

UNIVERSIDAD DE VALENCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**PRONÓSTICO DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA
ESPONTÁNEA ANEURISMÁTICA Y SU CORRELACIÓN CON
ESCALAS DE GRAVEDAD, ESCALAS DE CALIDAD DE VIDA Y
TRATAMIENTO ENDOVASCULAR**

AUTORA:

Dña. Mónica Argüeso García

DIRIGIDA POR:

Doctor D. Alfonso Mesejo Arizmendi

Doctor D. Josep Redón Más

VALENCIA 2015

Los Doctores:

D. Alfonso Mesejo Arizmendi, Jefe de Sección del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

D. Josep Redón Más, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valencia y Catedrático del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que la Tesis Doctoral titulada: “PRONÓSTICO DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA ANEURISMÁTICA Y SU CORRELACIÓN CON ESCALAS DE GRAVEDAD, ESCALAS DE CALIDAD DE VIDA Y TRATAMIENTO ENDOVASCULAR”, presentada por Doña Mónica Argüeso García para optar al Grado de Doctor, ha sido realizada bajo su dirección y reúne los requisitos necesarios para su presentación y defensa.

Y, para que así conste, firman la presente en Valencia, a 26 de Octubre de dos mil quince

Dr. D. Alfonso Mesejo Arizmendi

Dr. D. Josep Redón Más

*"Hay una fuerza motriz más poderosa que el vapor, la electricidad y
la energía atómica: la voluntad"*

Albert Einstein (1879-1955)

AGRADECIMIENTOS

Este proyecto ha llevado consigo gran esfuerzo y dedicación, todo gracias a una serie de personas que han estado ahí para aportarme lo necesario en cada momento.

Al Doctor Alfonso Mesejo, jefe, compañero y amigo, por haber aceptado en un primer lugar la dirección de este trabajo, con todo lo que suponía en su intensa agenda. Por compartir conmigo su experiencia, su pasión y dedicación, por saber encauzarme cuando no encontraba el camino a seguir, por su paciencia cuando no paraban de surgir incidencias que enlentecían la finalización de esta tesis doctoral. Por saber dirigirme con maestría y, sobretodo, por su cariño.

Al Doctor Josep Redón, que ha puesto su conocimiento y gran experiencia en la puesta a punto de esta Tesis Doctoral.

Al Doctor José María Limiñana, por guiarme a través del arduo terreno de la estadística y permitirme sentir cierto grado de fascinación por esta herramienta tan fundamental para la ciencia.

Al Doctor Joaquín Gil, que de forma totalmente desinteresada me transmitió conocimientos de Neurorradiología intervencionista y me abrió las puertas de Rayos para que pudiera examinar las pruebas de imagen con comodidad.

A todos mis compañeros de la UCI del Hospital Clínico Universitario de Valencia, médicos, residentes, enfermeros, auxiliares, celadores... por hacerme compañía y aportarme lo irremplazable en aquellos momentos en los que me estaba desarrollando como persona y como profesional.

A Bienve, porque ha sido un expectador constante de este trabajo, de principio a fin. Por compartir todo este tiempo conmigo, codo con codo, más aún en los momentos finales en que las horas volaban más rápido que las teclas del ordenador.

Y, por supuesto, a los pacientes del estudio y sus familiares, que desde el momento en que recibían la mala noticia empezaban a luchar por volver a ser ellos. Por su inestimable colaboración y entusiasmo, sin ellos este trabajo no tendría sentido.

*A mi madre, cómo no, por estar siempre ahí,
sin su apoyo no estaría donde estoy ahora*

ÍNDICE GENERAL

MARCO TEÓRICO

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 CONCEPTO	19
1.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	20
1.3 INCIDENCIA DE LA HSA ANEURISMÁTICA.....	21
1.4 FACTORES DE RIESGO.....	23
1.5 PREVENCIÓN DE LA HSA	25
1.6 FISIOPATOLOGÍA DE LA HSA ANEURISMÁTICA	25
1.7 DIAGNÓSTICO	28
1.8 GRADUACIÓN CLÍNICA.....	33
1.9 TRATAMIENTO	36
1.10 PRONÓSTICO	64

TRABAJO EMPÍRICO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	73
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	77
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	81
4.1 TIPO DE ESTUDIO	83
4.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.....	83
4.3 CENTRO	83
4.4 PROTOCOLO DEL ESTUDIO.....	84
4.4.1 Variables demográficas y generales.....	84
4.4.2 Variables de técnicas diagnósticas.....	85
4.4.3 Variables de la embolización (tratamiento endovascular)	86
4.4.4 Variables clínicas	86
4.4.5 Variables analíticas evolutivas	86
4.4.6 Tratamiento administrado evolutivo	87
4.4.7 Complicaciones	87
4.4.8 Escalas de gravedad del paciente crítico en fase aguda	88
4.4.9 Valoración neurológica mediante escalas de gravedad en fase aguda y escalas de calidad de vida a medio y largo plazo	90
4.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	98

4.6 ASPECTOS MÉDICO-LEGALES.....	100
5. RESULTADOS	101
5.1 DATOS DESCRIPTIVOS	103
5.1.1 Características generales de la muestra	103
5.1.2 Hallazgos en la arteriografía y tratamiento posterior.....	104
5.1.3 Latencias.....	106
5.1.4 Datos clínicos presentes en el momento del ingreso hospitalario	107
5.1.5 Escalas de gravedad en fase aguda	107
5.1.6 Complicaciones	113
5.1.7 Morbilidad y mortalidad	114
5.2 ESTRATIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD AL INGRESO SEGÚN LAS DISTINTAS ESCALAS ESTUDIADAS....	117
5.3 ANÁLISIS DE DATOS BIOQUÍMICOS SEGÚN ESCALAS DE GRAVEDAD, MORBILIDAD Y MORTALIDAD	119
5.3.1 Análisis de datos bioquímicos en los tres primeros días.....	119
5.3.2 Análisis de datos bioquímicos según escalas de gravedad de la HSA	120
5.3.3 Análisis de datos bioquímicos según morbilidad	123
5.3.4 Análisis de datos bioquímicos según mortalidad.....	126
5.4 ANÁLISIS MORBILIDAD Y MORTALIDAD SEGÚN ANTECEDENTES PERSONALES Y COMPLICACIONES	132
5.4.1 Morbilidad.....	132
5.4.2 Mortalidad.....	141
5.5 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD EN FASE AGUDA	142
5.5.1 Distribución de la morbilidad según las escalas de gravedad.....	142
5.5.2 Distribución de la mortalidad según las escalas de gravedad.....	151
5.6 REANUDACIÓN DE LA ACTIVIDAD LABORAL	159
6. DISCUSIÓN	163
6.1 ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN Y MÉTODO	165
6.2 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.....	165
6.3 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES, COMPLICACIONES Y DATOS BIOQUÍMICOS.....	174
6.4 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD	182
6.5 RELACIÓN DE LAS DIFERENTES VARIABLES CON LA REANUDACIÓN DE LA ACTIVIDAD LABORAL.....	187
6.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	188
7. CONCLUSIONES	191
8. BIBLIOGRAFÍA.....	195

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1.8.1. Escala de Hunt y Hess.....	34
Tabla 1.8.2. Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos (WFNS).....	34
Tabla 1.8.3. Escala de Fisher.....	34
Tabla 1.8.4. Escala de Fisher revisada.....	35
Tabla 1.8.5. Escala de Ogilvy y Carter.....	35
Tabla 1.8.6. Escala de coma de Glasgow.....	36
Tabla 1.10.1. Escala modificada de Rankin.....	67
Tabla 1.10.2. Escala pronóstica de Glasgow (GOS).....	68
Tabla 1.10.3. Escala del Índice de Barthel.....	68
Tabla 4.4.1. Escala APACHE II.....	89
Tabla 4.4.2. Escala de SOFA.....	90
Tabla 5.1.1. Características generales total y por sexo.....	104
Tabla 5.1.2. Días de estancia en UCI, en el Hospital y de ventilación mecánica.....	104
Tabla 5.1.3. Latencias.....	106
Tabla 5.1.4. Escalas de gravedad en fase aguda.....	108
Tabla 5.1.5. Complicaciones angiografía y embolización total y por sexo.....	114
Tabla 5.1.6. Escalas de calidad de vida y escala de Glasgow a los 6, 12 y 24 meses.....	115
Tabla 5.1.7. Datos de mortalidad por sexo.....	117
Tabla 5.3.1. Datos bioquímicos días 1 y 3.....	119
Tabla 5.3.2. Reactantes de inflamación y parámetros nutrometabólicos a las 24 y 72 horas de ingreso hospitalario según mortalidad.....	126
Tabla 5.3.3. Área bajo la curva de los marcadores bioquímicos.....	130
Tabla 5.3.4. Punto de corte óptimo de los marcadores.....	131
Tabla 5.3.5. Valores de S, E, VPP, VPN, RVP y RVN para cada punto de corte.....	131
Tabla 5.4.1. Características generales y complicaciones según grupos de la escala modificada de Rankin a los 24 meses.....	138
Tabla 5.4.2. Características generales y complicaciones según grupos del Índice de Barthel a los 24 meses.....	140
Tabla 5.4.3. Datos generales relacionados con la mortalidad en la HSA.....	141
Tabla 5.5.1. Escalas de gravedad según grupos de la escala de Rankin a los 24 meses.....	146
Tabla 5.5.2. Escalas de gravedad según grupos de la escala GOS a los 24 meses.....	148
Tabla 5.5.3. Escalas de gravedad según grupos del Índice de Barthel a los 24 meses.....	150
Tabla 5.5.4. Valores de S, E, VPP, VPN, RVP y RVN para el punto de corte del GCS.....	155
Tabla 5.5.5. Escalas de gravedad según mortalidad.....	155
Tabla 5.5.6. Mortalidad y escalas de gravedad en fase aguda.....	156
Tabla 5.5.7. Sensibilidad y especificidad de las escalas agrupadas en dos niveles.....	158

FIGURAS

Figura 1.6.1. Base del cerebro con las localizaciones más comunes de aneurismas..... 27

Figura 1.6.2. Ejemplo del patrón típico de hemorragia perimesencefálica..... 28

Figura 1.7.1. Algoritmo de manejo diagnóstico ante la sospecha de HSA aneurismática..... 29

Figura 1.7.2. Hematoma intraparenquimatoso por la rotura de un aneurisma de arteria cerebral media derecha..... 31

Figura 1.8.1. Ejemplos de grados 2, 3 y 4 de la escala de Fisher 35

Figura 1.9.1. Imágenes de angiografías de una rotura de un aneurisma de arteria comunicante anterior y un aneurisma adicional en arteria carótida interna derecha 51

Figura 1.9.2. Embolización con colis de aneurisma de arteria comunicante anterior..... 57

Figura 1.9.3. Embolización asistida con balón de aneurisma roto de cuello ancho localizado en el origen de la arteria comunicante posterior..... 58

Figura 1.9.4. Embolización asistida con endoprótesis de aneurisma incidental de cuello ancho en el origen del segmento P1 izquierdo 58

Figura 1.9.5. Embolización con Onyx® de aneurisma gigante de la arteria carótida interna izquierda 59

Figura 1.9.6. Angiografía de embolización de aneurisma roto en la top de la arteria basilar.... 61

Figura 5.1.1. Distribución por edad de la hemorragia subaracnoidea aguda aneurismática... 103

Figura 5.1.2. Localización de los aneurismas en las diferentes arterias cerebrales 105

Figura 5.1.3. Síntomas presentes en el momento de ingreso hospitalario 107

Figura 5.1.4. Distribución, según la escala de coma de Glasgow, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital 108

Figura 5.1.5. Distribución, según la escala de coma de Glasgow agrupada en 3 niveles, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital. 109

Figura 5.1.6. Distribución, según la escala de Hunt y Hess, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital..... 110

Figura 5.1.7. Distribución, según la escala de WFNS, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital 110

Figura 5.1.8. Distribución de la gravedad según la escala de Fisher..... 111

Figura 5.1.9. Distribución, según la escala de Ogilvy y Carter, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital..... 111

Figura 5.1.10. Escala de Hunt y Hess según sexo..... 112

Figura 5.1.11. Escala de WFNS según sexo..... 112

Figura 5.1.12. Escala de Fisher según sexo 112

Figura 5.1.13. Escala de Ogilvy y Carter según sexo. 112

Figura 5.1.14. Medias estimadas de la escala de Ranquin a los 6, 12 y 24 meses 115

Figura 5.1.15. Distribución de la calidad de vida a los 24 meses del episodio, según la escala de Rankin 116

Figura 5.1.16. Distribución de la calidad de vida a los 24 meses del episodio, según la GOS.. 116

Figura 5.1.17. Distribución del grado de dependencia física a los 24 meses del episodio, según el Índice de Barthel... 116

Figura 5.2.1. Distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos	118
Figura 5.3.1. Medias estimadas para el fibrinógeno según Hunt y Hess.....	121
Figura 5.3.2. Diferencia fibrinógeno día 3 menos día 1 respecto Hunt y Hess.....	121
Figura 5.3.3. Medias estimadas para la glucosa según Hunt y Hess.....	121
Figura 5.3.4. Diferencia glucosa día 1 menos día 3 respecto Hunt y Hess	121
Figura 5.3.5. Medias estimadas para la PCR según Hunt y Hess	122
Figura 5.3.6. Diferencia PCR día 3 menos día 1 respecto Hunt y Hess	122
Figura 5.3.7. Medias estimadas para la haptoglobina según Hunt y Hess	122
Figura 5.3.8. Diferencia haptoglobina día 3 menos día 1 respecto Hunt y Hess	122
Figura 5.3.9. Rankin 24 meses y glucosa 72h.....	124
Figura 5.3.10. Rankin 24 meses y PCR 72h	124
Figura 5.3.11. Rankin 24 meses y hierro 72h.....	124
Figura 5.3.12. Rankin 24 meses y albúmina 72h.....	124
Figura 5.3.13. Rankin 24 meses y haptoglobina 72h	124
Figura 5.3.14. Rankin 24 meses y prealbúmina 72h	124
Figura 5.3.15. Mortalidad y glucosa.....	128
Figura 5.3.16. Mortalidad y PCR	128
Figura 5.3.17. Mortalidad y procalcitonina.....	128
Figura 5.3.18. Mortalidad y hierro.....	128
Figura 5.3.19. Mortalidad y homocisteína.....	129
Figura 5.3.20. Mortalidad y albúmina.....	129
Figura 5.3.21. Curva ROC para los marcadores en las primeras 24h.....	130
Figura 5.3.22. Curva ROC para los marcadores a las 72h	130
Figura 5.3.23. Curva ROC para los marcadores negativos a las 72h.....	130
Figura 5.4.1. Medias estimadas de la escala de Ranquin a los 6, 12 y 24 meses según sexo y evaluado según la media de días de estancia en UCI (8.97 días)	133
Figura 5.4.2. Medias estimadas del Índice de Barthel a los 6, 12 y 24 meses según el antecedente de diabetes mellitus	134
Figura 5.4.3. Medias estimadas de la escala de Rankin a los 6, 12 y 24 meses según la presencia de alguna complicación durante el ingreso hospitalario.....	135
Figura 5.4.4. Medias estimadas de la escala Rankin según la complicación de resangrado	136
Figura 5.4.5. Medias estimadas de la escala de Rankin según la complicación de infarto cerebral.....	136
Figura 5.4.6. Medias estimadas de la escala Rankin según la complicación de hidrocefalia ...	136
Figura 5.4.7. Medias estimadas de la escala de Rankin según la complicación de edema cerebral.....	136
Figura 5.4.8. Medias estimadas de la escala Rankin según la complicación de convulsiones..	136
Figura 5.4.9. Medias estimadas de la escala de Rankin según la complicación de infección...	136
Figura 5.5.1. Medias estimadas de la escala de Rankin según grados de Hunt y Hess	143
Figura 5.5.2. Medias estimadas de la escala de Rankin según grados de WFNS.....	143

