

# Neurología Argentina

www.elsevier.es/neurolarg



## Original

### Variables predictivas de letalidad y rendimiento de la escala ReC-HPC en hemorragia intracerebral primaria en pacientes anticoagulados<sup>☆</sup>

Juan P. Zorrilla<sup>a,\*</sup>, Leandro Sousa<sup>a</sup>, Pablo Ioli<sup>b</sup>, Lucas Romano<sup>b</sup>, Esteban Spadaro<sup>c</sup>, Griselda Castellino<sup>a</sup>, Facundo Latini<sup>a</sup>, Álvarez Abut<sup>a</sup> y Sergio Gonorazky<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Residente del Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina

<sup>b</sup>Médico de Planta del Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina

<sup>c</sup>Jefe de Residentes del Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina

<sup>d</sup>Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de noviembre de 2009

Aceptado el 19 de julio de 2010

Palabras clave:

Hemorragia cerebral

Pronóstico

Factores de riesgo

Sensibilidad y especificidad

Anticoagulación

#### R E S U M E N

**Introducción:** Existen diversas escalas pronósticas para hemorragia intracerebral (HIC) primaria. Entre ellas, la escala ReC-HPC ha sido recientemente validada para predecir la mortalidad. Sin embargo, ninguno de los scores disponibles discrimina pacientes anticoagulados con HIC (HIC-ACO).

**Objetivos:** Analizar variables y comparar el rendimiento de la escala ReC-HPC para predecir letalidad al día 30 en HIC-ACO y sin anticoagulación (HIC-noACO).

**Materiales y métodos:** Se analizaron, en forma retrospectiva, todos los pacientes con HIC incluidos consecutivamente en el Registro Cerebrovascular del Hospital Privado de Comunidad, entre diciembre de 2003 y mayo de 2009 inclusive. El desenlace analizado fue la letalidad a los 30 días del evento.

**Resultados:** Se registraron 292 pacientes con HIC-noACO y 35 HIC-ACO. Edad: mediana, 76 años (cuartiles: 71-83). Sexo: 49% masculino. Las características basales de ambos grupos fueron similares. Al examinar diferentes valores de corte de la escala ReC-HPC en el grupo HIC-ACO, con valores  $\geq 2$  se obtuvo un marcado descenso de la sensibilidad (76% vs 96%) y la especificidad (72% vs 88%) con respecto al grupo HIC-noACO. La certeza pronóstica y el área bajo la curva fueron del 74% y 0,8 vs 88% y 0,9 en pacientes anticoagulados y no anticoagulados. En el análisis univariado, el volcado intraventricular, el volumen de hematoma, la escala de Glasgow, la localización y el tabaquismo actual fueron estadísticamente significativos, pero no así en el análisis multivariado.

**Conclusiones:** La escala ReC-HPC tiene un menor rendimiento para predecir mortalidad en HIC-ACO que en HIC-noACO.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanp.zorrilla@gmail.com (J.P. Zorrilla).

<sup>☆</sup>El envío a publicación de este trabajo ha sido aprobado por sus autores, por el Departamento de Docencia e Investigación y por el Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Este trabajo fue presentado en el XLVI Congreso Argentino de Neurología celebrado en Mar del Plata en octubre de 2009. Trabajo galardonado con el premio Vocación.

## Predictive variables of lethality and performance of ReC-HPC score in anticoagulant-associated intracerebral hemorrhage

### ABSTRACT

#### Keywords:

Cerebral hemorrhage  
Prognosis  
Risk factors  
Sensitivity and specificity  
Anticoagulation

**Background:** There are different prognostic scales for primary intracerebral hemorrhage (HIC). Between them, ReC-HPC score was recently validated to predict mortality. However, none of the available scores are applied in anticoagulated patients with HIC (HIC-ACO). The aim of this study is to compare the ReC-HPC efficiency to predict 30-day fatality because of HIC in HIC-ACO and without anticoagulation (HIC-noACO).

**Materials and methods:** Cases were identified by retrospective review of the Registro Cerebrovascular of Hospital Privado de Comunidad, between December 2003 and May 2009 inclusive. The outcome considered was 30-day mortality.

**Results:** 292 patients with HIC-noACO and 35 HIC-ACO were included. Age: median 76 years (quartiles: 71-83). Sex: 49% male. Baseline characteristics were similar in both groups. Considering different cutoff of ReC-HPC scale in HIC-ACO group,  $\geq 2$  have a notorious decrease in sensitivity (76% vs. 96%) and specificity (72% vs. 88%) in compare with HIC-noACO group. The accuracy and area under the ROC were 74% and 0,8 (HIC-ACO) vs. 88% and 0,9 (HIC-noACO). Subscores for GCS score, ICH volume and ICH location, smoke and intraventricular hemorrhage were also significant in univariable analyses, but not in multivariate analysis.

