada en la persona en el model d'atenció integrada social i sanitària de Catalunya [document a Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2016 [consultat 3 Gen 2022]. Disponible a: [https://xarxanet.org/sites/default/files/gene\\_atencio\\_centrada\\_en\\_la\\_persona\\_gener\\_2016.pdf](https://xarxanet.org/sites/default/files/gene_atencio_centrada_en_la_persona_gener_2016.pdf)

Departament de Salut. Programa de Prevenció i Atenció a la Cronicitat de Catalunya. Fites assolides 2015-2018 [document a Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2018 [consultat 16 Des 2021]. Disponible a: [https://salutweb.gencat.cat/web/.content/\\_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/fites-ppac-2015-2018.pdf](https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/fites-ppac-2015-2018.pdf)

Departament de Salut. El procés assistencial d'atenció a la cronicitat i la complexitat a la xarxa d'atenció primària. Estratègia Nacional d'Atenció Primària i Salut Comunitària (ENAPISC) [document a Internet]; Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2019 [consultat 11 Des 2021]. Disponible a: [http://salutweb.gencat.cat/ca/ambits\\_actuacio/linies\\_dactuacio/plans\\_sectorials/pla\\_primaria\\_salut\\_comunitaria\\_enapisc/](http://salutweb.gencat.cat/ca/ambits_actuacio/linies_dactuacio/plans_sectorials/pla_primaria_salut_comunitaria_enapisc/)

Departament de Salut. Bases conceptuals i model d'atenció per a les persones fràgils, amb cronicitat complexa (PCC) o avançada (MACA). Direcció General de Planificació en Salut [document a Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya 2020 [consultat 9 Feb 2022]. Disponible a: [https://salutweb.gencat.cat/web/.content/\\_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf](https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_ambits-actuacio/Linies-dactuacio/Estrategies-de-salut/Cronicitat/Documentacio-cronicitat/arxius/Model-de-Bases-de-Cronicitat.pdf)

Departament de Salut. Història Clínica Compartida a Catalunya [Disponible a Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2021 [consultat 9 Feb 2022] Disponible a: [https://salutweb.gencat.cat/ca/ambits\\_actuacio/linies\\_dactuacio/tic/sistemes-informacio/gestio-assistencial/hc3/index.html](https://salutweb.gencat.cat/ca/ambits_actuacio/linies_dactuacio/tic/sistemes-informacio/gestio-assistencial/hc3/index.html)

Dueñas-Espín I, Vela E, Pauws S, Bescos C, Cano I, Cleries M, et al. Proposals for enhanced health risk assessment and stratification in an integrated care scenario. *BMJ Open*. 2016;6(4):e010301. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010301.

Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA Jr, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*. 2019;322(7):642-650. doi: 10.1001/jama.2019.10298

Dye JA, Rees G, Yang I, Vespa PM, Martin NA, Vinters HV. Neuropathologic analysis of hematomas evacuated from patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Neuropathology*. 2014;34(3):253-60. doi: 10.1111/neup.12089.

European Commission. Answer to DG SANCO consultation on chronic diseases [document a Internet]. European Commission; 2012 [consultat 20 Des 2021]. Disponible a: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/eu\\_world/docs/ev\\_20120322\\_mi\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/eu_world/docs/ev_20120322_mi_en.pdf)

European Commission. The ASSEHS White Paper On Deployment of Stratification Methods [document a Internet]. País Basc: Kronikgune; 2016 [consultat 3 Gen 2022]. Disponible a: [http://assehs.eu/upload/docpublicos/20/assehs\\_executive-summary\\_en.pdf](http://assehs.eu/upload/docpublicos/20/assehs_executive-summary_en.pdf)

European Commission. State of Health in the EU - España - Perfil sanitario nacional 2019 [document a Internet]. European Commission; 2019 [consultat 20 Des 2021]. Disponible a: [https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/state/docs/2019\\_chp\\_es\\_spanish.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/state/docs/2019_chp_es_spanish.pdf)

European Commission. Report on the Impact of Demographic Change 2020 [document a Internet]. European Commission; 2020 [consultat 20 Des 2021]. Disponible a: [https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/demography\\_report\\_2020\\_n.pdf](https://ec.europa.eu/info/sites/info/files/demography_report_2020_n.pdf)

European Commission. Eurostat [Disponible a Internet]. European Commission; 2021 [consultat 20 Dec 2022]. Disponible a: <https://ec.europa.eu/eurostat> Accessed dic 2021

El Desoky ES. Deprescription in elderly: A spotlight on pharmaco-economic aspect. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(2):333-336. doi: 10.1111/1440-1681.13193.

Elliott J, Smith M. The acute management of intracerebral hemorrhage: a clinical review. *Anesth Analg*. 2010;110(5):1419-27. doi: 10.1213/ANE.0b013e3181d568c8.

ESO, European Stroke Organisation [Disponible a Internet]; Basel: European Stroke Organisation; 2021 [consultat 03 Gen 2022]. Disponible a: <https://eso-stroke.org/about-eso/what-we-do/>

Esteve-Pastor MA, García-Fernández A, Macías M, Sogorb F, Valdés M, Roldán V, et al; FANTASIA Investigators. Is the ORBIT Bleeding Risk Score Superior to the HAS-BLED Score in Anticoagulated Atrial Fibrillation Patients? *Circ J*. 2016;80(10):2102-8. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0471.

Estupiñán-Ramírez M, Trisancho-Ajamil R, Company-Sancho MC, Sánchez-Janáriz H. Comparación de modelos predictivos para la selección de pacientes de alta complejidad. *Gac Sanit*. 2019;33(1):60-65. doi: 10.1016/j.gaceta.2017.06.003.

Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages. *Am J Med*. 2007;120(8):700-705. doi:10.1016/j.amjmed.2006.07.034

Fang MC, Go AS, Chang Y, Borowsky LH, Pomernacki NK, Udaltsova N, et al. A new risk scheme to predict warfarin-associated hemorrhage: The ATRIA (Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation) Study. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):395-401. doi: 10.1016/j.jacc.2011.03.031.

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(4):355-69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0.

Feinstein AR. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455-68. doi: 10.1016/0021-9681(70)90054-8.