Figura 5.5.3. Medias estimadas de la escala de Rankin según grados de Fisher.....	143
Figura 5.5.4. Medias estimadas de la escala de Rankin según grados de Ogilvy y Carter.....	143
Figura 5.5.5. Medias estimadas de la escala de Barthel según grados de Hunt y Hess.....	145
Figura 5.5.6. Medias estimadas de la escala de Barthel según grados de WFNS.....	145
Figura 5.5.7. Medias estimadas de la escala de Barthel según grados de Fisher.....	145
Figura 5.5.8. Medias estimadas de la escala de Barthel según grados de Ogilvy y Carter.....	145
Figura 5.5.9. Distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos de la escala de Rankin a los 24 meses.....	147
Figura 5.5.10. Distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos de la escala GOS a los 24 meses.....	149
Figura 5.5.11. Distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos de la escala de Barthel a los 24 meses.....	150
Figura 5.5.12. Distribución de la mortalidad según la escala de Hunt y Hess.....	151
Figura 5.5.13. Distribución de la mortalidad según la escala de WFNS.....	152
Figura 5.5.14. Distribución de la mortalidad según la escala de Fisher.....	152
Figura 5.5.15. Distribución de la mortalidad según la escala de Ogilvy y Carter.....	153
Figura 5.5.16. Curva ROC para la escala de coma de Glasgow.....	154
Figura 5.5.17. Distribución muestral en función del punto de corte calculado mediante curva ROC.....	154
Figura 5.5.18. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala de Hunt y Hess.....	157
Figura 5.5.19. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala WFNS.	157
Figura 5.5.20. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala Fisher.	157
Figura 5.5.21. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala de Ogilvy y Carter.....	157
Figura 5.5.22. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala de Glasgow.....	157
Figura 5.5.23. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala SOFA..	157
Figura 5.5.24. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala de APACHE II.....	158
Figura 5.6.1. Reanudación trabajo a los 6 meses según sexo.....	159
Figura 5.6.2. Reanudación trabajo a los 12 meses según sexo.....	159
Figura 5.6.3. Reanudación trabajo a los 24 meses según sexo.....	159
Figura 5.6.4. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala de Hunt y Hess.....	161
Figura 5.6.5. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala WFNS.....	161
Figura 5.6.6. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala de Fisher.....	161
Figura 5.6.7. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala de Ogilvy y Carter.....	161
Figura 5.6.8. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala de coma de Glasgow agrupada en dos niveles.....	162

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONCEPTO

Entendemos por hemorragia subaracnoidea (HSA) uno de los tipos de hemorragia intracraneal en el que se produce una extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo o leptomeníngeo. La causa más frecuente es el traumatismo craneoencefálico y en segundo lugar el sangrado espontáneo¹. La HSA primaria o espontánea se produce, con mayor frecuencia, por la ruptura de una aneurisma cerebral¹.

La ruptura de un aneurisma o de una malformación arterio-venosa libera sangre directamente al líquido cefalorraquídeo, la cual se expande rápidamente incrementando la presión intracraneal y originando un daño cerebral secundario a la isquemia cerebral. Por ello, puede tener efectos devastadores en el Sistema Nervioso Central, al igual que un profundo impacto en otros órganos, como cardiovascular, pulmonar y renal, complicando el manejo de esta isquemia cerebral tardía². El sangrado inicial dura únicamente unos segundos o pocos minutos, pero es frecuente que ocurra un resangrado en la evolución y, a menudo, durante las primeras 24 horas.

La HSA es el subtipo de ictus menos frecuente pero es el que cualitativamente mayor morbimortalidad produce³. La carga sociosanitaria que representa es aún más pesada dado que incide en un porcentaje relevante de los casos sobre personas jóvenes, previamente sanas y completamente independientes.

El 20% de los accidentes cerebrovasculares son hemorrágicos, con un 5-10% de HSA y un 10% de hemorragia intracerebral. A pesar de la considerable evolución de los procedimientos diagnósticos y de las técnicas quirúrgicas, endovasculares y anestésicas, no se ha observado un descenso en el número de casos en los últimos años y persiste el mal pronóstico en la evolución natural de los pacientes con HSA, al contrario de lo que ha sucedido con otros tipos de patología vascular cerebral como el ictus isquémico^{4,5}. Por lo tanto, sigue caracterizándose por su alta morbi-mortalidad: hasta un 45% de los pacientes fallece en los primeros 30 días y un 50% de los supervivientes queda con algún tipo de secuela irreversible^{4,6}. En estudios publicados más recientemente existe una tendencia hacia el descenso en la mortalidad en los últimos años, resultando del 25-30% calculada a los 30 días de evolución en países de alta renta per cápita⁵⁻⁷.

La rapidez evolutiva hacia la muerte cerebral en algunos pacientes con HSA, hace improbable que ninguna técnica presente ni futura pueda mejorar el pronóstico de estos pacientes. De hecho, la manera más efectiva de prevenir la muerte por HSA sería limitar la formación de aneurismas o tratarlos antes de su ruptura.

Los factores más determinantes para el pronóstico son el nivel de conciencia y grado neurológico en la exploración inicial, la edad (relación inversa), la cantidad de sangre en la Tomografía Computarizada (TC) craneal inicial (relación inversa), la existencia previa de hipertensión, el vasoespasma tardío y el resangrado. Otros factores que contribuyen a un mal pronóstico son el infarto cerebral, la fiebre, el vasoespasma y la anemia.

Se han publicado numerosos estudios con respecto al pronóstico clínico a largo plazo en pacientes con HSA causada por la ruptura de un aneurisma intracraneal, pero la literatura actual es deficiente con respecto a la uniformidad o consistencia intra e interobservador⁸. Existe importante controversia respecto de la importancia de los déficits cognitivos y la morbilidad a largo plazo, pero estos son a menudo permanentes, empeorando su adaptación social y la capacidad para regresar a su actividad profesional previa⁹.

Hasta el momento no existe un método estandarizado de medida de estos déficits en pacientes con HSA, y diversos investigadores han utilizado una gran variedad de test neuropsicológicos diferentes. Los autores de varios estudios señalan la necesidad de realizar un seguimiento de los aneurismas tratados tanto a nivel endovascular como quirúrgicamente, para evaluar la recurrencia aneurismática, la evolución y el pronóstico a largo plazo de estos pacientes¹⁰.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

La HSA aneurismática es una enfermedad frecuente y potencialmente curable. La causa fundamental en casi el 85% de los casos es la ruptura de un aneurisma intracraneal. El 15% restante se reparte entre malformaciones arterio-venosas (3%), HSA perimesencefálica (10%) o idiopática, tumores, discrasias sanguíneas, trombosis venosas, infecciones del SNC, uso de drogas, angeitis granulomatosa, etc¹¹. Los pacientes que presentan una HSA secundaria a una ruptura aneurismática tienen

distinto pronóstico, mayores dificultades de manejo terapéutico y más probabilidades de presentar complicaciones que las HSA de otras etiologías. Hasta un 20% de pacientes presentan múltiples aneurismas^{11,12}.

Hay un porcentaje importante de pacientes con HSA que no son diagnosticados y hasta un 8-15% de los casos fallecen antes de llegar al hospital^{4,11,13}. Uno de los problemas fundamentales que nos encontramos en esta patología es el retraso en su diagnóstico, ya que hasta un 10% de los pacientes no reconocen la naturaleza de sus síntomas y no acuden al médico. De hecho, antes de 1985 el diagnóstico era incorrecto en el 64% de casos y los datos más recientes sugieren un diagnóstico erróneo en el 12%^{11,14-16}. El diagnóstico incorrecto se asocia a cuatro veces más riesgo de muerte o discapacidad a un año en pacientes con mínimo o ausencia de déficit neurológico en la primera visita¹⁵.

Aproximadamente, un 45% de los pacientes que sufren una HSA no sobreviven al primer mes y, de ellos, un 25-35% mueren en las primeras 24 horas¹³. La mortalidad hospitalaria en nuestro país es similar a la descrita en estudios internacionales, siendo del 26%¹.

1.3 INCIDENCIA DE LA HSA ANEURISMÁTICA

La incidencia de HSA ha permanecido estable a lo largo de los últimos 30 años, al contrario que otros tipos de accidentes cerebrovasculares^{4,5}. La incidencia del ictus considerado globalmente, ha disminuido en la última década fundamentalmente por la disminución del hábito tabáquico y el mejor control de la tensión arterial. Dado que ambos factores también lo son de riesgo para la HSA, se esperaría encontrar una disminución similar en esta patología. Sin embargo, la disminución en la incidencia encontrada en un meta-análisis de diferentes estudios epidemiológicos ha sido de tan sólo un 0,9% en las tres últimas décadas, con una incidencia de HSA que oscila alrededor de 6-9 casos por 100.000 habitantes/año, excluyendo Finlandia y Japón, que duplican estas cifras¹⁷. Un amplio estudio multinacional de la Organización Mundial de la Salud¹³ demostró que la incidencia anual ajustada a la edad variaba hasta 10 veces entre diferentes países, desde 2 casos por 100.000 habitantes/año en China hasta 22.5

por 100.000 habitantes/año en Finlandia. En España se producen unos 4000 casos anuales de HSA espontánea¹⁸.

La incidencia aumenta con la edad, siendo más frecuente entre los 40 y los 60 años (edad media \geq 50 años), y más común en mujeres que en hombres (ratio 3:2)^{14,17}. Se ha constatado que la edad media de pacientes que presentan una HSA está aumentando (en el período 1973-2002 ha pasado de 52 a 62 años), lo que tiene un efecto negativo en las tasas de supervivencia¹⁹. Varios estudios han sugerido que la diferencia en el sexo se relaciona con el estado hormonal, siendo las mujeres premenopáusicas, aquellas con mayor edad al nacimiento de su primer hijo y aquellas con mayor edad en el desarrollo de menarquía las que tienen menor riesgo de presentar HSA²⁰. Ciertas actividades preceden y pueden ser un desencadenante de la HSA, como el ejercicio físico, las relaciones sexuales, esfuerzos intensos o una situación de estrés, pero evidentemente no son factores necesarios¹¹.

Se han publicado variaciones en la tasa de incidencia potencialmente atribuibles a diferencias raciales o étnicas. Así, a parte de la mayor frecuencia de HSA en poblaciones finlandesas o japonesas referidas anteriormente¹³, también se ha estimado una incidencia dos veces mayor para afro-americanos que para blancos. Estudios recientes sugieren que también existen éstas diferencias raciales en cuanto a la tasa de mortalidad²¹.

En nuestro país, no existen datos epidemiológicos generales sobre la incidencia de esta enfermedad, aunque sí hay algún dato parcial referido a alguna comunidad autónoma^{22,23}. Sevillano y cols²² publicaron en 1999 un estudio realizado en la provincia de Segovia: la incidencia anual media fue de 7/100.000 personas, el 54% fueron mujeres y la edad media fue de 59 años.

El grupo sevillano de Muñoz-Sánchez²³ publicó en 2003 un estudio multicéntrico valorando la incidencia y factores pronósticos de la HSA espontánea en Andalucía. La incidencia bruta fue de 5,7 casos/100.000 habitantes/año y el período de máximo riesgo corresponde al intervalo 55-74 años, siendo la mortalidad significativa para los mayores de 65 años. No influyó el sexo, pero sí la gravedad clínica y la cuantía del sangrado.

El mismo grupo publicó en 2009 una actualización de los resultados²⁴, tras analizar la evolución a los 12 meses y el manejo asistencial en la práctica clínica

habitual. Las variables no modificables de riesgo independiente para la mortalidad fueron: edad, sexo masculino, antecedente de hipertensión arterial, coma a la recepción hospitalaria e hidrocefalia. Las variables influenciadas de riesgo independiente de mortalidad resultaron ser: ausencia de analgesia urgente, carencia de diagnóstico arteriográfico, aparición de deterioro neurológico isquémico y resangrado. La mortalidad global intrahospitalaria fue del 31%. Concluyeron que el 20% de la mortalidad está asociada a factores modificables.

1.4 FACTORES DE RIESGO

Se han descrito diversos factores de riesgo para sufrir HSA. Entre los más significativos se encuentran los siguientes:

a) Tabaco: El hábito tabáquico es considerado, junto a la hipertensión arterial (HTA), uno de los principales factores de riesgo modificables de la HSA^{3,21,25}. Hay un claro efecto dosis-dependiente y un riesgo mayor en mujeres, con una evidencia indirecta de que el abandono del hábito tabáquico disminuye el riesgo de HSA. En 2005 se publicó una revisión sistemática actualizada de todos los estudios longitudinales y de caso-control que habían analizado los factores de riesgo entre 1966 y 2005²⁵. Los resultados mostraron que los exfumadores tenían un riesgo relativo menor que los fumadores moderados, apreciándose una relación indirecta entre el tiempo en que se había abandonado el tabaco y el riesgo de HSA. No hay un efecto significativo en fumadores pasivos.

b) HTA: Se ha visto que la historia previa de HTA aumenta el riesgo de HSA aproximadamente en 2.5 veces y un 30% más en mujeres²⁵.

c) Alcohol: El consumo de alcohol moderado a severo parece incrementar el riesgo de HSA^{3,25}.

d) Simpaticomiméticos: El uso de anfetaminas, cocaína, heroína, pseudoefedrina, anorexígenos y descongestivos nasales, también se han visto implicadas, constatándose que la HSA relacionada con cocaína en pacientes jóvenes tiene un pronóstico similar al de otros pacientes con HSA. Las elevaciones bruscas de tensión arterial tras la vasoconstricción producida por esta sustancia causaría la ruptura de una MAV o de un aneurisma subyacente.

e) Historia familiar: Los familiares de primer grado de pacientes con HSA tienen un riesgo de 5 a 12 veces mayor que la población general de presentar una HSA a lo largo de su vida¹¹. Ciertos síndromes genéticos se han asociado al concepto de susceptibilidad hereditaria para la formación de aneurismas, como son la enfermedad autosómica dominante del riñón poliquístico y el Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV. A esto se añade el síndrome familiar de aneurisma intracraneal, que se establece cuando dos de los familiares de primer a tercer grado tienen aneurismas intracraneales. Éste síndrome se asocia a HSA en edades tempranas y a una alta incidencia de múltiples aneurismas, sin haberse identificado aún los genes específicos responsables a pesar de los estudios llevados a cabo. Sin embargo, la HSA familiar sucede en el 10% de todos los episodios, por lo que los aneurismas grandes y múltiples se asocian más comúnmente con la HSA esporádica que con la HSA familiar¹¹.

f) Deficiencia de estrógenos: Hay una preponderancia del 54-61% para tener aneurismas en la mujer, y hay evidencias de que el tratamiento con estrógenos se asocia a un riesgo bajo de HSA en mujeres postmenopáusicas²⁵.

g) Tratamiento antitrombótico: No hay suficientes datos disponibles para determinar si hay aumento del riesgo, sin embargo el tratamiento anticoagulante parece incrementar la severidad de la HSA.

h) Factores medioambientales: Ha sido ampliamente relacionada la influencia de factores medioambientales y cronológicos con la HSA, proporcionando resultados variables según estudios. Gallerani²⁶ afirmó que existía una alta incidencia de HSA en meses de invierno y primavera, y otro estudio posterior encontró una correlación entre la presión atmosférica y los cambios en la presión con el número de casos de HSA por día²⁷. Pero estos resultados no han sido corroborados por un reciente estudio español realizado en la provincia de Alicante²⁸, en el que no se demostraron diferencias significativas en relación a la variación de presión atmosférica, temperatura y humedad relativa a lo largo del día, concluyendo que en nuestro medio las variaciones de presión atmosférica no se relacionan con un aumento de la incidencia de la HSA, sin que se observe tampoco una clara tendencia estacional.