**Conclusions:** ReC-HPC scale has lower efficiency to predict mortality between HIC-ACO, than in HIC-noACO.

© 2010 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.  
All rights reserved.

## Introducción

El uso de acenocumarol previo a una hemorragia intracerebral (HIC) es un predictor independiente de mortalidad<sup>1,2</sup>. A su vez, la anticoagulación no sólo incrementa el riesgo de HIC primaria, sino que también aumenta la severidad de la misma cuando se produce, agravando la discapacidad<sup>2,3</sup>. A pesar de esto, en las últimas décadas se incrementó el número de HIC asociadas a anticoagulación (HIC-ACO), representando el 20% de todas las HIC<sup>1,4</sup>. Predecir el pronóstico luego de una HIC asociada a anticoagulación es fundamental para implementar medidas terapéuticas en forma precoz y eficaz. Existen diversas escalas pronósticas para HIC primaria<sup>5-16</sup>. Entre ellas, la escala ReC-HPC ha sido recientemente validada para predecir la mortalidad<sup>17</sup>. Sin embargo, ninguno de los scores disponibles discrimina pacientes anticoagulados con HIC (HIC-ACO).

El objetivo de este trabajo fue analizar variables predictivas de letalidad y comparar el rendimiento de la escala ReC-HPC en HIC-ACO y sin anticoagulación (HIC-noACO).

## Materiales y métodos

Se registraron todos los pacientes con diagnóstico de HIC incluidos consecutivamente en el Registro Cerebrovascular del Hospital Privado de Comunidad entre diciembre de 2003 y mayo de 2009 inclusive. Se excluyeron HIC secundarias a trauma, tumor, transformación hemorrágica de infarto, rotura de aneurisma o malformación vascular.

Se identificaron las siguientes variables; edad ( $\geq 80$  años y  $< 80$  años), escala de coma de Glasgow (GCS de 3 a 4, de 5 a 12 y de 13 a 15), volcado intraventricular (VIV) y localización del hematoma. La GCS fue registrada al momento del examen neurológico inicial. Se utilizó la tomografía de cráneo inicial para detectar la presencia o ausencia de VIV y para el cálculo del volumen de la HIC (método ABC/2)<sup>18</sup>. Historia clínica completa, examen neurológico completo, rutina de laboratorio y otras variables como hipertensión arterial (HTA), diabetes (DBT), anticoagulación oral (ACO), valor de rango normatizado internacional (RIN) al ingreso a emergencias, tabaquismo actual (Tq-act) o pasado (Tq-pas) fueron variables registradas en todos los pacientes, de acuerdo al manual de definiciones del Registro Cerebrovascular del Hospital Privado de Comunidad ([www.hpc.org.ar](http://www.hpc.org.ar)).

El desenlace analizado fue la letalidad al día 30 posterior a la HIC en pacientes con y sin anticoagulación.

En los pacientes sin información del desenlace por el registro, la misma se obtuvo de consultas posteriores, del registro interno hospitalario de mortalidad, o por contacto directo con el paciente o sus familiares.

## Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva de la población para variables intervállicas sin distribución normal y variables ordinales; frecuencias para variables categoriales, y se estimaron intervalos de confianza del 95% (IC95%); chi cuadrado con y sin tendencia para comparar frecuencias de variables categoria-

les. Se aplicó la escala predictiva de mortalidad en la HIC primaria (ReC-HPC), según dichas variables y con la siguiente puntuación (tabla 1): GCS (2 puntos: 3-4; 1 punto: 5-12, y 0 puntos: 13-15), volumen (1 punto  $\geq 30$  ml; 0 puntos  $< 30$  ml), y presencia de VIV (1 punto) en ambos grupos. Se consideró como variable dependiente la mortalidad y se efectuó un análisis de chi cuadrado para cada una de las variables independientes registradas. Se calculó la sensibilidad (S), la especificidad (E), el valor predictivo positivo (VPP), el valor predictivo negativo (VPN), la certeza predictiva (*accuracy*), los índices de eficiencia pronóstica (*likelihood ratio*: LR) para diferentes valores de cortes de escala ReC-HPC, y luego se graficó la curva característica operador receptor (ROC). Se utilizó para el análisis el programa estadístico Statsdirect (versión 2.7.2).