Fick D, Semla T, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al; American Geriatrics Society. Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-694. doi: 10.1111/jgs.15767.

Flaherty ML, Kissela B, Woo D, Kleindorfer D, Alwell K, Sekar P. The increasing incidence of anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007;68(2):116-21. doi: 10.1212/01.wnl.0000250340.05202.8b.

Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, et al. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet*. 2018;392(10159):2052-2090. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31694-5.

Fortin M, Stewart M, Poitras ME, Almirall J, Maddocks H. A systematic review of prevalence studies on multimorbidity: toward a more uniform methodology. *Ann Fam Med*. 2012;10(2):142-51. doi: 10.1370/afm.1337.

Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al; Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001;56(3):M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.

Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J*. 2006;151(3):713-9. doi: 10.1016/j.ahj.2005.04.017.

Ganti L, Jain A, Yerragonda N, Jain M, Bellolio MF, Gilmore RM, et al. Female gender remains an independent risk factor for poor outcome after acute nontraumatic intracerebral hemorrhage. *Neurol Res Int*. 2013;2013:219097. doi: 10.1155/2013/219097.

García M. Factores de riesgo cardiovascular desde la perspectiva de sexo y género. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25(S1):8-12. doi: 10.1016/j.rccar.2017.11.021.

García Rodríguez LA, Martín-Pérez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanan A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. *PLoS One*. 2016;11(8):e0160046. Published 2016 Aug 4. doi:10.1371/journal.pone.0160046

Garfield SR. The delivery of medical care. *Sci Am*. 1970;222(4):15-23. doi: 10.1038/scientificamerican0470-15.

Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036-1046. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31924-X.

GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):459-480. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30499-X.

Giroud M, Delpont B, Daubail B, Blanc C, Durier J, Giroud M. Temporal Trends in Sex Differences With Regard to Stroke Incidence: The Dijon Stroke Registry (1987-2012). *Stroke*. 2017;48(4):846-849. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015913.

Gispert R, Barés Mde A, Puigdefàbregas A. La mortalidad evitable: lista de consenso para la actualización del indicador en España. *Gac Sanit*. 2006;20(3):184-93. doi: 10.1157/13088849.

Glynn LG, Valderas JM, Healy P, Burke E, Newell J, Gillespie P, et al. The prevalence of multimorbidity in primary care and its effect on health care utilization and cost. *Fam Pract*. 2011;28(5):516-23. doi: 10.1093/fampra/cm013.

Gnjidic D, Hilmer SN, Blyth FM, Naganathan V, Waite L, Seibel MJ, et al. Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2012;65(9):989-95. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.02.018.

Gokhale S, Caplan LR, James ML. Sex differences in incidence, pathophysiology, and outcome of primary intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2015;46(3):886-92. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007682.

González-Pérez A, Gaist D, Wallander MA, McFeat G, García-Rodríguez LA. Mortality after hemorrhagic stroke: data from general practice (The Health Improvement Network). *Neurology.* 2013;81(6):559-65. doi: 10.1212/WNL.0b013e31829e6eff.

Gonzalez-Castellon MA, Marshall RS. Statin use and brain hemorrhage: real risk or unfounded fear? *JAMA Neurol.* 2014;71(11):1353-4. doi:10.1001/jamaneurol.2014.2463.

González González AI, Miquel Gómez AM, Rodríguez Morales D, et al. Concordancia y utilidad de un sistema de estratificación para la toma de decisiones clínicas. *Aten Primaria* 2017, 49(4), 240-247. doi: 10.1016/j.aprim.2016.04.009

González-Henares MA, Clua-Espuny JL, Lorman-Carbo B, Fernández-Saez J, Queralt-Tomas L, Muria-Subirats E, et al. Risk of Long-Term Mortality for Complex Chronic Patients with Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based e-Cohort Observational Study. *Adv Ther.* 2020;37(2):833-846. doi: 10.1007/s12325-019-01206-y.

Guirguis-Blake JM, Evans CV, Senger CA, O'Connor EA, Whitlock EP. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2016;164(12):804-13. doi: 10.7326/M15-2113.

Gurbel P, Tantry U, Weisman S. A narrative review of the cardiovascular risks associated with concomitant aspirin and NSAID use. *J Thromb Thrombolysis.* 2019;47(1):16-30. doi: 10.1007/s11239-018-1764-5..

Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero Á, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* 2018;84(7):1432-1444. doi: 10.1111/bcp.13590.

Gutiérrez-Valencia M, Aldaz Herce P, Lacalle-Fabo E, Contreras Escámez B, Cedeno-Veloz B, Martínez-Velilla N. Prevalence of polypharmacy and associated factors in older adults in Spain:

Data from the National Health Survey 2017. *Med Clin (Barc)*. 2019;153(4):141-150. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2018.12.013.

Hafezparast N, Turner EB, Dunbar-Rees R, Vodden A, Dodhia H, Reynolds B, et al. Adapting the definition of multimorbidity - development of a locality-based consensus for selecting included Long Term Conditions. *BMC Fam Pract*. 2021;22(1):124. doi: 10.1186/s12875-021-01477-x.

Halli-Tierney AD, Scarbrough C, Carroll D. Polypharmacy: Evaluating Risks and Deprescribing. *Am Fam Physician*. 2019;100(1):32-38.

Halvorsen S, Andreotti F, ten Berg JM, Cattaneo M, Coccheri S, Marchioli R, et al. Aspirin therapy in primary cardiovascular disease prevention: a position paper of the European Society of Cardiology working group on thrombosis. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(3):319-27. doi: 10.1016/j.jacc.2014.03.049.

Ham C. Lessons from experience: Making integrated care happen at scale and pace [document a Internet]. Londres: The King's Fund; 2013 [consultat 7 Gen 2022]. Disponible a: [https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field\\_publication\\_file/making-integrated-care-happen-kingsfund-mar13.pdf](https://www.kingsfund.org.uk/sites/default/files/field/field_publication_file/making-integrated-care-happen-kingsfund-mar13.pdf)

Harrison C, Britt H, Miller G, Henderson J. Examining different measures of multimorbidity, using a large prospective cross-sectional study in Australian general practice. *BMJ Open*. 2014;4(7):e004694. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004694.