Es interesante resaltar que algunos factores de riesgo para HSA también se asocian con un incremento del riesgo de tener múltiples aneurismas (tabaco, sexo

femenino, hipertensión, historia familiar de enfermedad cerebrovascular y estado postmenopáusico).

1.5 PREVENCIÓN DE LA HSA

La mejor prevención de la HSA consistiría en detectar aquellos pacientes con aneurismas cerebrales y tratarlos antes de que se produjera su ruptura. En estudios autopsícos y radiológicos se ha estimado que la presencia de aneurismas incidentales en la población general es alrededor del 2%, existiendo un aumento de la frecuencia con la edad^{1,11}.

Hay que tener en cuenta tres aspectos: primero, pacientes con aneurismas incidentales; segundo, pacientes con HSA que tienen uno o más aneurismas; tercero, si el cribado debería hacerse en pacientes que han sobrevivido a una HSA y a sus familiares de primer grado. En el tratamiento preventivo de los aneurismas incidentales, el problema radica en si el riesgo asociado con el tratamiento preventivo del aneurisma pesa más que el riesgo de mortalidad o discapacidad de la posible rotura del aneurisma no tratado. Luego la decisión de tratar un aneurisma incidental se deberá individualizar en cada caso teniendo en cuenta la edad (el riesgo de complicaciones del tratamiento preventivo aumenta pero también el riesgo de rotura), tamaño del aneurisma, localización (mayor riesgo de rotura en la circulación posterior), sexo (mayor riesgo en mujeres), comorbilidad, historia familiar y experiencia del equipo quirúrgico y endovascular^{1,11}.

1.6 FISIOPATOLOGÍA DE LA HSA ANEURISMÁTICA

La palabra aneurisma deriva del griego “*anéryσμα*”: ‘ana’ significa hacia arriba, y ‘eurys’ ancho. Por tanto la palabra aneurisma puede interpretarse como “ensanchamiento o dilatación”. El concepto de aneurisma se refiere a la dilatación permanente y localizada de una arteria que tiene, al menos, el 50% de aumento del diámetro comparado con el diámetro normal de la arteria portadora, a diferencia del concepto de ectasia que se refiere a una dilatación menor del 50%²⁹.

La fisiopatología del aneurisma es controvertida. Por una parte, existe una debilidad de la pared vascular caracterizada por una disminución del componente

elástico en la túnica media y adventicia. Por otro lado, los grandes vasos intracraneales se sitúan en el espacio subaracnoideo con poco tejido conectivo de soporte. Estos defectos estructurales combinados con factores hemodinámicos hacen que los aneurismas típicamente aparezcan en los puntos de ramificación, bifurcaciones y fenestraciones de las arterias cerebrales. La cúpula aneurismática apunta en la dirección del mayor impacto o empuje hemodinámico. Por ello, la mayoría de los aneurismas se encuentran en el Círculo de Willis o próximos a las bifurcaciones de la circulación arterial cerebral (Figura 1.6.1). La localización más frecuente del aneurisma es la arteria comunicante anterior (36%), seguida de cerebral media (26%), comunicante posterior (10-18%) y carótida interna (10%)^{3,12,18}.

Tras la rotura de un aneurisma, existe una comunicación directa entre el espacio intraarterial y el subaracnoideo. El efecto expansivo de la sangre, el edema y la hidrocefalia contribuyen a aumentar la presión intracraneal (PIC). La PIC se traduce en la presión existente al interior de la bóveda craneal, que en condiciones normales se encuentra determinada por la suma de las presiones de cada uno de sus componentes: encéfalo, líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. El aumento de uno de estos componentes se debe acompañar por una reducción igual de los otros para mantener la PIC en valores normales, lo cual es conocido como adaptabilidad espacial, distensibilidad volumétrica o compliance cerebral, que en forma analítica se puede representar como una curva de presión/volumen. La relación presión/volumen ocurre en forma exponencial, por esto, cuando los mecanismos de autorregulación han sido sobrepasados, pequeños cambios de volumen pueden producir elevaciones importantes de la PIC, lo que nos conduce a un deterioro clínico agudo. Este aumento de la PIC es responsable de la aparición brusca de cefalea y el deterioro del nivel de conciencia transitorio o mantenido. Se produce una importante reducción del flujo sanguíneo cerebral, se altera la autorregulación cerebral y se favorece la isquemia cerebral aguda.

Sin embargo, la hemorragia también se asocia con una serie de alteraciones bioquímicas tales como acidosis láctica, generación de radicales libres, cambios en el potencial redox intracelular, activación de las vías celulares de apoptosis, alteraciones en la función glial y en la homeostasis iónica, fallo de la utilización y aporte de sustratos, y excitotoxicidad, los cuales pueden tener un impacto en la función cerebral

a nivel celular. Todo esto hace que la PIC aumente y la presión de perfusión cerebral (PPC) disminuya, reduciéndose la disponibilidad de óxido nítrico y favoreciendo la vasoconstricción aguda y la agregación plaquetaria microvascular²⁹, lo que a su vez produce la activación de colagenasas microvasculares y antígenos de la barrera endotelial que contribuyen a disminuir la perfusión e incrementan la permeabilidad vascular. En general, la severidad de estas anomalías hemostáticas se correlaciona con la gravedad de la hemorragia subaracnoidea.

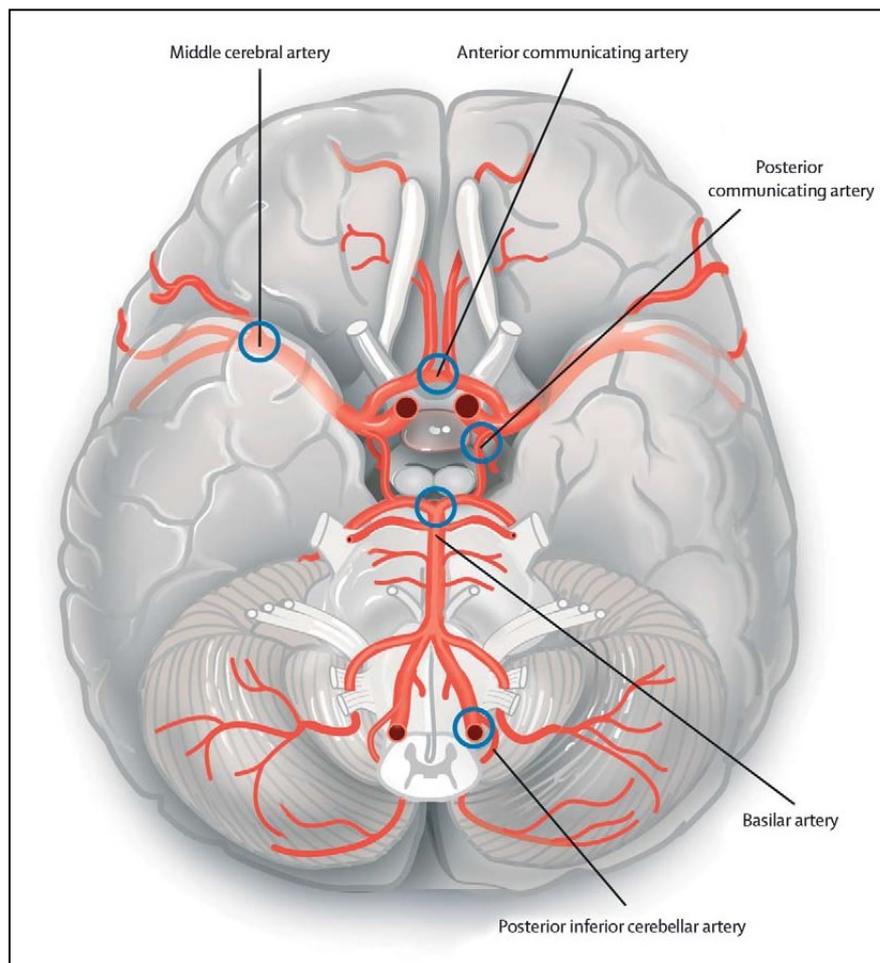


Figura 1.6.1. Base del cerebro con las localizaciones más comunes de aneurismas (marcadas con un círculo)¹¹.

Existe un tipo de HSA que es la llamada HSA perimesencefálica no aneurismática, la cual corresponde a una forma leve de HSA donde el sangrado se localiza en las cisternas situadas alrededor del mesencéfalo, con una angiografía cerebral normal (Figura 1.6.2). Puede hallarse cierta cantidad de sangre sedimentada en el sistema ventricular, pero una hemorragia extensa intraventricular o la extensión

del sangrado al parénquima cerebral implican otra causa. El inicio del dolor de cabeza suele ser más gradual que en pacientes con rotura aneurismática, no existe el resangrado y tampoco hay casos descritos de isquemia cerebral tardía. La causa de la hemorragia es desconocida, aunque se especula que la rotura de una vena en la cisterna prepontina o interpeduncular podría ser una posible causa¹¹.

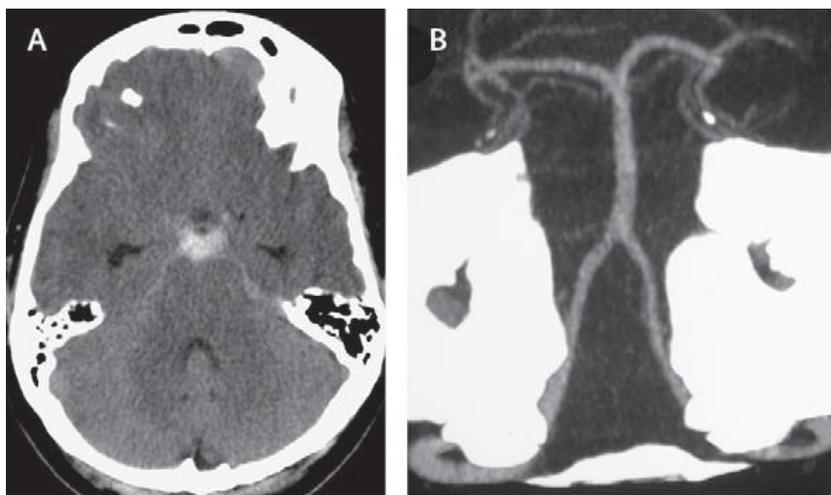


Figura 1.6.2. A: Ejemplo del patrón típico de hemorragia perimesencefálica, con densa acumulación de sangre alrededor del mesencéfalo (cisterna interpeduncular y ambiens). **B:** Imagen de angioTC a nivel de la arteria basilar, confirmando diagnóstico de hemorragia perimesencefálica.¹¹

1.7 DIAGNÓSTICO

Uno de los problemas fundamentales que nos encontramos en esta patología es el retraso en su diagnóstico, ya que hasta un 10% de los pacientes no reconocen la naturaleza de sus síntomas y no acuden al médico. Incluso el diagnóstico médico inicial es incorrecto en un 12% de los casos^{11,14-16}, lo que puede llevar a demorar el inicio del tratamiento y a aumentar la probabilidad de muerte o discapacidad. En la Figura 1.7.1 se presenta el algoritmo de manejo diagnóstico de sospecha de HSA aneurismática del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología³.

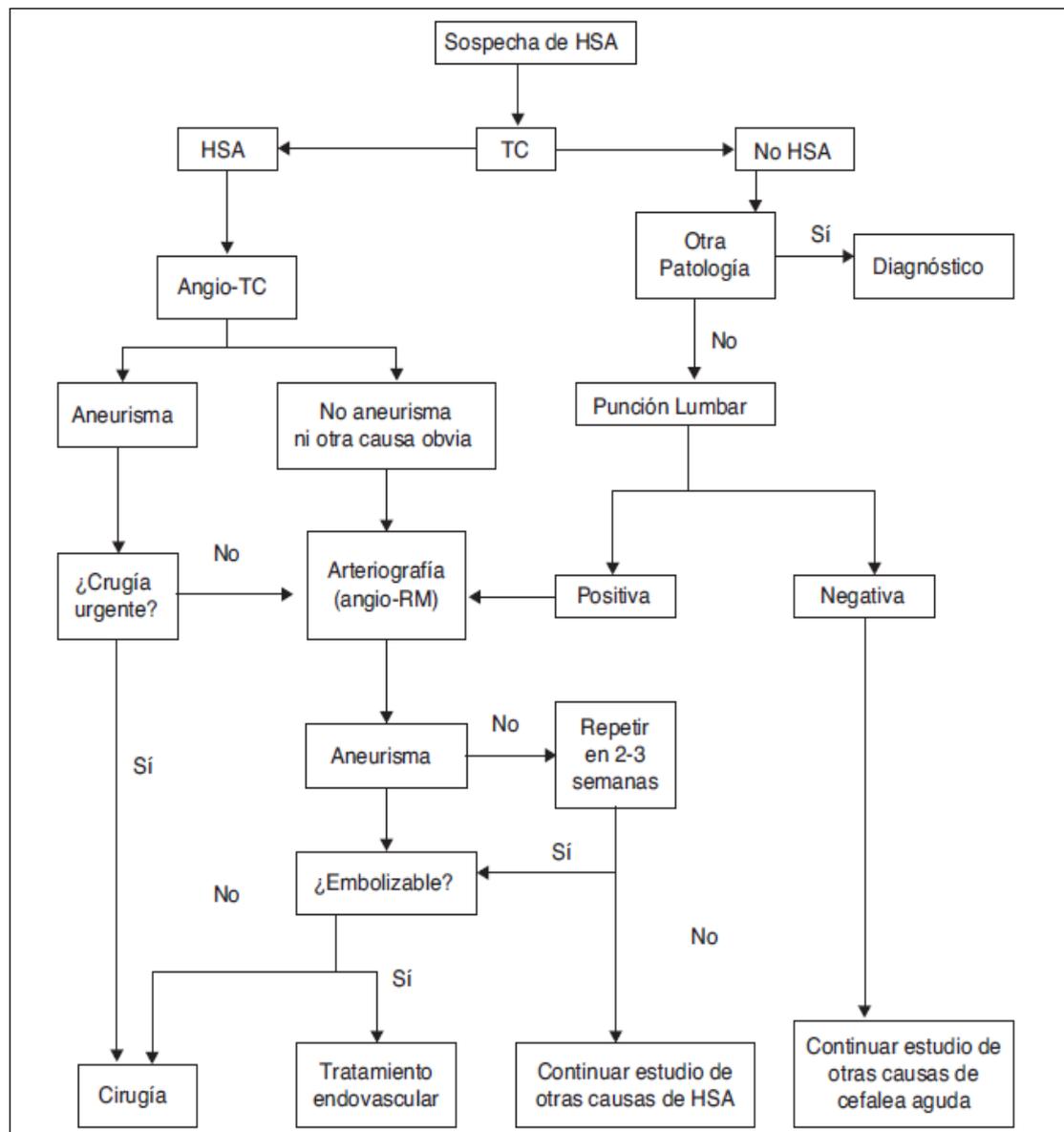


Figura 1.7.1. Algoritmo de manejo diagnóstico ante la sospecha de HSA aneurismática³.