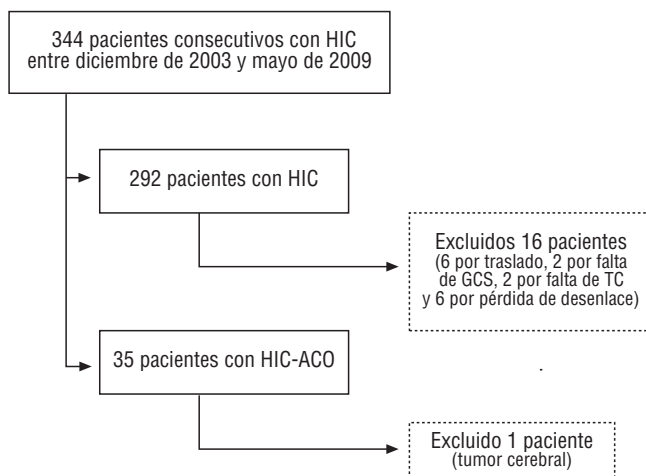
## Resultados

Se identificaron 344 pacientes con diagnóstico de HIC, excluyéndose en el grupo HIC-noACO 16 pacientes (6 por traslado, 2 por falta de GCS, 2 por falta de TC y 6 por pérdida de desenlace), y en el grupo HIC-ACO, uno por sospecha de hemorragia secundaria a proceso tumoral. Se incluyeron para el análisis 292 pacientes con HIC y 35 HIC-ACO (fig. 1, tabla 2).

**Tabla 1 – Escala ReC-HPC**

Predictores	Puntuación
GCS	3-4
	5-12
	13-15
Volumen HIC	$\geq 30$ ml
	$< 30$ ml
VIV	Sí
	No
Puntuación	0 a 4

GCS: escala de coma de Glasgow; HIC: hemorragia intracerebral; VIV: volcado intraventricular.



**Figura 1 – Pacientes incluidos en el análisis.**

Las características basales en ambos grupos fueron similares. La tasa global de mortalidad al día 30 fue del 48% (17/35) y del 37% (110/292) en HIC-ACO y HIC-noACO, respectivamente (tabla 3). Teniendo en cuenta la puntuación ReC-HPC, el 28,6% (10/35) de los pacientes bajo anticoagulación presentaban valores de 3, comparado con 12,3% (36/292) en el grupo HIC-noACO (figs. 2-4).

Con puntuación de 0 murió el 4,1% (4/96) de los pacientes HIC-noACO, mientras que el porcentaje fue del 20% (2/10) entre los pacientes anticoagulados. Con valores de 4 murieron todos (tabla 4).

Al examinar diferentes valores de corte de la escala ReC-HPC en el grupo HIC-ACO, con valores  $\geq 2$  se obtuvo un marcado descenso de la sensibilidad (76% vs 96%) y de la especificidad (72% vs 88%) con respecto al grupo HIC-noACO (tabla 5). La certeza pronóstica y el área bajo la curva fueron del 74% y 0,8 vs 88% y 0,9 en pacientes anticoagulados y no anticoagulados, respectivamente (fig. 5).

**Tabla 2 – Variables demográficas y clínicas de pacientes con hemorragia intracerebral (HIC) con anticoagulación (ACO)**