European Registers of Stroke (EROS) Investigators, Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009;40(5):1557-63. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.535088.

Hijazi Z, Oldgren J, Lindbäck J, Alexander JH, Connolly SJ, Eikelboom JW, et al; ARISTOTLE and RE-LY Investigators. The novel biomarker-based ABC (age, biomarkers, clinical history)-bleeding risk score for patients with atrial fibrillation: a derivation and validation study. *Lancet*. 2016;387(10035):2302-2311. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00741-8.

Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and 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. *Eur Heart J*. 2021;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

Hindy G, Engström G, Larsson SC, Traylor M, Markus HS, Melander O; Stroke Genetics Network (SiGN). Role of Blood Lipids in the Development of Ischemic Stroke and its Subtypes: A Mendelian Randomization Study. *Stroke*. 2018;49(4):820-827. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.019653.

Ho IS, Azcoaga-Lorenzo A, Akbari A, Black C, Davies J, Hodgins P, et al. Examining variation in the measurement of multimorbidity in research: a systematic review of 566 studies. *Lancet Public Health*. 2021;6(8):e587-e597. doi: 10.1016/S2468-2667(21)00107-9.

Hong KS, Bang OY, Kang DW, Yu KH, Bae HJ, Lee JS. Stroke statistics in Korea: part I. Epidemiology and risk factors: a report from the Korean stroke society and clinical research center for stroke. *J Stroke*. 2013;15(1):2-20. doi: 10.5853/jos.2013.15.1.2.

Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. The Johns Hopkins ACG® System. Excerpt from Technical Reference Guide Version 11.0 [document a Internet]. Baltimore: Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health; 2014 [consultat 6 Nov 2021]. Disponible a: <https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/conducting-health-research/data-access/johns-hopkins-acg-system-technical-reference-guide.pdf>

Hopman P, Schellevis FG, Rijken M. Health-related needs of people with multiple chronic diseases: differences and underlying factors. *Qual Life Res*. 2016;25(3):651-60. doi: 10.1007/s11136-015-1102-8.

Hughes JS, Averill RF, Eisenhandler J, Goldfield NI, Muldoon J, Neff JM, et al. Clinical Risk Groups (CRGs): a classification system for risk-adjusted capitation-based payment and health care management. *Med Care*. 2004;42(1):81-90. doi: 10.1097/01.mlr.0000102367.93252.70.

IDESCAT, Institut d'Estadística de Catalunya. Projeccions de població 2013-2051 [Disponible a Internet]. Barcelona: Institut d'Estadística de Catalunya; 2014 [consultat 20 Set 2021]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/serveis/biblioteca/docs/cat/pp2013-2051pr.pdf>

IDESCAT, Institut d'Estadística de Catalunya. Padró municipal d'habitants [Disponible a Internet]. Barcelona: Institut d'Estadística de Catalunya; 2021 [consultat 2 Des 2022]. Disponible a: <https://www.idescat.cat/pub/?id=pmh&geo=com>

Ikram MA, Wieberdink RG, Koudstaal PJ. International epidemiology of intracerebral hemorrhage. *Curr Atheroscler Rep*. 2012 Aug;14(4):300-6. doi: 10.1007/s11883-012-0252-1.

INE, Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Nacional de Salud 2017. Cuestionario de Adultos [document a Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2017 [consultat 20 Des 2021]. Disponible a: <https://www.mschs.gob.es/estadisticas/microdatos.do>

INE, Instituto Nacional de Estadística. Cifras de población. Series detalladas desde 2002. Resultados por Comunidades Autónomas. Población residente por fecha, sexo y edad. Datos de población residente a 1 de enero de 2018 [document a Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2018 [consultat 20 Des 2021]. Disponible a: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=9681&L=0>

INE, Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2018. [document a Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2019 [consultat 20 Des 2021]. Disponible a: [https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica\\_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175](https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=ultiDatos&idp=1254735573175)

INE, Insituto Nacional de Estadística. Notas de prensa. Proyecciones de Población 2020-2070 [document a Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2020 [consultat 20 Des 2021]. Disponible a: [https://www.ine.es/prensa/pp\\_2020\\_2070.pdf](https://www.ine.es/prensa/pp_2020_2070.pdf)

INE, Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España 2020 (ESEE-2020). Estado de salud (estado de salud percibido, enfermedades crónicas, dependencia funcional). Madrid: Instituto Nacional de Estadística; 2020 [consultat 11 Des 2021]. Disponible a:

[https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es\\_ES&c=INESeccion\\_C&cid=1259926692949&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout&param1=PYSDetalle&param3=1259924822888](https://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926692949&p=%5C&pagename=ProductosYServicios%2FPYSLayout&param1=PYSDetalle&param3=1259924822888)

Islam MM, Poly TN, Walther BA, Yang HC, Lin MC, Li YC. Risk of Hemorrhagic Stroke in Patients Exposed to Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Neuroepidemiology*. 2018;51(3-4):166-176. doi: 10.1159/000490741.

Johnston MC, Crilly M, Black C, Prescott GJ, Mercer SW. Defining and measuring multimorbidity: a systematic review of systematic reviews. *Eur J Public Health*. 2019 Feb 1;29(1):182-189. doi: 10.1093/eurpub/cky098.

Jolink WM, Klijn CJ, Brouwers PJ, Kappelle LJ, Vaartjes I. Time trends in incidence, case fatality, and mortality of intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2015 Oct 13;85(15):1318-24. doi: 10.1212/WNL.0000000000002015.

King D, Wittenberg R, Patel A, Quayyum Z, Berdunov V, Knapp M. The future incidence, prevalence and costs of stroke in the UK. *Age Ageing*. 2020 Feb 27;49(2):277-282. doi: 10.1093/ageing/afz163. PMID: 31957781; PMCID: PMC7047821.

Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2016 Nov;50(5):e1-e88. doi: 10.1093/ejcts/ezw313.

Kouladjian L, Hilmer SN, Chen TF, Le Couteur DG, Gnjidic D. Assessing the harms of polypharmacy requires careful interpretation and consistent definitions. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Sep;78(3):670-1. doi: 10.1111/bcp.12359.