1.7.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La ruptura de un aneurisma libera sangre directamente al LCR, la cual se expande rápidamente incrementando la presión intracraneal. El cuadro clínico típico es característico: intensísima cefalea, referida por el paciente como “el peor dolor de toda mi vida”, de comienzo brusco que en ocasiones se asocia a náuseas, vómitos, rigidez de nuca, pérdida de conciencia y/o déficits neurológicos focales.

La cefalea brusca es el síntoma más característico, pero no es la intensidad lo que la caracteriza sino el inicio tan repentino. La asociación de convulsiones al inicio del cuadro se produce en uno de cada 14 pacientes, más frecuentemente en las

primeras 24 horas, cuando se asocia la presencia de hemorragia intraparenquimatosa cerebral y/o hipertensión y cuando se debe a la ruptura de aneurismas de arteria cerebral media y comunicante anterior³⁰.

A su llegada a Urgencias, dos tercios de los pacientes tienen depresión del nivel de conciencia, de los cuales la mitad presentan un estado de coma¹¹. La rigidez nucal es un síntoma frecuente, debido a la respuesta inflamatoria de la sangre en el espacio subaracnoideo, aunque tarda de 3 a 12 horas en aparecer. Ya que se presentan hemorragias intraoculares en uno de cada siete pacientes con rotura aneurismática, la fundoscopia es una prueba importante. Se produce por el aumento de la presión del LCR, con obstrucción de la vena central de la retina en su paso por la vaina del nervio óptico. Cuando la hemorragia prerretiniana es amplia y se extiende al cuerpo vítreo se produce el *Síndrome de Terson*. Los déficits neurológicos focales se producen cuando un aneurisma comprime un nervio craneal, la hemorragia se extiende al parénquima cerebral, o por isquemia focal debido a una vasoconstricción aguda inmediatamente después de la rotura del aneurisma.

1.7.2 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La *Tomografía Computarizada (TC) craneal* sin contraste es el primer escalón diagnóstico (Figura 1.7.1) y la prueba más sensible en la detección precoz de la HSA. La capacidad de detectarla depende de la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo, del intervalo de tiempo desde el inicio de los síntomas, de la resolución de escáner y de la habilidad del radiólogo¹¹. Cuando la TC se realiza en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas, se puede observar en el 95% de los casos la hiperdensidad de señal de la sangre en el espacio subaracnoideo¹¹. La sensibilidad diagnóstica de la TC va decreciendo con el tiempo a medida que se va reabsorbiendo la sangre del espacio subaracnoideo, reduciéndose al 5º día hasta un 57%¹. Además del diagnóstico, la TC aporta una valiosa información sobre la extensión y localización de la sangre, presencia de dilatación ventricular, existencia de hematomas intraparenquimatosos, extensión al sistema ventricular o al espacio subdural. La cuantificación del depósito hemático en el espacio subaracnoideo es muy difícil de determinar, por lo que se recurre a escalas para graduar la severidad del sangrado, como veremos en el apartado 1.8. Graduación Clínica. Normalmente la localización del

hematoma indica el lugar del aneurisma más fiablemente que las cisternas (Figura 1.7.2).

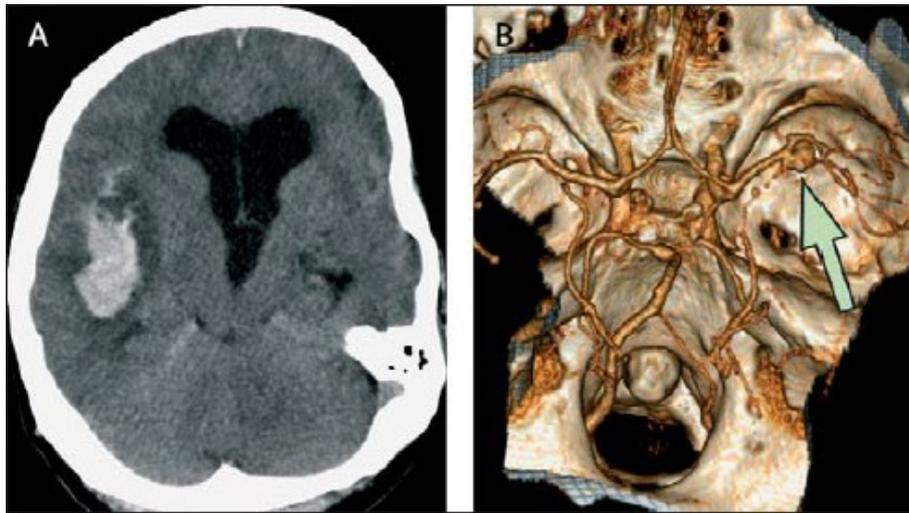


Figura 1.7.2. A: Hematoma intraparenquimatoso por la rotura de un aneurisma de arteria cerebral media derecha. El origen del aneurisma se puede reconocer por la extensión lateral del hematoma, cercano a la cisura de Silvio. **B:** Imagen de la reconstrucción de una angioTC que evidencia el aneurisma (flecha).¹¹

Ante una fuerte sospecha clínica y si la TC es negativa se ha de realizar una *punción lumbar*, que conviene demorar entre 6 y 12 h desde el inicio de los síntomas para permitir que la sangre se difunda en el espacio subaracnoideo y que la lisis de los hematíes dé utilidad a la detección de xantocromía (color amarillento por la degradación de la hemoglobina y la bilirrubina) en el LCR, cuya presencia permite diferenciar la HSA de una punción lumbar traumática. La xantocromía en el LCR indica la existencia de sangre durante más de 2 horas, pudiendo permanecer hasta 2 semanas.

La prueba diagnóstica de elección para detectar la etiología de la HSA es la *angiografía arterial cerebral de sustracción digital y rotacional tridimensional* (Figura 1.7.2). Debe realizarse un estudio neuroangiográfico de cuatro vasos (arterias carótidas y cerebrales) en las primeras 72 horas tras la HSA, aunque no se aconseja realizarla en las primeras 6 horas porque se ha visto que puede aumentar el riesgo de resangrado³¹. La angiografía demuestra una detallada anatomía de la vasculatura cerebral, permite detectar si hay más de un aneurisma implicado y estudiar la configuración anatómica para seleccionar el tratamiento óptimo. En un 20-25% de los

casos en los que se realiza estudio angiográfico en fase aguda no se detecta aneurisma, pero una segunda angiografía detectará el aneurisma en aproximadamente un 19% de los casos, por lo que se recomienda repetirla en aquellos casos de HSA no perimesencefálica con una primera angiografía negativa, transcurridas al menos dos semanas. Si los criterios de diagnóstico son favorables para el tratamiento endovascular, este se realizará a continuación de la angiografía diagnóstica.

Otra opción menos invasiva es la *angio-tomografía computarizada helicoidal multicorte con reconstrucción tridimensional por software* (angioTC) y la *angiografía por resonancia magnética* (angioRM), que evidencia dentro de las 24 horas post-HSA aneurismática el 60-80% de los casos en fase aguda, aunque en la actualidad no evitan la arteriografía ya que la resolución es bastante baja para descubrir aneurismas pequeños (< 3mm) o para descartar los casos dudosos con fuerte sospecha clínica²⁹. La utilidad de la angioTC está mejorando continuamente, siendo cada vez más rápida y fácil de realizar y ofreciendo una aproximación más práctica al diagnóstico agudo que la angioRM. Korogi³² constató que la angioTC alcanzaba una sensibilidad de 77-100% y una especificidad de 79-100% para la identificación de aneurismas, dependiendo fundamentalmente de la localización y tamaño, de la experiencia del radiólogo y de la adquisición y presentación de las imágenes. Tiene peor resolución para aneurismas pequeños, pero es capaz de definir mejor la presencia de calcificaciones en el aneurisma, trombosis del mismo, y la relación del aneurisma con referencias óseas o localización dentro del hematoma. Por ello, esta prueba ha sido utilizada ya por muchos autores como única prueba previa a la cirugía en los casos en los que no está justificado el retraso en la cirugía por la angiografía¹.

La *Resonancia Magnética (RM)* ha sido poco utilizada para el diagnóstico de HSA en su fase aguda debido a que hasta muy recientemente la RM mostraba una relativamente baja sensibilidad para detectar sangre subaracnoidea. La introducción de la RM con imágenes *FLAIR (Fluid Attenuated Inversión Recovery)* tiene tanta sensibilidad como la TC y a medida que, con el paso de los días, se pierde sensibilidad con el escáner, la RM detecta con mayor fiabilidad la existencia de sangre. Además, el uso de la RM en urgencias tiene grandes limitaciones como son la disponibilidad, el largo tiempo de estudio y los costes. Se ha mostrado bastante útil para casos con TC y punción lumbar negativas con cefalea intensa y déficits neurológicos focales, para

identificar el origen de la HSA cuando se encuentran varios aneurismas en la angiografía, y para detectar la etiología de la HSA antes de la angiografía en aquellos pacientes que tienen contraindicaciones para la misma ó en pacientes con HSA perimesencefálica y una primera angiografía normal.

Otra técnica de utilidad en el diagnóstico y manejo de la HSA es el *Doppler transcraneal*. Se trata de un método no invasivo y bastante útil a la hora de diagnosticar y hacer un seguimiento del vasoespasmio. La dificultad para detectar vasoespasmio en las ramas más distales y la carencia de una buena ventana ultrasónica hasta en un 10% de los pacientes son las limitaciones de esta técnica, que por otro lado tiene una buena correlación angiográfica. Hay que tener en cuenta que debe ser realizada por una persona experimentada y que, para un buen diagnóstico, son necesarios varios estudios secuenciales.

1.8 GRADUACIÓN CLÍNICA

En la HSA aneurismática se utilizan varias escalas de exploración neurológica para estandarizar la clasificación clínica y estratificar los pacientes para la terapia. Una escala ideal para la HSA debería reunir una serie de características^{8,33}: ser una guía de manejo según la severidad de la HSA; definir el pronóstico para médicos, pacientes y familiares; comparar pacientes individuales y grupos de pacientes similares, por medio de estudios que examinarían el impacto de nuevos tratamientos; y detectar y cuantificar cambios en la severidad de la enfermedad siguiendo un paciente individual. Ninguna de las escalas existentes cumple estos criterios o es aceptada universalmente⁸ y, además, hay muy pocos estudios validados y no se han realizado estudios prospectivos comparativos.

Se han propuesto multitud de clasificaciones, pero las escalas más utilizadas para la valoración de la HSA en la fase aguda son la escala de Hunt y Hess (HH), la inicial (Tabla 1.8.1)³⁴ o la modificada³⁵, y la escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos (*World Federation of Neurological Surgeons: WFNS*) (Tabla 1.8.2)³⁶.

Grado	ESCALA DE HUNT & HESS
I	Asintomático o mínima cefalea y ligera rigidez de nuca
II	Cefalea moderada o intensa, rigidez de nuca moderada o grave sin déficit neurológico a excepción de parálisis de pares craneales
III	Confusión o letargia, puede haber leve déficit focal
IV	Estupor, hemiparesia moderada o severa, probable rigidez precoz y alteraciones vegetativas
V	Coma profundo, rigidez de descerebración, aspecto moribundo

Añadir 1 grado cuando existe enfermedad sistémica grave (EPOC, coronariopatía, insuficiencia renal terminal, diabetes con afectación sistémica, arteriopatía periférica)

Tabla 1.8.1. Escala de Hunt y Hess para la HSA aneurismática.³⁴

Grado	WFNS	Mortalidad (%)
I	GCS 15, sin déficit neurológico focal motor	11
II	GCS 13-14, sin déficit neurológico focal motor	26
III	GCS 13-14 con déficit neurológico focal motor	37
IV	GCS 7-12 con/sin déficit neurológico focal motor	71
V	GCS 3-6 con/sin déficit neurológico focal motor	100

Tabla 1.8.2. Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos (WFNS).³⁶

GCS: Escala de Glasgow para el grado neurológico

La correlación entre la cantidad de sangre observada en la TC cerebral inicial y el riesgo de presentación de vasoespasmo cerebral se evalúa por la escala de Fisher (Tabla 1.8.3)³⁷ o mediante la revisada de Claassen et al³⁸ (Tabla 1.8.4), que ponen énfasis adicional en la presencia o ausencia de hemorragia intraventricular para predecir mejor el vasoespasmo cerebral (Figura 1.8.1).

Grupo	Hemorragia en la TC a la admisión	Vasoespasmo
I	Ausencia de sangre en espacio subaracnoideo	0%
II	HSA difusa, que no aparece lo suficientemente denso como para representar un coágulo homogéneo	7%
III	Colección densa de sangre que representa un coágulo mayor a 1mm de grosor en el plano vertical o mayor de 5x3mm en el plano horizontal	35%
IV	Coágulos intraparenquimatosos o intraventriculares pero con sólo sangrado difuso o sin sangre en las cisternas basales	12%

Tabla 1.8.3. Escala de Fisher. Relación del vasoespasmo cerebral con la HSA visualizada en la TC cerebral a la admisión del paciente.³⁷

Grupo	Hemorragia en la TC a la admisión	Vasoespasmio
o	No HSA o HIV	0
I	Mínima/delgada HSA, no HIV en ambos ventriculos laterales	10%
II	Mínima/delgada HSA, sí HIV en ambos ventriculos laterales	13%
III	Gruesa HSA, no HIV en ambos ventriculos laterales	36%
IV	Gruesa HSA, sí HIV en ambos ventriculos laterales	34%

Tabla 1.8.4. Escala de Fisher revisada.³⁸

HIV: hemorragia intraventricular.