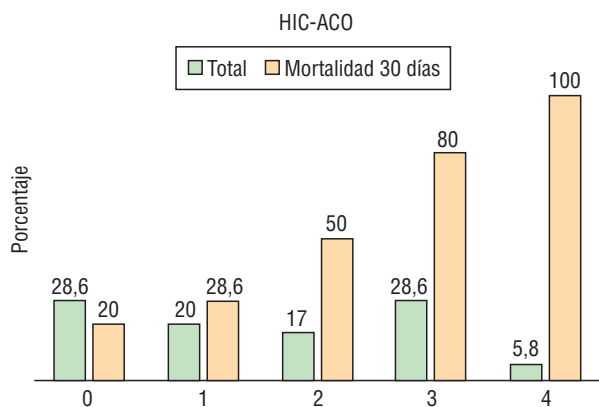
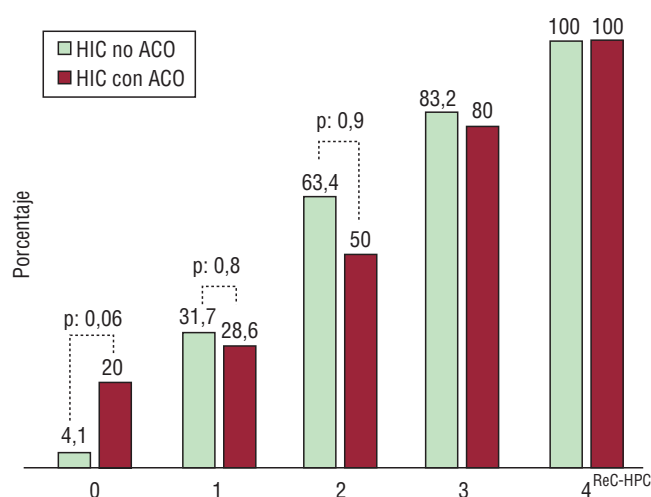
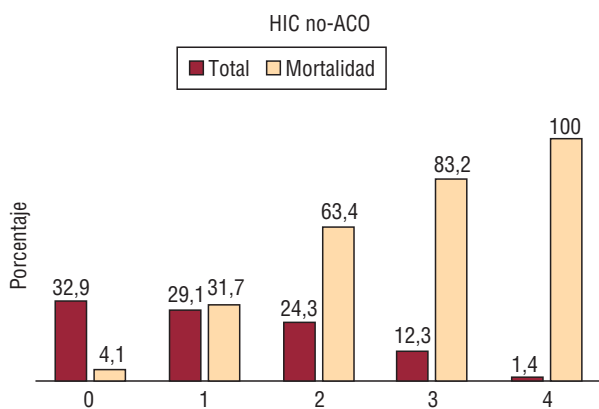
Características	Total (n=35)	Mortalidad día 30 (n=17)	p	p°
<b>Sexo</b>				
Hombre	16 (46%)	9 (56%)	0,40	
Mujer	19 (54%)	8 (42%)		
<b>Edad</b>				
$\geq 80$ años	8 (23%)	5 (62%)	0,24	
$< 80$ años	27 (77%)	11 (41%)		
<b>HTA</b>	25 (71%)	11 (44%)	0,31	
<b>Diabetes</b>	3 (8%)	1 (33%)	0,52	
<b>Dislipidemia</b>	7 (20%)	4 (57%)	0,61	
<b>Tabaquismo</b>				
Pasado	10 (29%)	6 (60%)	0,31	
Actual	8 (23%)	2 (25%)	0,13	
<b>GCS</b>				
15 a 13	18 (51%)	4 (22%)	0,01	
12 a 5	15 (43%)	11 (73%)	0,01	
4 a 3	2 (6%)	2 (100%)	0,22	
<b>Localización</b>				
Supratentorial	29 (83%)	12 (42%)	0,07	
Infratentorial	6 (17%)	5 (83%)		
<b>Volumen</b>				
$< 30$ ml	13 (37%)	3 (23%)	0,01	
$\geq 30$ ml	22 (63%)	14 (54%)		
<b>VIV</b>				
No	15 (43%)	10 (67%)	0,06	
Sí	20 (57%)	7 (35%)		
<b>INR</b>				
$< 1,2$	2 (6%)	1 (50%)	0,001	
1,2-2	9 (25%)	7 (78%)		
2,1-3	8 (23%)	5 (63%)		
$> 3$	10 (46%)	5 (31%)		

GCS: escala de coma de Glasgow; HTA: hipertensión arterial; INR: international normalised ratio; p: análisis Chi cuadrado; p°: Chi cuadrado con tendencia; VIV: volcado intraventricular.

**Tabla 3 – Comparación de las variables predictivas de hemorragia intracerebral (HIC) entre ambas cohortes**

	HIC con anticoagulación			HIC sin anticoagulación	
Variables	Total (n=35)	Mortalidad día 30, n=17 (41%)	Total (n=292)	Mortalidad día 30, n=110 (45%)	p
<b>GCS</b>					
15 a 13	18 (51%)	4 (22%)	187 (64%)	49 (26%)	0,31
12 a 5	15 (43%)	11 (73%)	95 (32%)	53 (56%)	0,20
4 a 3	2 (6%)	2 (100%)	10 (4%)	8 (80%)	0,68
<b>Volumen</b>					
<30 ml	13 (37%)	3 (23%)	162 (55%)	23 (14%)	0,38
≥30 ml	22 (63%)	14 (54%)	130 (45%)	87 (67%)	0,76
<b>VIV</b>					
No	20 (57%)	7 (35%)	96 (33%)	4 (16%)	0,003
Sí	15 (44%)	10 (67%)	196 (67%)	67 (34%)	0,018

GCS: escala de coma de Glasgow; p: análisis estadístico, chi cuadrado; VIV: volcado intraventricular.