Krishnamurthi RV, Moran AE, Forouzanfar MH, Bennett DA, Mensah GA, Lawes CM. Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2010 Study Stroke Expert Group. The global burden of hemorrhagic stroke: a summary of findings from the GBD 2010 study. *Glob Heart*. 2014 Mar;9(1):101-6. doi: 10.1016/j.gheart.2014.01.003.

Krishnamurthi RV, Ikeda T, Feigin VL. Global, Regional and Country-Specific Burden of Ischaemic Stroke, Intracerebral Haemorrhage and Subarachnoid Haemorrhage: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):171-179. doi: 10.1159/000506396.

Kuipers P. Complexity and Health care: health practitioner workforce services, roles, skills and training, to respond to patients with complex needs. Research and Publication Initiative [document a Internet]. Queensland Health; 2011 [consultat 9 Feb 2022]. Disponible a: <http://www.health.qld.gov.au/ahwac/docs/cet/complexcarefull1.pdf>

Le Reste JY, Nabbe P, Lygidakis C, Doerr C, Lingner H, Czachowski S, et al. A research group from the European General Practice Research Network (EGPRN) explores the concept of multimorbidity for further research into long term care. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Feb;14(2):132-3. doi: 10.1016/j.jamda.2012.07.017.

Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 30;341:c4249. doi: 10.1136/bmj.c4249.

Lefèvre T, d'Ivernois JF, De Andrade V, Crozet C, Lombrail P, Gagnayre R. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2014 Oct;62(5):305-14. doi: 10.1016/j.respe.2014.09.002.

Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602):1829-39. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4.

Li L, Luengo-Fernandez R, Zuurbier SM, Beddows NC, Lavalley P, Silver LE, et al. Ten-year risks of recurrent stroke, disability, dementia and cost in relation to site of primary intracerebral haemorrhage: population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Jun;91(6):580-585. doi: 10.1136/jnnp-2019-322663.

Lioutas VA, Beiser AS, Aparicio HJ, Himali JJ, Selim MH, Romero JR, et al. Assessment of Incidence and Risk Factors of Intracerebral Hemorrhage Among Participants in the Framingham Heart Study Between 1948 and 2016. *JAMA Neurol*. 2020 Oct 1;77(10):1252-1260. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1512.

Lip GY, Frison L, Halperin JL, Lane DA. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Jan 11;57(2):173-80. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.

Lip GYH, Lane DA, Buller H, Apostolakis S. Development of a novel composite stroke and bleeding risk score in patients with atrial fibrillation: the AMADEUS Study. *Chest*. 2013 Dec;144(6):1839-1847. doi: 10.1378/chest.13-1635.

Lip GY. Assessing Bleeding Risk With the HAS-BLED Score: Balancing Simplicity, Practicality, and Predictive Value in Bleeding-Risk Assessment. *Clin Cardiol*. 2015 Sep;38(9):562-4. doi: 10.1002/clc.22436.

Lip GYH, Skjøth F, Nielsen PB, Kjældgaard JN, Larsen TB. The HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Scores in Atrial Fibrillation Patients Using Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants. *Am J Med*. 2018 May;131(5):574.e13-574.e27. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.11.046.

Luengo-Fernandez R, Violato M, Candio P, Leal J. Economic burden of stroke across Europe: A population-based cost analysis. *Eur Stroke J*. 2020 Mar;5(1):17-25. doi: 10.1177/2396987319883160.

Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014 Jan;13(1):57-65. doi: 10.1517/14740338.2013.827660.

Makovski TT, Schmitz S, Zeegers MP, Stranges S, van den Akker M. Multimorbidity and quality of life: Systematic literature review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2019 Aug;53:100903. doi: 10.1016/j.arr.2019.04.005.

Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev*. 2011 Sep;10(4):430-9. doi: 10.1016/j.arr.2011.03.003.

Marrugat J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cerdán F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol*. 2003 Mar;56(3):253-61. doi: 10.1016/s0300-8932(03)76861-4.

Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr*. 2017 Oct 10;17(1):230. doi: 10.1186/s12877-017-0621-2.

McDonald KM, Sundaram V, Bravata DM, Lewis R, Lin N, Kraft SA, et al. Closing the Quality Gap: A Critical Analysis of Quality Improvement Strategies (Vol. 7: Care Coordination). Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2007 Jun. Report No.: 04(07)-0051-7.

McGurgan IJ, Ziai WC, Werring DJ, Al-Shahi Salman R, Parry-Jones AR. Acute intracerebral haemorrhage: diagnosis and management. *Pract Neurol*. 2020 Dec 7;21(2):128-36. doi: 10.1136/practneurol-2020-002763.

McKevitt C, Fudge N, Redfern J, Sheldenkar A, Crichton S, Rudd AR. Self-reported long-term needs after stroke. *Stroke*. 2011 May;42(5):1398-403. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.598839.

McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 2018 Oct 18;379(16):1519-1528. doi: 10.1056/NEJMoal803955.

McQuaid EL, Landier W. Cultural Issues in Medication Adherence: Disparities and Directions. *J Gen Intern Med*. 2018 Feb;33(2):200-206. doi: 10.1007/s11606-017-4199-3.

Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B, Braun LT, Bravata DM, Chaturvedi S, et al; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Hypertension. Guidelines for the primary prevention of stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2014 Dec;45(12):3754-832. doi: 10.1161/STR.0000000000000046.

Monterde D, Vela E, Clèries M, García Eroles L, Pérez Sust P. Validez de los grupos de morbilidad ajustados respecto a los clinical risk groups en el ámbito de la atención primaria. *Aten Primaria*. 2019 Mar;51(3):153-161. doi: 10.1016/j.aprim.2017.09.012.

Montero-Odasso M, Sarquis-Adamson Y, Song HY, Bray NW, Pieruccini-Faria F, Speechley M. Polypharmacy, Gait Performance, and Falls in Community-Dwelling Older Adults. Results from the Gait and Brain Study. *J Am Geriatr Soc*. 2019 Jun;67(6):1182-1188. doi: 10.1111/jgs.15774.

Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015 Sep 18;5(9):e008656. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008656.

Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun;14(6):392-7. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022.

Morriss R. Antidepressants are associated with hospital admitted intracranial bleeds in people taking other medication associated with bleeding. *Evid Based Ment Health*. 2016 Feb;19(1):24. doi: 10.1136/eb-2015-102212.