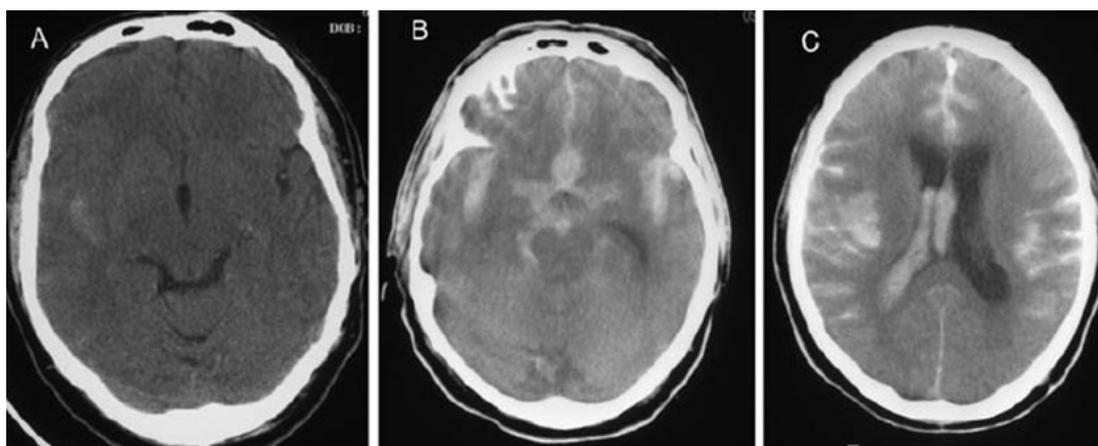


Figura 1.8.1. A: TC que muestra una HSA focal y delgada en la cisura silviana derecha, clasificada como Fisher grado 2. B: TC de una HSA difusa y gruesa, Fisher grado 3. C: TC del mismo paciente que evidencia hemorragia intraventricular, Fisher grado 3-4.³⁹

Otro sistema propuesto por Ogilvy y Carter³³ (Tabla 1.8.5) estratifica los pacientes según edad, grado de Hunt y Hess, tamaño del aneurisma, grado de Fisher y la existencia de un aneurisma gigante de la circulación posterior, con lo que además de predecir el pronóstico es más exacta en la subestratificación de los pacientes para el tratamiento.

Ogilvy & Carter (0-5 puntos)	
Edad (>50 años)	+1
Grado de Hunt y Hess (IV o V)	+1
Grado de Fisher (III o IV)	+1
Tamaño del aneurisma (>10mm)	+1
Aneurisma gigante de la circulación posterior (>25mm)	+1

Tabla 1.8.5. Escala de Ogilvy y Carter.³³

En 1974, Teasdale y Jennet⁴⁰ publicaron la escala de coma de Glasgow (*Glasgow Coma Scale: GCS*) como un sistema a pie de cama para graduar el nivel de conciencia, y se ha convertido en la escala más reconocida y utilizada universalmente como sistema de medición del nivel de conciencia de cualquier patología cerebral. Engloba tres componentes esenciales del examen neurológico: apertura de ojos, mejor respuesta verbal y mejor respuesta motora (Tabla 1.8.6). Es una escala no específica de la HSA, sino de aplicación a cualquier daño cerebral.

Categorías	Puntuación
Apertura de ojos	
Esponáneamente	4
Ante estímulos verbales	3
Al dolor	2
Sin respuesta	1
Respuesta verbal	
Orientado	5
Confuso	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Sin respuesta	1
Respuesta motora	
Obedece órdenes	6
Localiza el dolor	5
Retirada al dolor	4
Flexión anormal (rigidez de decorticación)	3
Extensión (rigidez de descerebración)	2
Sin respuesta	1

Tabla 1.8.6. Escala de coma de Glasgow.⁴⁰

Veremos estas escalas detalladamente en el apartado 4.5, sección I (Valoración neurológica mediante escalas de gravedad en fase aguda y escalas de calidad de vida a medio y largo plazo).

1.9 TRATAMIENTO

No existe un consenso general entre diferentes autores para el tratamiento de los diferentes aspectos de esta enfermedad. Además, los protocolos de manejo han

cambiado considerablemente a lo largo del tiempo, variando entre distintos centros y países. Recientemente se tiende a adoptar en la mayoría de los centros una actitud más uniforme, especialmente diseñada para mejorar la evolución global de la enfermedad. Para ajustarse con éxito a estos protocolos, es necesaria la estrecha colaboración entre neurólogos, neurocirujanos, intensivistas y neurorradiólogos intervencionistas^{1,41}.

Los objetivos fundamentales para un correcto tratamiento de esta enfermedad son:

1. Diagnóstico precoz: es esencial el traslado inmediato a un centro hospitalario con servicios de Neurocirugía, Medicina Intensiva y Neurorradiología.
2. Prevención del resangrado: mediante embolización y/o cirugía.
3. Estabilización del paciente crítico en Medicina Intensiva, con el fin de intentar que la mayoría de los casos sean potencialmente tratables. El objetivo sería intentar prevenir el resangrado, manejar la hidrocefalia y la hipertensión intracraneal, y realizar una monitorización sistémica, además de tratar los trastornos fisiológicos precoces.
4. Prevención y tratamiento agresivo de la isquemia cerebral, especialmente en los casos en los que ya se ha ocluido el aneurisma.

El tratamiento de la HSA depende en gran parte de su gravedad. Los pacientes suelen ingresar en Unidades de Cuidados Intensivos para monitorizar su situación neurológica y constantes vitales, asegurando un mantenimiento adecuado de vía aérea, oxigenación y perfusión. Su estancia hospitalaria se puede prolongar de varios días a semanas, debido a las complicaciones que aparecen en la evolución de la enfermedad. En los pacientes que sobreviven a la hemorragia inicial, hay tres complicaciones neurológicas importantes que pueden marcar el pronóstico vital: resangrado, isquemia cerebral precoz/tardía e hidrocefalia. Adicionalmente, las complicaciones sistémicas pueden tener un efecto considerable en el pronóstico.

1.9.1 MEDIDAS GENERALES

El tratamiento se apoya principalmente en maniobras para optimizar el flujo sanguíneo cerebral, disminuir la demanda metabólica cerebral y prevenir el daño cerebral secundario. Esto incluye evitar la hipotensión, la hipertermia, hiperglucemia, hipovolemia, hiponatremia, hipomagnesemia, el aumento de presión intracraneal, las convulsiones, la hipercapnia y la hipoxia³⁹. Las medidas generales de tratamiento

incluirán el reposo en cama a 30°, una habitación tranquila con pocas visitas, monitorización de constantes, antieméticos, antipiréticos, fluidoterapia (evitando si es posible soluciones hiposmolares), analgesia, laxantes, protección gástrica y profilaxis anticonvulsiva, si se considera indicada, y de la trombosis venosa profunda³. Hay que asegurar una ventilación y oxigenación adecuadas.

A pesar del considerable esfuerzo realizado en estudiar esta patología tan compleja y multifactorial, sólo una intervención, el uso de calcio-antagonistas, y en concreto el nimodipino, ha demostrado mejorar el pronóstico en ensayos controlados prospectivos aleatorizados^{39,42}. Esta ausencia de datos de alta calidad ha conllevado a numerosas aproximaciones para su manejo y proporciona una guía limitada de opciones terapéuticas².

Hay tres aspectos importantes a considerar:

a) Suspensión del tratamiento antitrombótico: las guías de la *American Heart Association/American Stroke Association* para la prevención del infarto cerebral recomiendan retirar todos los agentes anticoagulantes o antiagregantes después de una hemorragia cerebral, así como revertir cualquier efecto anticoagulante con vitamina K, plasma fresco congelado o concentrado de complejo protrombínico en la fase aguda⁴³. No hay datos en cuanto a los métodos preferidos y consecuencias de esta práctica, por lo que en todos los casos hay que sopesar el riesgo de resangrado frente al de un accidente cerebrovascular isquémico. Ya que en la HSA el resangrado es tan frecuente, todo efecto anticoagulante debe revertirse hasta que el aneurisma sea tratado.

b) Presión intracraneal y presión sanguínea: el aumento de la PIC es constante, debido a la hidrocefalia aguda y a la hiperemia reactiva después de la hemorragia, lo que puede reducir la perfusión cerebral. No hay consenso respecto del tratamiento óptimo de la HSA en este punto, ya que aunque una presión arterial media baja disminuye el riesgo de resangrado, puede aumentar el riesgo de infarto cerebral secundario. En lo que existe acuerdo general es en controlar la hipertensión arterial aguda tras la HSA hasta que el aneurisma haya sido tratado, para prevenir el infarto cerebral, el resangrado asociado a la hipertensión arterial, y para mantener la PPC⁴¹. No queda definida la magnitud del control de la tensión arterial, aunque se considera razonable una TAS menor de 160mmHg⁴¹.

c) Alteraciones fisiológicas: ocurren frecuentemente en la fase aguda de la HSA y pueden empeorar el edema cerebral. Claassen⁴⁴ publicó en 2004 un estudio de cohortes de 413 pacientes donde identificó cuatro variables individuales que estaban de forma independiente asociadas al riesgo de mortalidad o discapacidad a los 3 meses tras la HSA: hipoxemia ($D(A-a)O_2 > 125 \text{ mmHg}$), acidosis metabólica, hiperglucemia ($\text{Glu} > 180 \text{ mg/dL}$) e inestabilidad cardiovascular. En un metaanálisis de 2009⁴⁵ la hiperglucemia al ingreso se asoció con mal pronóstico a los 3 y 6 meses, y Dankbaar⁴⁵ y cols. observaron hiperglucemia en el 67,6% de pacientes en el momento del ingreso hospitalario, sin que se relacionase con el vasoespasmo o el pronóstico en el análisis multivariado.

Anticiparse a la aparición de las complicaciones que pueden surgir tras una HSA es un factor fundamental para el pronóstico del paciente, ya sea poniendo en marcha medidas profilácticas o bien estableciendo el tratamiento correcto. Entre las complicaciones médicas más frecuentes se hayan: hipertensión (36%), arritmias cardíacas (35%), síndrome del distress respiratorio agudo del adulto (SDRA) (4%), edema pulmonar (23%), neumonía (22%), hemorragia gastrointestinal (16%), anemia (37%), trombocitopenia (4%) y alteraciones electrolíticas (28%)⁴⁷. Solenski⁴⁷ publicó una mortalidad del 23% debido a complicaciones médicas, lo cual rivaliza con la mortalidad debida al vasoespasmo (23%) y al resangrado (22%).

1.9.2 TRATAMIENTO MÉDICO ESPECÍFICO

El objetivo fundamental del tratamiento específico de la HSA va dirigido a prevenir las principales complicaciones que se pueden presentar en la evolución, que son: resangrado, vasoespasmo, edema cerebral, hidrocefalia, crisis comiciales, hiponatremia y alteraciones cardíacas. Analizaremos las más frecuentes de todas ellas.

1.9.2.1. Resangrado

Es una de las principales causas de mortalidad y morbilidad en las 2 semanas siguientes al inicio del episodio, con mayor incidencia inmediatamente después de la hemorragia, en las primeras 6 horas, y alcanzando un 5-10% en las primeras 72 horas⁴⁸. En los 14 días subsiguientes el riesgo acumulado se sitúa en torno a un 15-25%^{26,49,50} y la mortalidad entre los pacientes que resangran es el doble que en aquellos en los que no se presenta esta complicación⁴⁹.

Un intervalo prolongado de tiempo desde el inicio de la hemorragia hasta el ingreso hospitalario y el inicio del tratamiento, la tensión arterial alta en el inicio, la presencia de hematoma intracerebral o intraventricular, y un mal estado neurológico en el ingreso (escala de Hunt y Hess grado IV-V) se han relacionado con el sangrado recurrente en las dos primeras semanas después de una HSA^{48,49}. Naidech⁴⁹ et al constataron que son factores de riesgo independiente para el resangrado el grado de Hunt y Hess al ingreso y el diámetro máximo del aneurisma. El grupo de Fujii⁴⁸ demostró que el déficit de agregabilidad plaquetaria y los niveles altos del complejo trombina-antitrombina son factores de riesgo independiente.

Sólo el tratamiento inmediato del aneurisma roto es efectivo para su prevención, bien mediante embolización con *coils* o mediante ligadura quirúrgica del aneurisma con clips⁵¹. El estudio CARAT⁵² incluyó 1001 pacientes de EEUU tratados con embolización con *coils* o clipaje quirúrgico durante una media de seguimiento de 4 años, publicando las siguientes observaciones:

- La reruptura del aneurisma postprocedimiento ocurría en un 2% de pacientes en un tiempo medio de 3 días; la muerte en estos pacientes se sitúa en un 58%.
- El riesgo de reruptura se asociaba al grado de oclusión del aneurisma después del tratamiento (riesgo global de reruptura del 1,1% para la oclusión completa, 2,9% para el 91-99% de oclusión, 5,9% para 70-90% y 17,6% para oclusiones menores al 70%).
- El riesgo de reruptura era más alto después de tratamiento endovascular que con tratamiento quirúrgico (3.4 vs 1.3%), pero la diferencia no era estadísticamente significativa.

El papel del tratamiento antifibrinolítico como prevención del resangrado se viene estudiando desde el año 1967, sin que haya actualmente ningún dato sustancial en cuanto a su beneficio en el tratamiento de la HSA. Su empleo se basa en que el coágulo perianeurismático formado en el lugar de la rotura actúa como refuerzo para prevenir posteriores resangrados y en que, tras una HSA, existe una estimulación de la actividad fibrinolítica en el LCR que podría facilitar no sólo la lisis de la sangre extravasada al espacio subaracnoideo sino también la de este coágulo. Un metaanálisis de 9 ensayos en el que se incluyeron 1399 pacientes concluyó que, aunque el

tratamiento antifibrinolítico reduce el riesgo de resangrado, no hay ninguna evidencia de que reduzca la mortalidad, el estado vegetativo, ni la discapacidad severa, probablemente debido a la isquemia cerebral en los pacientes tratados⁵³. Hay que resaltar que todos estos estudios continuaron el tratamiento durante semanas (en el periodo de tiempo en que el riesgo de vasoespasmo es más alto, entre los 3 y 14 días desde el inicio del episodio), y al menos uno inició la terapia a los 4 días post-ictus, cuando el riesgo de resangrado era sustancialmente menor. Más recientemente, dos estudios caso-control que incluyeron 258 pacientes⁵⁴ y 356 pacientes⁵⁵, analizaron si un tratamiento corto de antifibrinolíticos durante el tiempo de espera antes de tratar el aneurisma podría reducir el riesgo de resangrado. El primero de ellos, además de encontrar una reducción en el resangrado, observó un aumento en la incidencia de trombosis venosa profunda⁵⁴. El segundo también obtuvo una tasa de resangrado inferior a estudios publicados (1.4%), pero se asoció a complicaciones isquémicas como es el vasoespasmo sintomático, daño cerebral isquémico en la TC y la aparición de déficits neurológicos focales en los pacientes tratados endovascularmente⁵⁵. Estos estudios sugieren una reducción uniforme de tasas de resangrado en torno a 2,5-11%, pero no son lo suficientemente potentes como para determinar el efecto del tratamiento antifibrinolítico sobre el pronóstico del paciente.

Se han publicado varios casos o series de casos de resangrado aneurismático cuando se realizaba la angiografía cerebral muy precoz (menos de 3-6 horas) después de la HSA^{31,56,57}. Aunque las tasas son altas, entre 20-38,5%, no se puede concluir que se deba a un riesgo específico de la arteriografía, ya que el número de casos analizados es muy escaso; no está claro si estos episodios de resangrado se deben a la técnica en sí, o son una simple manifestación de las altas tasas de resangrado ya conocidas de dicha patología y, además, no hay una clara comparación directa de resangrados con o sin arteriografía realizada de forma precoz. Por ello, son necesarios más estudios epidemiológicos y ensayos clínicos que analicen si en la fase hiperaguda de la HSA sería más recomendable realizar una angioTC en lugar de una arteriografía cerebral (cuando la embolización no se puede realizar en el mismo momento).