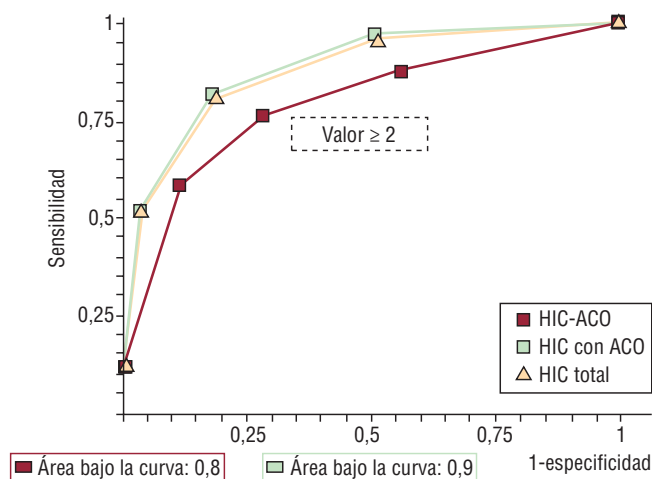
**Figura 2 – Escala ReC-HPC en pacientes con hemorragia intracerebral con anticoagulación (HIC-ACO).****Figura 4 – Comparación en la letalidad al día 30 de la escala ReC-HPC entre hemorragia intracerebral (HIC) y hemorragia intracerebral con anticoagulación (HIC-ACO). p: análisis estadístico chi cuadrado.****Figura 3 – Escala ReC-HPC en pacientes con hemorragia intracerebral sin anticoagulación (HIC-noACO).****Tabla 4 – Distribución y porcentaje de mortalidad de la escala ReC-HPC en hemorragia intracerebral con anticoagulación (HIC-ACO)**

ReC-HPC	Distribución	Letalidad 30 días
0	10 (28,6%)	2 (20%)
1	7 (20%)	2 (28,6%)
2	6 (17%)	3 (50%)
3	10 (28,6%)	8 (80%)
4	2 (5,8%)	2 (100%)

**Tabla 5 – Rendimiento de la escala ReC-HPC en hemorragia intracerebral con anticoagulación (HIC-ACO) para mortalidad al día 30**

Valor	VP	FP	VN	FN	S	E	C	VPP	VPN	LR+	LR-
≥1	15	10	8	2	88%	44%	65%	60%	20%	1,5	0,2
≥2	13	5	13	4	76%	72%	74%	72%	24%	2,75	0,3
≥3	10	2	16	7	59%	89%	74%	83%	30%	5,29	0,4
≥4	2	0	18	15	12%	100%	57%	100%	12%	–	0,8

VP: verdadero positivo, escala presente y muerte en 30 días; FP, falso positivo, escala presente y no muerte. VN: verdaderos negativos, escala ausente y no muerte; FN: falso negativo, escala ausente y muerte en 30 días; S: sensibilidad,  $VP/(VP+FN)$ ; E: especificidad,  $VN/(VN+FP)$ ; C: certeza predictiva (accuracy),  $(VP+VN)/(VP+FP+VN+FN)$ ; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; LR: índice de eficiencia pronóstica (likelihood ratio).

**Figura 5 – Área bajo curva (ROC) para mortalidad en hemorragia intracerebral con anticoagulación (HIC-ACO) / hemorragia intracerebral sin anticoagulación (HIC-noACO).**

## Discusión

En la actualidad existen diversas escalas pronósticas para la HIC, incluida la escala ReC-HPC, recientemente validada en nuestra población. Si bien éstas fueron validadas en su conjunto en diferentes cohortes independientes<sup>12-19</sup>, inclusive en Argentina<sup>14,19</sup>, ninguna ha sido evaluada exclusivamente en pacientes con HIC bajo tratamiento de anticoagulación. El presente estudio confirma una disminución del rendimiento de la escala ReC-HPC para predecir mortalidad a los 30 días en pacientes anticoagulados.

El porcentaje de HIC-ACO (11%) y el de mortalidad (48%) de nuestro estudio fue similar a los observados en otras series<sup>18,19</sup>.

Las variables HTA, localización, VIV, INR (international normalised ratio), tabaquismo actual, GCS y volumen fueron estadísticamente significativas, igual a lo encontrado en estudios previos<sup>4,18,20,21</sup>. A pesar de esto, creemos que debería realizarse un análisis multivariado, para en un futuro poder rediseñar una escala pronóstica teniendo en cuenta estas características, o quizá subdividir algunas de las variables ya establecidas.