MSCBS, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Informe del proyecto de Estratificación de la Población por Grupos de Morbilidad Ajustados (GMA) en el Sistema Nacional de Salud (2014-2016) [document a Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2016 [consultat 3 Des 2021]. Disponible a: [https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/informeEstratificacionGMASNS\\_2014-2016.pdf](https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/informeEstratificacionGMASNS_2014-2016.pdf)

MSCBS, Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Portal estadístico. Área de inteligencia de gestión. Mortalidad por causa de muerte [document a Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2019 [consultat 24 Des 2021]. Disponible a: <https://peestadistico.inteligenciadegestion.msbs.es/publicoSNS/C/mortalidad-por-causa-de-muerte/defunciones-a-partir-de-1999-cie-10>.

MSSSI, Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el Sistema Nacional de Salud [document a Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2012 [consultat 3 Des 2021]. Disponible a: [https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA\\_ABORDAJE\\_CRONICIDAD.pdf](https://www.msbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ESTRATEGIA_ABORDAJE_CRONICIDAD.pdf) Accessed dic 2021.

MSSSI, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Estrategia para el Abordaje de la Cronicidad en el SNS. Informe de evaluación y líneas prioritarias de actuación. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2016 [consultat 19 Mar 2022]. Disponible a: [https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Evaluacion\\_E\\_Cronicidad\\_Final.pdf](https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Evaluacion_E_Cronicidad_Final.pdf)

Murray SA, Kendall M, Mitchell G, Moine S, Amblàs-Novellas J, Boyd K. Palliative care from diagnosis to death. *BMJ*. 2017;356:j878. doi: 10.1136/bmj.j878. PMID: 28242747

Nicholson K, Almirall J, Fortin M. The measurement of multimorbidity. *Health Psychol*. 2019;38(9):783-790. doi: 10.1037/hea0000739.

Norrving B, Barrick J, Davalos A, Dichgans M, Cordonnier C, Guekht A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J.* 2018;3(4):309-336. doi: 10.1177/2396987318808719.

O'Brien EC, Simon DN, Thomas LE, Hylek EM, Gersh BJ, Ansell JE, et al. The ORBIT bleeding score: a simple bedside score to assess bleeding risk in atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2015;36(46):3258-64. doi: 10.1093/eurheartj/ehv476.

O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P; INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-23. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.

O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015;44(2):213-8. doi: 10.1093/ageing/afu145.

O'Mahony D. STOPP/START criteria for potentially inappropriate medications/potential prescribing omissions in older people: origin and progress. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020;13(1):15-22. doi: 10.1080/17512433.2020.1697676.

Orueta JF, Nuño-Solinis R, Mateos M, Vergara I, Grandes G, Esnaola S. Predictive risk modelling in the Spanish population: a cross-sectional study. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:269. doi: 10.1186/1472-6963-13-269.

Ovbiagele B, Wing JJ, Menon RS, Burgess RE, Gibbons MC, Sobotka I. Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke.* 2013;44(9):2409-13. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001958.

Ovretveit J. Does clinical coordination improve quality and save money? Heal Found [document a Internet]. London: The Health Foundation; 2011 [consultat 30 Gen 2022]. Disponible a: <https://www.health.org.uk/publications/does-clinical-coordination-improve-quality-and-save-money>

Panel J. P. Mohr, Gregory W. Albers, Pierre Amarenco, Viken L. Babikian, José Biller, Robin L. Brey, et al. Etiology of Stroke. *Stroke.* 1997;28:1501-1506. doi: 10.1161/01.STR.28.7.1501

Patrono C, Ciabattoni G, Pinca E, Pugliese F, Castrucci G, De Salvo A, et al. Low dose aspirin and inhibition of thromboxane B2 production in healthy subjects. *Thromb Res.* 1980;17(3-4):317-27. doi: 10.1016/0049-3848(80)90066-3.

PIAISS, Pla interdepartamental d'atenció i interacció social i sanitària [Disponible a Internet]. Barcelona: Generalitat de Catalunya; 2016 [consultat 5 Feb 2022]. Disponible a:

<https://xarxanet.org/projectes/noticies/latencio-centrada-en-la-persona-en-el-model-datencio-integrada-social-i-sanitaria>

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016; 7(29):2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106.

Pinho J, Costa AS, Araújo JM, Amorim JM, Ferreira C. Intracerebral hemorrhage outcome: A comprehensive update. *J Neurol Sci*. 2019;398:54-66. doi: 10.1016/j.jns.2019.01.013.

Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat 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*. 2010;138(5):1093-100. doi: 10.1378/chest.10-0134.

Poon MT, Fonville AF, Al-Shahi Salman R. Long-term prognosis after intracerebral haemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(6):660-7. doi: 10.1136/jnnp-2013-306476.

Rankin A, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N, Cardwell CR, Bradley MC, et al. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy for older people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;9(9):CD008165. doi: 10.1002/14651858.CD008165.pub4.

Rijken M, Hujala A, van Ginneken E, Melchiorre MG, Groenewegen P, Schellevis F. Managing multimorbidity: Profiles of integrated care approaches targeting people with multiple chronic conditions in Europe. *Health Policy*. 2018;122(1):44-52. doi: 10.1016/j.healthpol.2017.10.002.

Rodríguez-Sánchez E, García-Ortiz L, Gómez-Marcos MA, Recio-Rodríguez JI, Mora-Simón S, Pérez-Arechaederra D, et al. Prevalencia de enfermedades cardiovasculares y de factores de riesgo cardiovascular en mayores de 65 años de un área urbana: estudio DERIVA. *Aten Primaria*. 2013;45(7):349-57. doi: 10.1016/j.aprim.2013.01.012.

Roquer J, Rodríguez-Campello A, Jiménez-Conde J, Cuadrado-Godía E, Giralt-Steinhauer E, Vivanco Hidalgo RM, et al. Sex-related differences in primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2016;87(3):257-62. doi: 10.1212/WNL.0000000000002792.

Roughead EE, Vitry AI, Caughey GE, Gilbert AL. Multimorbidity, care complexity and prescribing for the elderly. *Aging Health*. 2011;7(5):695-705. 3.

Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, Hoffman EB, Deenadayalu N, Ezekowitz MD, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2014;383(9921):955-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

Ruiz-Giménez N, González Ruano P, Suárez C. Abordaje del accidente cerebrovascular. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2002;26(4).

Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP, Caplan LR, Connors JJ, Culebras A; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44(7):2064-89. doi: 10.1161/STR.0b013e318296aeca.

SAFE, Stroke Alliance For Europe. The burden of stroke in Europe [document a Internet]. London: King's College London; 2017 [consultat 9 Feb 2022]. Disponible a: [https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2020/06/The-Burden-Of-Stroke-In-Europe-Report-Main-Document\\_ENG\\_All-references.pdf](https://www.safestroke.eu/wp-content/uploads/2020/06/The-Burden-Of-Stroke-In-Europe-Report-Main-Document_ENG_All-references.pdf)

Saliba W, Barnett-Griness O, Gronich N, Molad J, Naftali J, Rennert G. Association of Diabetes and Glycated Hemoglobin With the Risk of Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2019;42(4):682-688. doi: 10.2337/dcl8-2472.

Samsa GP, Hanlon JT, Schmader KE, Weinberger M, Clipp EC, Uttech KM, et al. A summated score for the medication appropriateness index: development and assessment of clinimetric properties including content validity. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(8):891-6. doi: 10.1016/0895-4356(94)90192-9.

Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al; Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.

SEN, Sociedad Española de Neurología. El impacto del ictus en Cataluña [document a Internet]. España: Sociedad Española de Neurología; 2017 [consultat 10 Nov 2021]. Disponible a: [https://www.sen.es/images/2020/atlas/Informes\\_comunidad/Informe\\_ICTUS\\_Cataluna.pdf](https://www.sen.es/images/2020/atlas/Informes_comunidad/Informe_ICTUS_Cataluna.pdf)

Senoo K, Proietti M, Lane DA, Lip GY. Evaluation of the HAS-BLED, ATRIA, and ORBIT Bleeding Risk Scores in Patients with Atrial Fibrillation Taking Warfarin. *Am J Med.* 2016;129(6):600-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2015.10.001.

Shelton P, Sager MA, Schraeder C. The community assessment risk screen (CARS): identifying elderly persons at risk for hospitalization or emergency department visit. *Am J Manag Care.* 2000;6(8):925-33.

Shin JY, Park MJ, Lee SH, Choi SH, Kim MH, Choi NK, et al. Risk of intracranial haemorrhage in antidepressant users with concurrent use of non-steroidal anti-inflammatory drugs: nationwide propensity score matched study. *BMJ.* 2015;351:h3517. doi: 10.1136/bmj.h3517.

Stein, M.; Misselwitz, B.; Hamann, G.F.; Scharbrodt, W.; Schummer, D.I.; Oertel, M.F. Intracerebral haemorrhage in the very old: Future demographic trends of an aging population. *Stroke* 2012;43,1126–1128. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.644716>.

Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, Christensen H, Cordonnier C, Csiba L, et al; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014;9(7):840-55. doi: 10.1111/ijvs.12309.

Stirland LE, González-Saavedra L, Mullin DS, Ritchie CW, Muniz-Terrera G, Russ TC. Measuring multimorbidity beyond counting diseases: systematic review of community and population studies and guide to index choice. *BMJ.* 2020;368:m160. doi: 10.1136/bmj.m160.

Sulter G, Steen C, De Keyser J. Use of the Barthel index and modified Rankin scale in acute stroke trials. *Stroke.* 1999;30(8):1538-41. doi: 10.1161/01.str.30.8.1538.

Taylor AW, Price K, Gill TK, Adams R, Pilkington R, Carrangis N, et al. Multimorbidity - not just an older person's issue. Results from an Australian biomedical study. *BMC Public Health.* 2010;10:718. doi: 10.1186/1471-2458-10-718.

TERMCAT. Diccionari de serveis socials [Disponible a Internet]. Barcelona; 2010 [consultat 10 Nov 2021]. Disponible a: [Tyack Z, Kuys S, Cornwell P, Frakes KA, McPhail S. Health-related quality of life of people with multimorbidity at a community-based, interprofessional student-assisted clinic: Implications for assessment and intervention. \*Chronic Illn.\* 2018;14\(3\):169-181. doi: 10.1177/1742395317724849.](http://www.termcat.cat/es/Diccionaris_En_Linia/118/Fitxes/català/G/Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. <i>Lancet Neurol.</i> 2014;13(8):823-33. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70026-2.</a></p></div><div data-bbox=)

UN, United Nations, Department of Economic and Social Affairs. World Population Ageing (2015) [document a Internet]. Nova York: United Nations; 2015 [consultat 20 Gen 2022]. Disponible a: [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015\\_Report.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2015_Report.pdf)

UN, United Nations, Department of Economic and Social Affairs. World Population Prospects: The 2019 Revision [document a Internet]. Nova York: United Nations; 2019 [consultat 20 Gen 2022]. Disponible a: <https://www.un.org/development/desa/publications/world-population-prospects-2019-highlights.html>

Valderas JM, Starfield B, Sibbald B, Salisbury C, Roland M. Defining comorbidity: implications for understanding health and health services. *Ann Fam Med.* 2009;7(4):357-63. doi: 10.1370/afm.983.

Van 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(2):167-76. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70340-0.

Van den Akker M, Buntinx F, Knottnerus JA. Comorbidity or multi-morbidity: what's in a name? A review of literature. *Eur J Gen Pract* 1996;2:65-70

Van der Vlegel-Brouwer W. Integrated healthcare for chronically ill. Reflections on the gap between science and practice and how to bridge the gap. *Int J Integr Care.* 2013;13:e019. doi: 10.5334/ijic.1079.

Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Guterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141(2 Suppl):e637S-e668S. doi: 10.1378/chest.11-2306.

Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. *Thromb Res.* 2003;110(5-6):255-8. doi: 10.1016/s0049-3848(03)00379-7.

Vela E, Clèries M, Monverde D, Carot-Sans G, Coca M, Valero-Bover D, et al. Performance of quantitative measures of multimorbidity: a population-based retrospective analysis. *BMC Public Health.* 2021;21(1):1881. doi: 10.1186/s12889-021-11922-2.