1.9.2.2. Vasoespasmo

El vasoespasmo cerebral como complicación de la HSA fue descrito por primera vez por Ecker y Riemenschneider hace poco más de 60 años, a partir de las

angiografías realizadas en pacientes dentro de los 26 días tras la ruptura del aneurisma⁵⁸. El término de vasoespasmo implica un estrechamiento del calibre arterial con evidencia de disminución de la perfusión cerebral en el territorio distal de la arteria afectada y la severidad del mismo dependerá de la localización de la arteria afectada y de la existencia de circulación colateral. Sin embargo, en la HSA tiene múltiples significados. El vasoespasmo inducido con la HSA es una entidad muy compleja, debido en parte a la vasculopatía tardía e irreversible, al empeoramiento de la autorregulación cerebral y a la hipovolemia causante de una reducción regional de perfusión cerebral hasta el punto de causar isquemia. Por ello, el vasoespasmo es una de las primeras causas de muerte y discapacidad después de la ruptura de un aneurisma^{59,60}.

De forma habitual se ha relacionado con las arterias intracraneales largas próximas a la vecindad del círculo de Willis, por ser donde más frecuentemente se encuentran los aneurismas y por estar más en contacto con los productos de la degradación de la sangre liberada en las cisternas subaracnoideas³⁹. Tiene un periodo de aparición característico entre los días 3 a 5 tras la HSA, un máximo de incidencia y severidad entre los días 6 a 8 y una resolución gradual a partir del día 12-14 después del sangrado inicial³⁹.

El vasoespasmo puede ser considerado precoz o tardío y angiográfico o clínico. El vasoespasmo angiográfico tiene un pico de incidencia alrededor del séptimo día después de la HSA aneurismática y se identifica en el 50 a 70% de las arteriografías realizadas en torno al séptimo día tras la HSA, mientras que el vasoespasmo clínico o sintomático solamente aparece en el 20 a 30% de pacientes con HSA^{12,38,50,61}. El vasoespasmo angiográfico puede ocurrir en ausencia de déficit clínico y viceversa. El que un paciente con vasoespasmo angiográfico desarrolle o no vasoespasmo sintomático depende de la longitud y severidad del estrechamiento arterial, del flujo sanguíneo cerebral, tensión arterial, presión intracraneal, volumen sanguíneo, gasto cardíaco, viscosidad, circulación colateral y de la demanda metabólica cerebral³⁹.

Recientemente se ha descrito el término vasoespasmo precoz, referido al estrechamiento arterial que ocurre en el momento o poco después del ingreso hospitalario⁶². Baldwin⁶² publicó un estudio multicéntrico que incluyó 3552 pacientes con HSA aneurismática, donde un 10% de ellos presentaba vasoespasmo precoz (en las

primeras 48 horas) demostrado por angiografía vascular cerebral. Estos pacientes resultaron tener peor pronóstico a 3 meses del episodio y una mayor incidencia de empeoramiento neurológico e infarto cerebral, sin poderse demostrar su relación con el vasoespasmio tardío, el uso de la terapia “Triple H”, el edema cerebral o el edema pulmonar. Se cree que este fenómeno es secundario al aumento de presión intracraneal, al estrechamiento de arterias próximas a hematomas intraparenquimatosos, coágulos subaracnoideos o aneurismas, o debido a la preexistencia de aterosclerosis, hipoplasia arterial o artefactos angiográficos⁶². Por tanto, la presión de perfusión cerebral disminuye, al igual que el flujo sanguíneo cerebral y, dependiendo de su duración, se produce disminución del nivel de conciencia, isquemia cerebral y un déficit neurológico que puede ser reversible o irreversible^{59,63}.

El vasoespasmio tardío se desarrolla generalmente entre el 3º y el 12º día tras la HSA, dura en torno a 2 semanas y afecta al 33-70% de los pacientes. Se relaciona con una dependencia del paciente del 30% y una mortalidad del 30% (aumento de la mortalidad de 1,5-3 veces en 2 semanas)^{12,47,50}. Su mejor predictor es la cantidad de sangre presente en las cisternas de la base en la TC de cráneo en el momento de admisión en el hospital^{37,38}. También influyen la edad menor de 59 años, el antecedente de HTA, el estado neurológico, el tamaño del aneurisma y la presencia de hemorragia intraventricular^{37,61,62}.

Una de las complicaciones más amenazantes como consecuencia del vasoespasmio es la isquemia cerebral, que aparece en aproximadamente un 30% de los pacientes que sobreviven a la hemorragia inicial, más frecuentemente entre los días 4 y 10 después de la HSA⁶⁴. Así como el pronóstico de los pacientes con HSA ha mejorado en las dos últimas décadas en lo referente al tratamiento endovascular y al clipaje quirúrgico, y en la prevención del resangrado debido a los avances en Neurocirugía y Cuidados neurocríticos, en cuanto a la isquemia cerebral como consecuencia del vasoespasmio la morbilidad y mortalidad continúan siendo muy importantes, a pesar de los efectos beneficiosos del uso de calcio-antagonistas⁵⁹.

La “isquemia cerebral tardía” (*delayed cerebral ischemia*) es un término aplicado a cualquier deterioro neurológico relacionado presumiblemente con la isquemia, que persiste durante más de una hora y no puede ser consecuencia de otra

alteración fisiológica⁶⁴. Una vez que el aneurisma se ha tratado, la isquemia cerebral tardía es la mayor causa de morbilidad secundaria. Su patogénesis sigue siendo desconocida, sin que exista ningún biomarcador o técnica de neuroimagen de fácil realización disponible para su diagnóstico, lo que conlleva a un diagnóstico sujeto a los profesionales y su capacidad de detectar el cuadro clínico⁶⁴.

En ensayos clínicos y estudios observacionales que han considerado la isquemia cerebral como un evento pronóstico, el uso de los términos y definiciones para describir el fenómeno no han sido consistentes, dada la dificultad del diagnóstico en este tipo de pacientes, la existencia de otras complicaciones que pueden enmascarar el proceso y la variabilidad de términos utilizados (déficit isquémico tardío, déficit neurológico tardío, isquemia cerebral secundaria, vasoespasmo clínico, isquemia sintomática, infarto cerebral). Por ello, el grupo multidisciplinario de Vergouwen⁶⁴ quiso unificar las definiciones para futuros estudios que utilizaran la isquemia cerebral tardía como evento pronóstico. Propusieron la definición de deterioro clínico debido a isquemia cerebral tardía como la aparición de un déficit neurológico focal o un descenso de al menos 2 puntos en la escala de coma de Glasgow, con una duración mínima de una hora, sin que ocurra inmediatamente después de la oclusión del aneurisma (podría ser una complicación iatrógena de la técnica empleada para el tratamiento) y sin que se pueda atribuir a otras causas. A su vez, la definición propuesta para el infarto cerebral se consideró como la presencia de infarto en la TC o RMN cerebral dentro de las 6 semanas después de la HSA o demostrado en la autopsia, no atribuible a otras causas derivadas del tratamiento del aneurisma. Además, Vergouwen y cols. recomendaron restringir el uso del término “vasoespasmo” a la presencia de estrechamiento arterial en técnicas radiológicas (angioTC, angioRMN, angiografía cerebral), para no atribuir las manifestaciones clínicas de la isquemia cerebral tardía al vasoespasmo.

Y en cuanto al tratamiento ideal del vasoespasmo, sería aquel que consiguiese una mejora del flujo sanguíneo cerebral, revirtiese o atenuase los déficits por isquemia, y tuviese efectos adversos potencialmente leves⁶¹. Como aún no se ha definido la terapia ideal, se recurre a varias combinaciones de intervenciones médicas y endovasculares para su tratamiento.

El nimodipino es la droga estándar administrada de forma profiláctica en pacientes con HSA aneurismática, aunque aún no está claro el mecanismo por el cual mejora el pronóstico en estos pacientes. Es una dihidropiridina que bloquea la entrada de calcio a través de los canales de calcio tipo L, tiene un elevado perfil lipofílico y cruza eficazmente la barrera hematoencefálica; su efecto parece basarse en un mecanismo de protección cerebral más que en una acción sobre la vasculatura cerebral⁴¹. Varios metaanálisis han demostrado que el nimodipino aumenta la probabilidad de un buen pronóstico y reduce la posibilidad de déficit neurológico debido al vasoespasmo^{39,42}. La dosis de 60mg/4h por vía oral, o como alternativa 2mg/h vía intravenosa, durante 14-21 días se acompaña de una reducción del 5% de riesgo absoluto y del 18% del riesgo relativo de mal pronóstico y de isquemia cerebral tardía⁴². Se han estudiado otros calcioantagonistas, pero sólo el nicardipino en un ensayo controlado disminuyó la incidencia de isquemia y de vasoespasmo angiográfico, sin correlacionarse con una mejora del pronóstico a 3 meses⁶¹.

En el tratamiento agresivo del vasoespasmo se ha estado aplicando durante más de 20 años la terapia "Triple-H" (Hipertensión/Hipervolemia/Hemodilución), ya que la expansión de volumen mejora la perfusión cerebral, produciendo un aumento del flujo sanguíneo cerebral y mejorando con ello el pronóstico⁶³. Sin embargo, la eficacia de la terapia "Triple-H" no ha sido demostrada en ensayos clínicos controlados, incluso tiene efectos secundarios graves como el edema pulmonar y las arritmias cardíacas. De hecho, no está claro cuál de sus componentes es crucial para el tratamiento de la perfusión cerebral y la hipoxia. Aún así, la "Triple-H" ha sido ampliamente aceptada en el manejo clínico de pacientes con HSA, dada la ausencia de alternativas terapéuticas. Dos ensayos prospectivos, controlados y aleatorizados, investigaron el uso de la hipervolemia profiláctica después de la reparación quirúrgica del aneurisma^{59,60}. Ninguno de ellos demostró beneficio en cuanto al flujo sanguíneo cerebral, al vasoespasmo o al pronóstico, en cambio, si se evidenció un aumento de complicaciones como el edema pulmonar o arritmias relacionadas con el tratamiento de hipervolemia, al igual que un aumento en el coste^{59,60,65}. Sobre la hipertensión inducida para el tratamiento del vasoespasmo sintomático no existen estudios aleatorizados, sin embargo, es una de las medidas utilizadas más importantes. Además, existe escasa información sobre qué agentes administrar para aumentar la

presión arterial o qué parámetros utilizar como medida hemodinámica. Se ha demostrado que la elevación de la presión arterial con drogas vasopresoras causa un incremento significativo en la perfusión y en la oxigenación cerebral en los pacientes con HSA⁶⁵, y los valores recomendados apuntan al incremento de la presión arterial en 20 mmHg sobre la basal⁶⁰.

Ya que se ha demostrado que el vasoespasmo es un proceso principalmente dependiente del volumen, localización, densidad y persistencia del coágulo aneurismático, sería lógico pensar que cuanto más pronto se elimine el coágulo la prevención del vasoespasmo sería mayor. Los resultados en cuanto a la extracción quirúrgica del coágulo son idénticos a aquellos que utilizan la fibrinólisis intracisternal con activador tisular del plasminógeno³⁹. Realmente, la extracción quirúrgica del coágulo es técnicamente difícil y a menudo incompleta, lo que lleva a la idea de eliminar el coágulo mediante la administración de activador tisular del plasminógeno intracisternal a la vez que se realiza la cirugía del aneurisma, o en los días posteriores a la cirugía con catéteres intracisternales o intraventriculares, pero siempre en pacientes en los que el aneurisma se ha excluido de la circulación y presentan un coágulo grueso subaracnoideo en la TC persistente tras tratamiento³⁹. Hamada⁶⁶ et al estudiaron el efecto de la infusión de uroquinasa intratecal en la cisterna magna después de la embolización del aneurisma, 110 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir o no la infusión de uroquinasa tras el *coiling* del aneurisma roto. No se presentaron complicaciones por sangrado, y el vasoespasmo sintomático se redujo significativamente del 30% en pacientes sin tratamiento al 9% en los que recibieron uroquinasa. La morbilidad permanente a los 6 meses también se redujo. Un reciente metanálisis de cinco ensayos aleatorizados sugiere un beneficio a favor de la fibrinólisis intratecal en cuanto pronóstico, vasoespasmo angiográfico e hidrocefalia, a pesar de las limitaciones metodológicas de los ensayos incluidos⁶⁷. Estos resultados sugieren la idea de desarrollar más estudios enfocados a la investigación del papel del fibrinolítico en pacientes tratados con *coiling*, en vista del sorprendente bajo riesgo de sangrado en estos pacientes.

En cuanto al papel del tratamiento endovascular, mediante la administración de un vasodilatador intra-arterial o con la angioplastia transluminal con balón, se ha considerado que puede beneficiar a pacientes con vasoespasmo cuando el tratamiento

hemodinámico falla o cuando hay riesgo de que se produzcan complicaciones con éste tratamiento^{1,68}. Puede ser difícil acceder a ramas distales, por lo que su empleo se limita a los espasmos de troncos principales.

El uso de estatinas ha sido un tema ampliamente debatido en la literatura. Los resultados de al menos tres ensayos clínicos aleatorizados caso-control sugieren que el tratamiento con estatinas previene el vasoespasmo y mejora los resultados de la HSA⁶⁹⁻⁷¹, pero estudios recientes representan resultados contrarios. Esta relación se podría explicar por el efecto pleiotrópico de las estatinas, que incluyen mecanismos antiinflamatorios, antiagregantes, antioxidantes y vasomotores, lo que proporcionaría un efecto beneficioso en el contexto del vasoespasmo y la isquemia cerebral tardía tras la HSA. Existen dos metaanálisis que llegan a conclusiones opuestas^{72,73}. El metaanálisis de 2008 de Sillberg⁷² de los tres ensayos clínicos disponibles en ese año, concluyó que el inicio de estatinas tras la HSA aneurismática reduce significativamente la incidencia de vasoespasmo, la isquemia cerebral tardía y la mortalidad. Esto es consistente con la investigación en animales y estudios retrospectivos, y apoya el uso rutinario de estatinas en pacientes con HSA aneurismática. Por el contrario, el metaanálisis de 2009 de Vergouwen⁷³ concluye que no hay beneficios en el uso de estatinas en este tipo de pacientes, en lo que se refiere al vasoespasmo evidenciado en el doppler transcraneal, la isquemia cerebral tardía, pronóstico funcional y mortalidad. Estos resultados crean dudas en cuanto a la veracidad de uno o de los dos ensayos clínicos y en cuanto al uso de estatinas en pacientes con HSA aneurismática. Los dos tienen el mismo objetivo, la medida de las variables y los intervalos de confianza son similares. El hecho de que lleguen a una conclusión opuesta es la interpretación de los resultados por los autores. Parece que el grupo de Vergouwen se aproxima más a “la verdad”, porque tienen una muestra mayor, porque han realizado análisis de sensibilidad para determinar la robustez de los resultados y porque, aplicando la metodología Cochrane, han sido muy cautelosos en la interpretación de sus resultados.

El estudio más reciente es el llamado *STASH (SimvaSTatin in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage)*⁷⁴, publicado en 2014, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, que evalúa los efectos de 40 mg de simvastatina administrados durante 21 días en pacientes con HSA aguda aneurismática. Los investigadores no detectaron ningún

beneficio en el uso de simvastatina en cuanto el pronóstico a corto y largo plazo, obteniendo similares eventos adversos, puntuaciones en la escala modificada de Rankin a los 6 meses y mortalidad en ambos grupos.