El pequeño tamaño de la muestra estudiada podría ser causa de un falso negativo en el análisis multivariado.

## Conclusión

La escala ReC-HPC posee un menor rendimiento para predecir letalidad a los 30 días en pacientes HIC-ACO comparado con los pacientes no anticoagulados. En contrapartida, posee una mejor discriminación en no anticoagulados respecto de la escala original.

## Agradecimientos

A mi esposa, Paula, y mi hijo, Baltazar, por todo el apoyo.

## Financiación

No se recibió apoyo financiero para la realización del trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Flaherty ML, Haverbusch M, Sekar P, Kissela B, Kleindorfer D, Moomaw CJ, et al. Long-term mortality after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2006;66:1182-6.
- Rosand J, Eckman MH, Knudsen KA, Singer DE, Greenberg SM. The effect of warfarin and intensity of anticoagulation on outcome of intracerebral hemorrhage. *Arch Intern Med*. 2004;164:880-4.
- Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracranial hemorrhage. Facts and hypotheses. *Stroke*. 1995;26:1471-7.
- 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.
- Tuhir S, Dambrosia JM, Price TR, Mohr JP, Wolf PA, Hier DB, et al. Intracerebral hemorrhage: external validation and extension of a model for prediction of 30-day survival. *Ann Neurol*. 1991;29:658-63.
- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Huster G. Volume of intracerebral hemorrhage: a powerful and easy-to-use predictor of 30-day mortality. *Stroke*. 1993;24:987-93.

7. Lisk DR, Pasteur W, Rhoades H, Putnam RD, Grotta JC. Early presentation of hemispheric intracerebral hemorrhage: prediction of outcome and guidelines for treatment allocation. *Neurology*. 1994;44:133-9.
8. Tuhrim S, Horowitz DR, Sacher M, Godbold JH. Volume of ventricular blood is an important determinant of outcome in supratentorial intracerebral hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999; 27:617-21.
9. Qureshi AI, Bliwise DL, Bliwise NG, Akbar MS, Uzen G, Frankel MR. Rate of 24-hour blood pressure decline and mortality after spontaneous intracerebral hemorrhage: a retrospective analysis with a random effects regression model. *Crit Care Med*. 1999;27:480-85.
10. Garibi J, Bilbao G, Pomposo I, Hostalot C. Prognostic factors in a series of 185 consecutive spontaneous supratentorial intracerebral haematomas. *Br J Neurosurg*. 2002;16:355-61.
11. Hemphill JC III, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001;32:891-7.
12. Cheung RT, Zou LY. Use of the original, modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2003;34:1717-22.
13. Godoy DA, Boccio A. ICH score in a rural village in the Republic of Argentina. *Stroke*. 2003;34:150-1.
14. Jamora RD, Kishi-Generao EM Jr, Bitanga ES, Gan RN, Apaga NE, San Jose MC. The ICH score: predicting mortality and functional outcome in an Asian population. *Stroke*. 2003;34:6-7.
15. Clarke JL, Johnston SC, Farrant M, Bernstein R, Tong D, Hemphill JC III. External validation of the ICH Score. *Neurocritical Care*. 2004;1:53-60.
16. Romano LM, Ioli P, Gonorazky SE. Variables predictivas de letalidad y validación externa de la escala original de hemorragia intracerebral espontánea. *Neurol Arg*. 2007;32: 94-9.
17. Romano LM, Ioli PL, Gonorazky SE, Rauek S, Santamarina RD, Besocke AG. Desarrollo y validación de la escala predictiva de mortalidad (ReC-HPC) en la hemorragia intracerebral primaria. *Neurol Arg*. 2009;2:75-81.
18. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of measuring intracerebral hemorrhage volumes. *Stroke*. 1996;27:1304-5.
19. Lee SB, Manno EM, Layton KF, Wijdicks EFM. Progression of warfarin-associated intracerebral hemorrhage after INR normalization with FFP. *Neurology*. 2006;67:1272-4.
20. Hart RG. What causes intracerebral hemorrhage during warfarin therapy? *Neurology*. 2000;55:907-8.
21. Flaherty ML, Tao H, Haverbusch M, Sekar P, Kleindorfer D, Kissela B, et al. Warfarin use leads to larger intracerebral hematomas. *Neurology*. 2008;71:1084-9.