

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

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

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

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

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

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

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

Introducción

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

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

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

Ámbito territorial

Terres de l'Ebre es un territorio integrado por las cuatro comarcas más meridionales de Catalunya (Baix Ebre, Montsià, Terra Alta y Ribera d'Ebre). Se caracteriza globalmente por baja densidad, débil crecimiento natural, una *ratio* de envejecimiento sensiblemente superior a la de Cataluña (16,3%) o España (16,6%), y una dispersión poblacional en municipios de tamaño reducido con una media de 58 habitantes/km², lejos de los 92 habitantes/km² característicos del territorio español. El grueso de la población

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

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

Fax:
+34 977 593 309.

E-mail:
magonzalez.ebre.ics@gencat.cat

Aceptado tras revisión externa:
16.03.16.

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

© 2016 Revista de Neurología

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

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

Pacientes y métodos

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

Las variables incluidas en el estudio fueron:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Resultados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

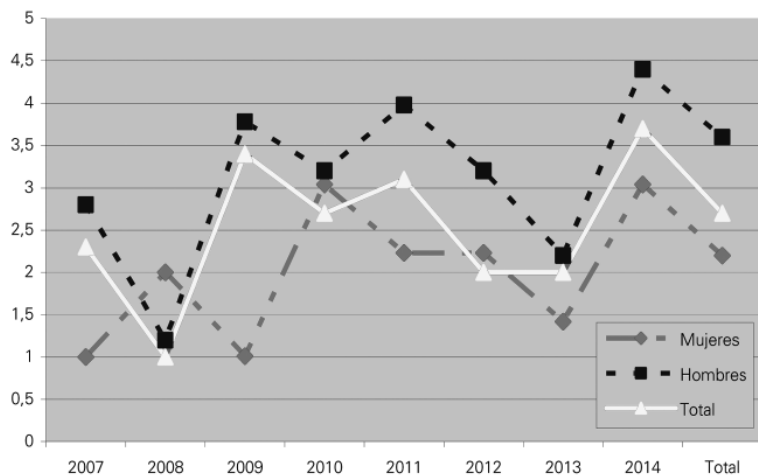


Figura 2. Evolución de las dosis diarias definidas/1.000 habitantes/día de anticoagulantes orales en el período 2006-2014.

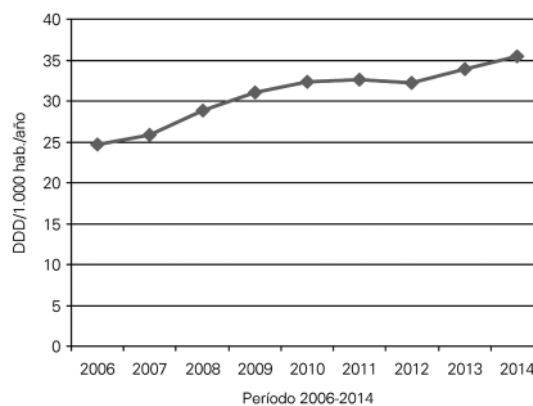


Tabla III. Factores de riesgo por sexo asociados a la incidencia de enfermedad cerebrovascular hemorrágica y odds ratio (OR) poblacional.

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

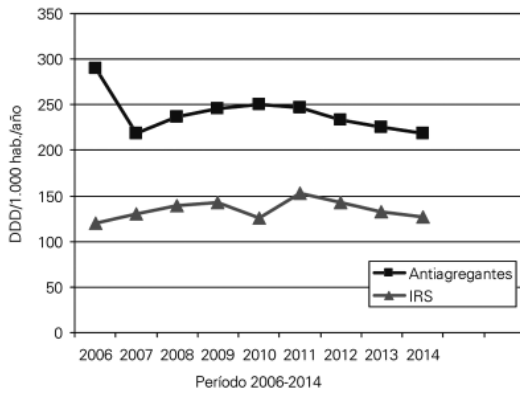
IC 95%: intervalo de confianza al 95%; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

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

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

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

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



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

Discusión

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

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

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

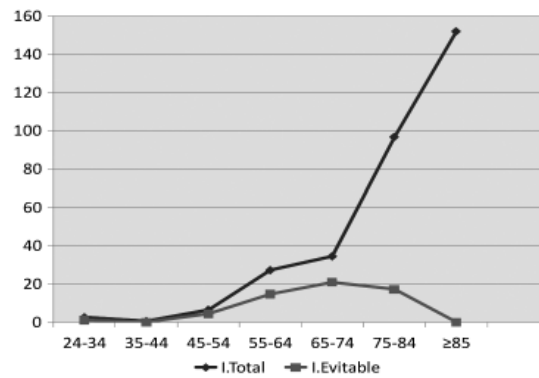
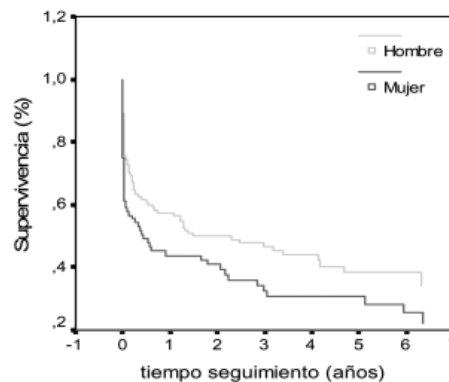


Figura 5. Curva de supervivencia según sexo.



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bibliografía

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

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

Title

Introduction.

Key words.