Por tanto, los datos respecto al desarrollo de vasoespasma y las alternativas terapéuticas no son consistentes, sin que haya una clara relación en cuanto al impacto de las estatinas en la mortalidad o el pronóstico funcional.

1.9.2.3 Hidrocefalia

La presencia mantenida de sangre en el espacio subaracnoideo puede producir un bloqueo en el mecanismo de reabsorción, dando lugar a la aparición de hidrocefalia, por lo que las terapias encaminadas a disminuir la sangre subaracnoidea producirán a su vez una disminución en la frecuencia de hidrocefalia. Durante los primeros 3 días un 20-50% de pacientes presentan hidrocefalia, sobre todo en aquellos con sangrado intraventricular^{63,75}. La presentación típica es un paciente en estado de alerta que presenta de forma gradual una reducción del nivel de conciencia. Se confirma mediante la realización de una TC craneal. Aunque la hidrocefalia en la fase aguda suele resolverse espontáneamente, muchos pacientes requieren la implantación de un drenaje ventricular externo.

La hidrocefalia crónica acompañada de síntomas clínicos compatibles con una hidrocefalia normotensa se debe tratar con una derivación ventrículo peritoneal; aparece en torno a un 18-26% de los supervivientes^{1,75}. Los factores que favorecen su aparición son la presencia de hidrocefalia al ingreso, el sangrado intraventricular y su cuantía, un mal estado neurológico y el vasoespasma angiográfico^{1,75}.

1.9.2.4 Convulsiones

Movimientos anormales similares a los convulsivos son comunes al inicio de la HSA, siendo difícil saber si son realmente convulsiones o representan posturas en el momento de rotura del aneurisma. Las convulsiones son infrecuentes después de la ruptura inicial del aneurisma (1-7% de los pacientes) y cuando ocurren en pacientes con un aneurisma no tratado, a menudo manifiestan un resangrado^{51,76}. A pesar de ello, es un predictor de mal pronóstico. Se ha demostrado que pacientes que sufrieron algún episodio convulsivo tras la HSA presentaban discapacidad funcional moderada-severa a los 12 meses, peor calidad de vida y síntomas de ansiedad^{30,76}. En pacientes

comatosos con bajo nivel de conciencia se puede detectar un estado epiléptico no convulsivo en el EEG en un 10-20% de los casos, con una elevada mortalidad⁷⁶.

Factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones en la HSA son: el tratamiento quirúrgico del aneurisma en pacientes mayores de 65 años, la existencia de un coágulo grueso subaracnoideo y el hematoma intraparenquimatoso o el infarto cerebral⁷⁶. También se ha relacionado la presencia de aneurismas de arteria cerebral media como factor de riesgo¹.

Hasta la fecha no hay ensayos clínicos controlados que ayuden a guiar la decisión de la profilaxis o el tratamiento de las convulsiones en la HSA aneurismática. La mayoría de los antiepilépticos deterioran la función cognitiva, tanto en voluntarios sanos como en pacientes con daño cerebral⁷⁷. Estudios recientes sugieren que el uso de anticonvulsivos se asocia con peor pronóstico a largo plazo, aunque la mayoría de estos pacientes fueron tratados con fenitoína, no quedando claro el impacto de otros anticonvulsivantes⁷⁷. El levetiracetam podría ser superior a la fenitoína debido a su mayor tolerabilidad y ausencia de asociación a peor pronóstico neurológico.

1.9.2.5 Hiponatremia

Las alteraciones electrolíticas se producen en un 33-50% de los pacientes con HSA, incluyendo hiponatremia (14-30%), hipokalemia (16%), hipernatremia (6%), e hiperkalemia (2%)^{47,78}. No se ha encontrado correlación con el uso de corticoesteroides, suero salino o con la administración de cloruro potásico; sin embargo, la hipokalemia si se asoció al uso de diuréticos⁴⁷.

La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente en pacientes con HSA aneurismática, con una frecuencia de un 14-30% de los casos^{78,79}. Su fisiopatología sigue siendo dudosa, aunque se han descrito al menos dos mecanismos: el Síndrome pierde sal y el Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SSIADH). Un factor que diferencia ambos mecanismos es el estado de la volemia, ya que el Síndrome pierde sal produce hipovolemia, hiponatremia e hipernatriuresis (> 40mmol/l), mientras que en el SSIADH normalmente hay un estado de hiponatremia euvolémica o hipervolémica. La diferenciación es fundamental, ya que el tratamiento es opuesto: ingesta de sodio y fluidos para el primero y restricción hídrica y corrección del sodio para el segundo. Ambos pueden producirse y coexistir en pacientes con HSA.

Audibert⁷⁹ y cols. publicaron un estudio en el que querían evaluar la regulación del sodio y agua tras una HSA grave (WFNS 4-5), mediante la valoración del volumen sanguíneo y sistemas de regulación hormonales de la homeostasis, en el contexto de prevención de la hiponatremia con el control de la ingesta de sodio. Demostraron que la hiponatremia, pero no la disminución del volumen sanguíneo, se pueden prevenir con ingesta alta de sodio y de agua. El perfil hormonal del estudio se caracterizó por un aumento de las concentraciones de péptido natriurético atrial y péptido natriurético cerebral, un aumento de renina y angiotensina II y niveles estables de aldosterona y hormona antidiurética. Afirmaron que tras una HSA grave, el aumento de la natriuresis y la hipovolemia se deben al síndrome pierde sal de causa cerebral y no al SSIADH, probablemente relacionado con la activación del sistema nervioso simpático, el síndrome del hipoaldosteronismo hiperreninémico y a la liberación de péptidos natriuréticos.

1.9.2.6 Anormalidades cardíacas

Los pacientes con HSA padecen daño miocárdico con una prevalencia entre el 17% y el 40%, que se cree que es debido a la descarga de catecolaminas y a la estimulación simpática de las terminaciones nerviosas de las células miocárdicas que acompañan la ruptura del aneurisma, lo que conduce a una necrosis subendocárdica^{80,81}.

La elevación de los niveles de troponina I se produce aproximadamente en un 35%⁸⁰, hay arritmias en un 35%^{47,78}, y se objetiva una anomalía reversible en la motilidad de la pared mediante ecocardiografía en un 15-25% de los pacientes con HSA^{80,81}. En cuanto al tiempo evolutivo de aparición de la disfunción del ventrículo izquierdo, se ha observado que ocurre al principio del episodio de sangrado subaracnoideo, y más concretamente, durante los dos primeros días, desapareciendo progresivamente y así mejorando la motilidad de las paredes del ventrículo izquierdo conforme pasan los días, indicando que el daño neurológico inicial juega un papel muy importante⁸¹. Además, se ha visto que la necrosis miocárdica es más probable en pacientes con grados graves de HSA, sin relación con la presencia de enfermedad coronaria⁸¹. Se produce la muerte inminente en el 12% de los pacientes.

Las anomalías electrocardiográficas se encuentran en más del 50% de pacientes en la fase aguda, siendo la alteración del segmento ST, el intervalo QT

prolongado, la inversión de la onda T y una onda U prominente las principales alteraciones observadas^{47,80}.

1.9.3 TRATAMIENTO DEL ANEURISMA

La exclusión del aneurisma de la circulación cerebral se puede hacer mediante tratamiento endovascular o mediante tratamiento quirúrgico. Debe ser realizado por un equipo con experiencia, constituido por neurocirujanos formados en el tratamiento de patología vascular cerebral e intervencionistas con experiencia en la realización de angiografías cerebrales y en el tratamiento de estas lesiones. Por tanto, se debería realizar en centros que dispongan de ambos especialistas trabajando de forma conjunta^{1,41}. Deberá asimismo establecerse la mejor indicación dependiendo de las características del paciente, su estado clínico y morbilidad, las características del aneurisma a tratar y la experiencia propia del centro.

1.9.3.1. Tratamiento quirúrgico

El fin primordial del tratamiento quirúrgico es evitar el resangrado, con la adecuada colocación de un clip (*clipping*) en el cuello aneurismático¹ (Figura 1.9.1).

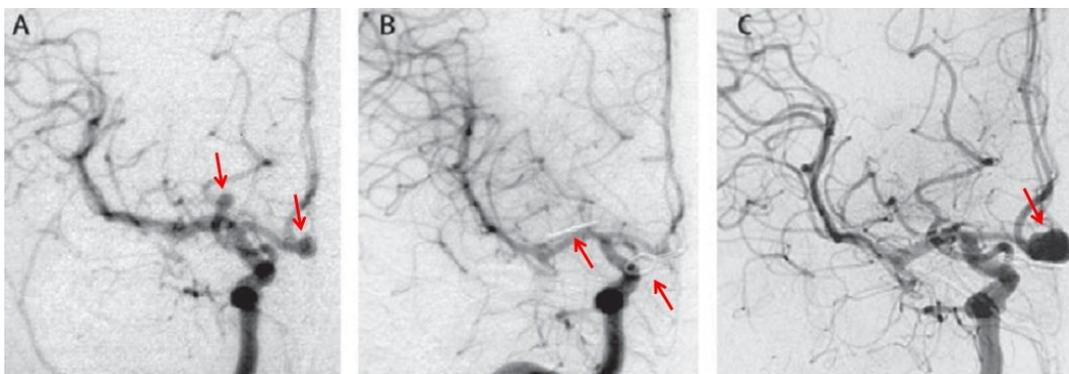


Figura 1.9.1. A y B: imágenes de angiografías de 1993 evidenciando una rotura de un aneurisma de arteria comunicante anterior y un aneurisma adicional en arteria carótida interna derecha (A), y cierre de los aneurismas tras *clipping* quirúrgico (B). C: imagen de angiografía de 2003 que muestra el recrecimiento del aneurisma de arteria comunicante anterior.¹¹

La morbimortalidad quirúrgica depende de factores como la complejidad, tamaño, localización del aneurisma y estado neurológico prequirúrgico. Siempre ha existido controversia sobre cuál es el mejor momento para intervenir a un paciente con HSA, y la elección del momento más adecuado para su realización es un tema

todavía muy debatido. Las ventajas de realizar la intervención precoz incluyen: prevención del resangrado, evacuación de la sangre del espacio subaracnoideo, decreciendo el riesgo de vasoespasmo e hidrocefalia que requiere derivación, y posibilidad de emplear un tratamiento agresivo con hipertensión e hipervolemia para combatir la aparición del vasoespasmo. Las ventajas del aplazamiento de la intervención incluyen: disminución o desaparición de la inflamación y del edema cerebral, por lo que se reduce la retracción cerebral y facilita la exposición quirúrgica del aneurisma; y estabilización del coágulo del aneurisma, permitiendo una disminución del riesgo de rotura intraoperatoria y facilitando el clipaje quirúrgico.

La decisión sobre en qué momento se debe realizar la cirugía, el abordaje quirúrgico o la posibilidad del tratamiento previo del aneurisma con técnicas endovasculares deben analizarse particularmente en cada caso.

El *International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery*¹² (no aleatorizado) evaluó los resultados de 3521 pacientes ingresados tras presentar una HSA aneurismática. Se realizó intervención quirúrgica en el 83% de los pacientes, de los cuales un 69% presentó un buen resultado y un 14% había fallecido a los 6 meses. Se operaron un 51% de los pacientes en los primeros 3 días del episodio, un 34% entre los días 4-14 y un 16% posteriormente. Globalmente, los pacientes operados a partir del décimo día tuvieron mejor pronóstico, probablemente debido a que un 30% de los pacientes falleció antes del día en que la intervención estaba programada. El riesgo de esperar dos semanas a la intervención se acompañó de un 12% de riesgo de resangrado y un 30% de riesgo de presentar déficits isquémicos focales. El análisis de los intervalos individuales de tiempo indicó un mejor pronóstico y menor mortalidad para aquellos que se operaron entre los días 0-3 y entre los días 11-14. La cirugía precoz previno el resangrado pero no el vasoespasmo. La mortalidad postoperatoria se relacionó con un bajo nivel neurológico preoperatorio, la edad avanzada, la HTA, el grosor del coágulo de la HSA, el resangrado preoperatorio, la localización del aneurisma en la arteria cerebral anterior o en la comunicante anterior y el mayor tamaño del aneurisma.

El hecho de que fuese viable intervenir un paciente con HSA aneurismática de forma precoz supuso una sorpresa para la mentalidad de los neurocirujanos norteamericanos de entonces, pero no hay que olvidar que fue un estudio

observacional y no un ensayo clínico, y que los centros que participaron eran centros de referencia con neurocirujanos experimentados. Con lo cual, a pesar de la expectación generada, el *International Cooperative Study* no resolvió el problema en cuanto a realizar intervención precoz o tardía, y más importante aún, este problema no ha sido resuelto posteriormente por ningún estudio importante. Recientemente se han revisado los pacientes del estudio ISAT para analizar el mejor intervalo de tiempo en el que tratar el aneurisma tras la HSA⁸². Los autores reportan que el tratamiento del aneurisma retrasado en más de 10 días tiene peor pronóstico que los tratados en los días previos, independientemente de la modalidad de tratamiento elegida, probablemente debido a una mayor frecuencia de casos de resangrado y no a isquemia⁸².

En general, hay una tendencia a conseguir mejores resultados con la cirugía precoz que con la tardía; sin embargo, debe considerarse la relación riesgo/beneficio. Hoy día se recomienda cirugía precoz (0-3 días) en aquellos pacientes con buen grado clínico (I-III de la WFNS) y aneurismas no complejos, aunque el día de la cirugía por sí mismo no tiene valor predictivo. En la decisión también influyen otros factores como la edad, enfermedades concomitantes, localización, tamaño, y disponibilidad de medios¹. Actualmente, con la introducción del tratamiento endovascular, esta cuestión ha sido menos relevante, ya que la mayoría de los aneurismas pueden ser tratados a nivel endovascular satisfactoriamente en la fase temprana de la HSA, sin necesidad de afectar el edema, la hiperemia y la posible alteración en la regulación cerebral.

1.9.3.2. Tratamiento endovascular

El tratamiento clásico del aneurisma ha sido el *clipping*, pero dicha situación empezó a cambiar de forma clara cuando en 1991 Guglielmini⁸³ introdujo los *coils* como un método alternativo a la cirugía para tratar aneurismas seleccionados. Desde entonces, ésta técnica ha ido desplazando en muchos casos a la oclusión quirúrgica como intervención de elección. La finalidad de este tratamiento es impedir el flujo de sangre en el interior del saco aneurismático mediante la introducción de microespirales de platino trombogénicas, llamadas comúnmente *coils*, produciendo una trombosis del propio aneurisma sin interrumpir el flujo sanguíneo distal, realizado generalmente bajo anestesia general (Figura 1.9.2).

El uso cada vez más frecuente de esta modalidad terapéutica ha permitido a los operadores adquirir experiencia y perfeccionar sus habilidades, al mismo tiempo que ha favorecido el desarrollo de nuevas técnicas y materiales. Todos estos avances han hecho que sus indicaciones clásicas hayan quedado desfasadas y que en la actualidad sea posible tratar por vía endovascular aneurismas cada vez más complejos o atípicos de manera eficaz y segura⁸⁴. Gran parte del esfuerzo empleado durante su desarrollo ha ido encaminado a conseguir cierres más estables y a aproximar el índice de recanalización al de la cirugía, ya que, por el momento, el tratamiento neuroquirúrgico ofrece como principal ventaja frente al endovascular un menor índice de recanalización a largo plazo y, por tanto, menor necesidad de nuevas intervenciones y menor riesgo de resangrado⁸⁴.