Verma K. Base of a Research: Good Clinical Practice in Clinical Trials. *J Clin Trials.* 2013;3:128-132. doi:10.4172/2167-0870.1000128

Vetrano DL, Palmer K, Marengoni A, Marzetti E, Lattanzio F, Roller-Wirnsberger R, Let al; Joint Action ADVANTAGE WP4 Group. Frailty and Multimorbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(5):659-666. doi: 10.1093/gerona/gly110.

Villacampa-Fernández P, Navarro-Pardo E, Tarín JJ, Cano A. Frailty and multimorbidity: Two related yet different concepts. *Maturitas*. 2017;95:31-35. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.10.008.

Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e102149. doi: 10.1371/journal.pone.0102149.

Viswanathan A, Greenberg SM. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol*. 2011;70(6):871-80. doi: 10.1002/ana.22516.

Vuik SI, Mayer EK, Darzi A. Patient Segmentation Analysis Offers Significant Benefits For Integrated Care And Support. *Health Aff (Millwood)*. 2016;35(5):769-75. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1311.

Wallace E, Salisbury C, Guthrie B, Lewis C, Fahey T, Smith SM. Managing patients with multimorbidity in primary care. *BMJ*. 2015;350:h176. doi: 10.1136/bmj.h176.

Wang X, Dong Y, Qi X, Huang C, Hou L. Cholesterol levels and risk of hemorrhagic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(7):1833-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001326.

Wang C, Yu Y, Zhu W, Yu J, Lip GYH, Hong K. Comparing the ORBIT and HAS-BLED bleeding risk scores in anticoagulated atrial fibrillation patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(65):109703-109711. doi: 10.18632/oncotarget.19858.

Wastesson JW, Morin L, Tan ECK, Johnell K. An update on the clinical consequences of polypharmacy in older adults: a narrative review. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(12):1185-1196. doi: 10.1080/14740338.2018.1546841.

Whitlock EP, Burda BU, Williams SB, Guirguis-Blake JM, Evans CV. Bleeding Risks With Aspirin Use for Primary Prevention in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2016 ;164(12):826-35. doi: 10.7326/M15-2112.

WHO, World Health Organization. People-centred health care: technical papers [document a Internet]. Tokyo: WHO Regional Office for the Western Pacific; 2008 [consultat 19 Mar 2022]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/207004>

WHO, World Health Organization on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. Caring for people with chronic conditions. A health system perspective [document a Internet]. Anglaterra: McGraw Hill; 2008 [consultat 20 Gen 2022]. Disponible a: <https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/caring-for-people-with-chronic-conditions.-a-health-system-perspective-2008> Accessed dic 2021

WHO, World Health Organization. The European policy framework for health and wellbeing [document a Internet]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2012 [consultat 19 Mar 2022]. Disponible a: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0006/199536/Health2020-Short.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0006/199536/Health2020-Short.pdf)

WHO, World Health Organization on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. What is the evidence on the economic impacts of integrated care? [document a Internet]. Copenhagen: WHO Reg O Eur Eur Obs Heal Syst Policies; 2008 [consultat 20 Gen 2022]. Disponible a: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0019/251434/What-is-the-evidence-on-the-economic-impacts-of-integrated-care.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0019/251434/What-is-the-evidence-on-the-economic-impacts-of-integrated-care.pdf)

WHO, World Health Organization. Multimorbidity [document a Internet]. Ginebra: WHO; 2016 [consultat 3 Gen 2022]. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252275/9789241511650-eng.pdf?sequence=1>

WHO, World Health Organization. World report on ageing and health [document a Internet]. Ginebra: WHO; 2016 [consultat 3 Gen 2022]. Disponible a: <http://www.who.int/ageing/events/world-report-2015-launch/en/>

WHO, World Health Organization. Framework on integrated, people-centred health services [Internet]. 2016. Disponible a: [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA69/A69\\_39-en.pdf?ua=1&ua=1](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA69/A69_39-en.pdf?ua=1&ua=1)

WHO, World Health Organization on behalf of the European Observatory on Health Systems and Policies. How to improve care for people with multimorbidity in Europe? [document a Internet]. Copenhagen: European Observatory on Health Systems and Policies; 2017 [consultat 8 Gen 2022]. Disponible a: [https://www.euro.who.int/\\_data/assets/pdf\\_file/0007/337588/PB\\_25.pdf](https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0007/337588/PB_25.pdf)

WHO, World Health Organization. Enfermedades no transmisibles [Disponible a Internet]. 2021 [consultat 3 Gen 2022]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

WHO, World Health Organization. Enfermedades no transmisibles [Disponible a Internet]. 2021 [consultat 3 Gen 2022]. Disponible a: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>

Wimmer BC, Cross AJ, Jokanovic N, Wiese MD, George J, Johnell K, et al. Clinical Outcomes Associated with Medication Regimen Complexity in Older People: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc.* 2017;65(4):747-753. doi: 10.1111/jgs.14682.

WSO, World Stroke Organization. Global Stroke Fact Sheets 2022 [document a Internet]. WSO; 2022 [consultat 20 Feb 2022]. Disponible a: [https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO\\_Global\\_Stroke\\_Fact\\_Sheet.pdf](https://www.world-stroke.org/assets/downloads/WSO_Global_Stroke_Fact_Sheet.pdf)

Xu X, Mishra GD, Jones M. Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews. *Ageing Res Rev.* 2017;37:53-68. doi: 10.1016/j.arr.2017.05.003.

Yarnall AJ, Sayer AA, Clegg A, Rockwood K, Parker S, Hindle JV. New horizons in multimorbidity in older adults. *Age Ageing.* 2017;46(6):882-888. doi: 10.1093/ageing/afx150.

Ziai WC, Carhuapoma JR. Intracerebral Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2018;24(6):1603-1622. doi: 10.1212/CON.0000000000000672.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGLI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó

---

## Comunicacions orals i pòsters derivats

- 1. Títol del treball:** Adjusted Morbidity Groups and Intracerebral Haemorrhage (ICH): a retrospective Primary Care cohort study.  
**Nom del congrés:** 8th European Stroke Organisation Conference  
**Ciutat de celebració:** Lyon, França  
**Data de celebració:** 04/05/2022 - 06/05/2022  
**Entitat organitzadora:** ESOC  
**Autors:** Blanca Lorman Carbó; Josep Lluís Clua Espuny; Eulàlia Muria Subirats; Juan Ballesta Ors; Maria Antonia Gonzalez Henares; Meritxell Pallejà Millán; Francisco Manuel Martín Luján.
- 2. Títol del treball:** Intracerebral Haemorrhage (ICH) incidence and HAS-BLED score in adjusted morbidity groups (GMA): could it be useful?  
**Nom del congrés:** 8th European Stroke Organisation Conference  
**Ciutat de celebració:** Lyon, França  
**Data de celebració:** 04/05/2022 - 06/05/2022  
**Entitat organitzadora:** ESOC  
**Autors:** Blanca Lorman Carbó; Josep Lluís Clua Espuny; Eulàlia Muria Subirats; Juan Ballesta Ors; Maria Antonia Gonzalez Henares; Meritxell Pallejà Millán; Francisco Manuel Martín Luján.
- 3. Títol del treball:** Intracerebral haemorrhage (ICH) amongst chronic complex patients (CCP). Risk factors and sex differences  
**Nom del congrés:** 25th Wonca Europe Conference  
**Ciutat de celebració:** Berlin, Alemanya (on-line)  
**Data de celebració:** 16/12/2020 - 19/12/2020  
**Entitat organitzadora:** WONCA  
**Autors:** Blanca Lorman Carbó; Eulàlia Muria Subirats; Juan Ballesta Ors; Francisco M Martín Luján; Jose Fernández Sáez; Josep Lluís Clua Espuny.
- 4. Títol del treball:** Incidencia y factores pronósticos de hemorragia intracerebral (ICH) en paciente crónico complejo (PCC)  
**Nom del congrés:** XL Congreso Nacional y I Congreso Virtual de la semFYC  
**Ciutat de celebració:** Valencia, Comunidad Valenciana, España (on-line)  
**Data de celebració:** 15/09/2020 - 06/10/2020  
**Entitat organitzadora:** Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria  
**Autors:** Blanca Lorman Carbó; Eulàlia Muria Subirats; Juan Ballesta Ors; José Fernández Sáez; Francisco Martín Luján; Josep Lluís Clua Espuny.
- 5. Títol del treball:** Measuring the risk of intracerebral haemorrhage (ICH) with the HAS-BLED score

**Nom del congrés:** 24th Wonca Europe Conference

**Ciutat de celebració:** Bratislava, Eslovàquia

**Data de celebració:** 26/06/2019 - 29/06/2019

**Entitat organitzadora:** WONCA

**Autors:** Blanca Lorman Carbó; Eulàlia Muria Subirats; Juan Ballesta Ors; Maria Blasco Mulet; Juan Manuel Carrera Ortiz; Josep Lluís Clua Espuny.

6. **Títol del treball:** El has-bleed score como posible índice pronóstico de hemorragia intracraneal en pacientes crónicos complejos  
**Nom del congrés:** XXXIX Congreso de la SemFYC  
**Ciutat de celebració:** Málaga, Andalucía, España  
**Data de celebració:** 09/05/2019 - 11/05/2019  
**Entitat organitzadora:** Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria  
**Autors:** Blanca Lorman Carbó; Eulàlia Muria Subirats; Maria Blasco Mulet; Juan Ballesta Ors; Juan Manuel Carrera Ortiz; Josep Lluís Clua Espuny.
7. **Títol del treball:** The HAS-BLED as a possible prognosis score of intracerebral haemorrhage  
**Nom del congrés:** EPCCS Annual Cardiovascular Summit for Primary Care  
**Ciutat de celebració:** Lisboa, Portugal  
**Data de celebració:** 21/03/2019 - 22/03/2019  
**Entitat organitzadora:** European Primary Care Cardiovascular Society (EPCCS)  
**Autors:** Blanca Lorman Carbó; Juan Manuel Carrera Ortiz; Maria Blasco Mulet; Eulàlia Muria Subirats; Juan Ballesta Ors; Josep Lluís Clua Espuny.
8. **Títol del treball:** El HAS-BLED com a índex pronòstic d'hemorràgia intracranial en pacients crònics complexos  
**Nom del congrés:** XXXV Jornades Mèdiques i de la Salut de les Terres de l'Ebre  
**Ciutat de celebració:** Tortosa, Catalunya, España  
**Data de celebració:** 21/02/2019 - 22/03/2019  
**Entitat organitzadora:** L'Acadèmia de les Terres de l'Ebre  
**Autors:** Blanca Lorman Carbó; Maria Blasco Mulet; Eulàlia Muria Subirats; Juan Ballesta Ors; Juan Manuel Carrera Ortiz; Josep Lluís Clua Espuny
9. **Títol del treball:** Incidencia y factores de riesgo de hemorragia intracraneal en el paciente crónico complejo.  
**Nom del congrés:** XXII Jornadas de Residentes y IV de Tutores de la semFYC  
**Ciutat de celebració:** Santander, Cantabria, España  
**Data de celebració:** 21/02/2019 - 22/03/2019  
**Entitat organitzadora:** Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria  
**Autors:** Blanca Lorman Carbó; Maria Blasco Mulet; Eulàlia Muria Subirats; Juan Ballesta Ors; Josep Lluís Clua Espuny; Juan Manuel Carrera Ortiz.

## Premis

Millor comunicació oral. EPCCS Annual Cardiovascular Summit for Primary Care. Lisboa, Portugal. 21/03/2019- 22/03/2019. "The HAS-BLED score as a possible prognosis score of intracerebral haemorrhage". Blanca Lorman Carbó; Maria Blasco Mulet; Eulàlia Muria Subirats; Juan Ballesta Ors; Josep Lluís Clua Espuny; Juan Manuel Carrera Ortiz.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI  
EPIDEMIOLOGIA I FACTORS DE RISC DE L'HEMORRÀGIA INTRACEREBRAL EN PACIENTS AMB MALALTIES  
D'EVOLUCIÓ CRÒNICA I MANEIG COMPLEX  
Blanca Lorman Carbó



UNIVERSITAT  
ROVIRA i VIRGILI