Hay diferentes métodos de embolización aneurismática:

a) *Coil* asistido por microbalón expansible (*remodeling*)

La técnica de *remodeling*, también conocida como “embolización asistida con balón”, fue una de las primeras introducidas en la práctica habitual para tratar aneurismas de cuello ancho o con morfología desfavorable. Uno de los principales factores limitantes para el tratamiento endovascular de los aneurismas cerebrales es la anchura del cuello, ya que, debido a sus características morfológicas, el riesgo de que las espirales (*coils*) migren o protruyan hacia la arteria portadora es muy alto. Esta técnica requiere el uso de un catéter-balón que se dispone en el cuello del aneurisma y se infla de manera transitoria durante la colocación de cada espiral (Figura 1.9.3). Al final del procedimiento el catéter-balón se retira y, salvo que el tratamiento se complete con la colocación de una endoprótesis (*stent*), la arteria portadora quedará libre de dispositivos. Además de impedir la protrusión de las espirales hacia el vaso portador, la técnica ofrece otras ventajas, ya que el balón proporciona un excelente control del cuello, aumenta la estabilidad del microcatéter en el interior del saco y permite un mayor grado de empaquetamiento del aneurisma⁸⁴. Por otro lado, en caso de producirse una rotura aneurismática durante el procedimiento, el inflado del balón en la arteria portadora permitiría controlar el sangrado.

b) *Coil* asistido por endoprótesis (*stent*)

En aneurismas complejos con anatomías desfavorables el balón de *remodeling* puede ser insuficiente para impedir la protrusión de las espirales hacia el vaso portador, conseguir una adecuada reconstrucción arterial y un buen empaquetamiento del saco. En estos casos la implantación de la endoprótesis no solo proporciona mayor soporte durante la embolización del aneurisma, sino que redirecciona el flujo en la arteria portadora y sirve de molde físico para el proceso de reendotelización arterial (Figura 1.9.4). Pero su uso en pacientes con aneurismas rotos es controvertido, ya que, debido al potencial trombogénico de estos dispositivos, es obligado instaurar un régimen antiagregante estricto antes, durante y tras el procedimiento⁸⁴. Aunque con ello se previenen las complicaciones tromboembólicas, en los pacientes con hemorragia subaracnoidea la antiagregación puede favorecer el desarrollo de complicaciones hemorrágicas graves ante situaciones relativamente habituales en la práctica diaria, como la re-rotura aneurismática, la necesidad de cirugía tras la intervención neuroendovascular o la perforación del aneurisma durante el procedimiento. Por todo ello, y aunque se han descrito buenos resultados de la técnica en un contexto agudo, en la actualidad la mayor parte de los radiólogos intervencionistas muestran cierta reticencia al uso de endoprótesis en el manejo de la hemorragia subaracnoidea aguda⁸⁴.

c) Tratamiento aislado con endoprótesis: desviación del flujo

Se ha demostrado que las endoprótesis inducen una serie de cambios hemodinámicos que favorecen la ectasia de contraste en el saco y la trombosis del aneurisma^{85,86}, pero debido a que las series publicadas hasta el momento son escasas y presentan resultados heterogéneos, resulta difícil establecer con exactitud la seguridad de estos nuevos dispositivos. El procedimiento en sí mismo parece entrañar menor riesgo que las técnicas de embolización convencionales y los resultados preliminares son prometedores, pero tanto la necesidad de antiagregación como su efecto diferido sobre el cierre del aneurisma limitan por el momento el uso de este tipo de endoprótesis en pacientes con hemorragia subaracnoidea aguda⁸⁴.

d) Embolización mediante líquido Onyx®

El Onyx® es un material líquido embolizante no adhesivo formado por un copolímero biocompatible de etilen-vinil-alcohol disuelto en dimetil-sulfóxido. Cuando la mezcla entra en contacto con una solución acuosa, en este caso la sangre, precipita

y forma un molde inicialmente blando, con una capa esponjosa periférica y un centro semilíquido, que se solidifica completamente aproximadamente a los 10 minutos de ser inyectado. La técnica de embolización con Onyx® incluye en todos los casos la colocación de un balón de *remodeling* y es imprescindible realizar un “test de sellado” previo al procedimiento para determinar si el balón ocluye satisfactoriamente el cuello (Figura 1.9.5), ya que los pacientes con un «test de sellado» negativo no podrán ser tratados con Onyx®⁸⁷.

Las principales ventajas son: su capacidad para rellenar el 100% del volumen del saco (con las espirales rara vez se consigue un relleno superior al 30%), la mayor facilidad de sustracción de las imágenes de la angiografía que las espirales, lo que facilita el tratamiento cuando alguna parte del aneurisma se superpone a la arteria portadora en la proyección de trabajo, y su menor tasa de recanalización con respecto a la de la embolización convencional⁸⁴.

El principal problema es que implica mayor complejidad técnica que el tratamiento endovascular convencional⁸⁷. Ya que el líquido embolizante tiende a seguir avanzando a lo largo de la arteria y no puede ser recuperado en caso de que se sitúe en una posición indeseada, no se recomienda su uso en aquellos casos en los que haya arterias perforantes en el cuello o cerca de él. Además, si las arterias son tortuosas o el aneurisma está localizado en una curva, el avance y la colocación del balón protector, imprescindible para el tratamiento, puede resultar difícil o imposible. Es recomendable administrar anticoagulantes y/o antiagregantes siempre que se emplee esta técnica de embolización⁸⁷.

e) Embolización mediante doble microcateterismo

Consiste en introducir 2 microcatéteres en el interior del saco a través de los que se despliegan sendas espirales que, al servir de soporte la una de la otra, adquieren una configuración estable y forman un entramado en el cuello del aneurisma sobre el que se pueden ir depositando el resto de las espirales.

f) Embolización extrasacular

Al igual que ocurre con los aneurismas grandes y gigantes, el manejo de los microaneurismas cerebrales (aquellos con un saco menor o igual a 3 mm de diámetro) resulta complejo tanto por vía endovascular como con cirugía abierta. Las técnicas neuroquirúrgicas continúan siendo en muchos centros el tratamiento de elección de

estas lesiones debido a su elevada tasa de rotura durante los procedimientos endovasculares convencionales, pero aún así, el clipaje de aneurismas tan pequeños puede resultar imposible. Debido a estas limitaciones se ha propuesto la técnica de embolización extrasacular, que consiste en estabilizar el microcatéter en el cuello del microaneurisma por medio de un balón de *remodeling*, desplegar la espiral fuera del saco e introducirla mediante el inflado del balón. De esta manera se evita la entrada del microcatéter en el saco y se minimiza el riesgo de rotura⁸⁴.

g) *Aneurysmal neckbridge device*

Dispositivo para puentear el cuello del aneurisma.

h) *Coils tri-span*

Para aneurismas superiores de 4 mm situados en la bifurcación de dos arterias.

i) Microbalón desprendible para oclusión de la arteria parental

Para el tratamiento de aneurismas gigantes.

j) *Gooseneck snare*

Para extracción de *coils* emigrados del saco aneurismático.

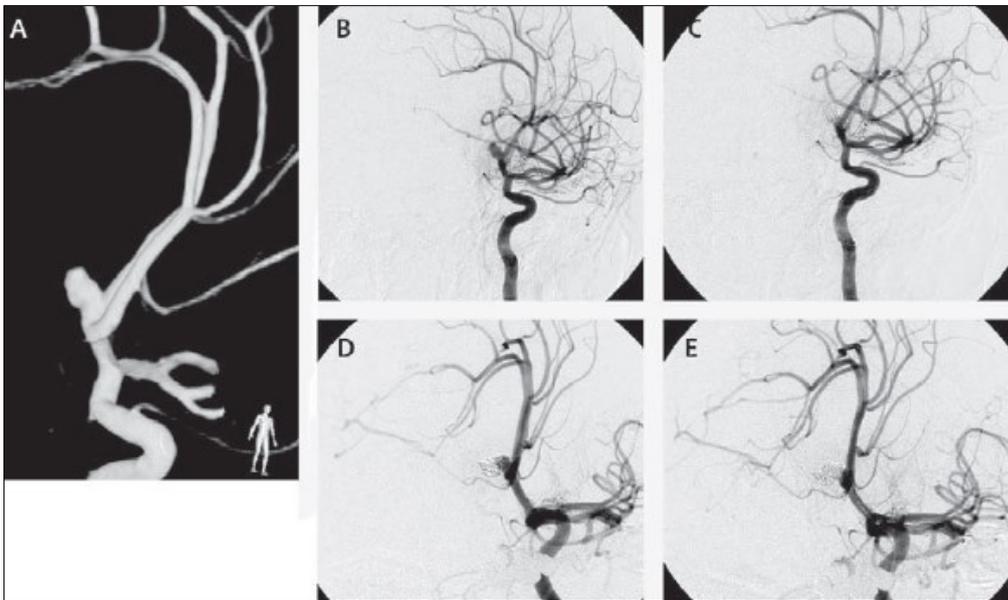


Figura 1.9.2. **A:** imagen de angiografía cerebral tridimensional mostrando un aneurisma de arteria comunicante anterior. **B:** imagen de angiografía del aneurisma antes de rellenarlo con coils. **C:** imagen de angiografía del aneurisma después de rellenarlo con coils. **D:** angiografía de control a los 6 meses del tratamiento inicial, muestra una reapertura parcial del aneurisma. **E:** angiografía tras *recoiling*, con el resultado de una oclusión completa del aneurisma.¹¹

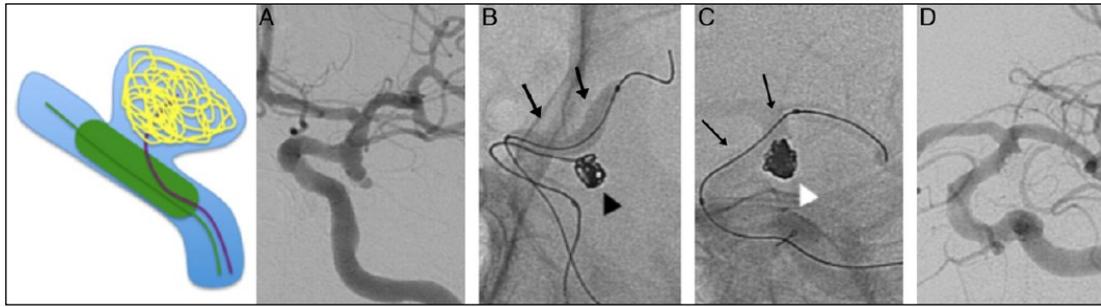


Figura 1.9.3. Aneurisma roto de cuello ancho localizado en el origen de la arteria comunicante posterior. **A:** Angiografía con sustracción digital (DSA) preoperatoria en proyección de trabajo. **B y C:** Imágenes de la angiografía sin sustracción que muestran el balón inflado cubriendo el cuello del aneurisma (flechas) durante la liberación de las espirales en el interior del saco (punta de flecha). Al final del procedimiento se observa un buen empaquetamiento del saco (punta de flecha blanca) y el catéter-balón deshinchado en el interior de la arteria portadora (flechas finas). **D:** DSA postoperatoria con el catéter-balón retirado, cierre completo del saco y adecuada reconstrucción de la arteria portadora.⁸⁴

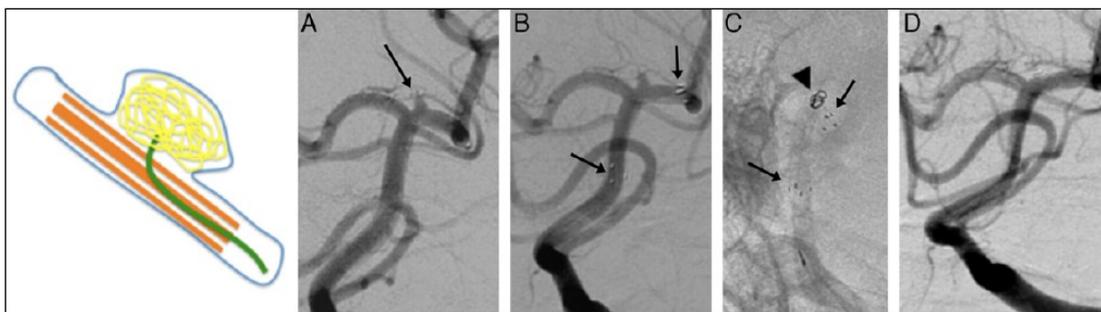


Figura 1.9.4. Aneurisma incidental de cuello ancho en el origen del segmento P1 izquierdo. **A:** DSA preoperatoria en proyección de trabajo. La morfología del aneurisma, en forma de campana (flecha), no es favorable para una embolización convencional, ya que las espirales tenderían a protruir hacia la arteria portadora. **B:** Endoprótesis desplegada en la arteria portadora, cubriendo el cuello del aneurisma (flechas). **C:** Angiografía sin sustracción, en proyección de trabajo. Pueden verse la endoprótesis abierta en la arteria portadora (flechas) y las espirales en el interior del saco (punta de flecha). En este caso fue necesario introducir el microcatéter en el saco (no mostrado) a través de la malla de la endoprótesis. **D:** DSA al final del procedimiento, con buen resultado angiográfico.⁸⁴

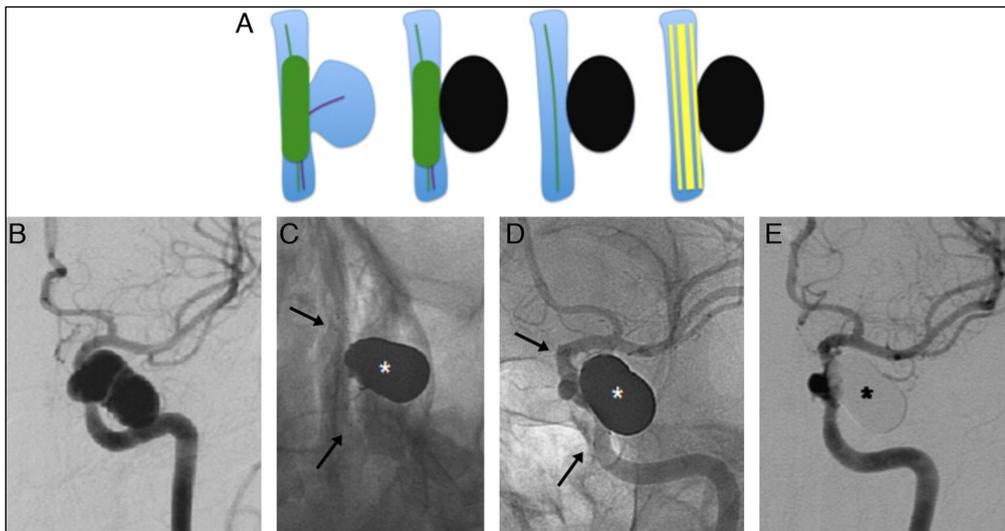


Figura 1.9.5. Aneurisma gigante de la arteria carótida interna (ACI) izquierda, incidental. **A:** La embolización de aneurismas con Onyx® exige un «test de sellado» previo inflando un balón de *remodeling* en la arteria portadora. Una vez confirmada la ausencia de fugas de contraste se procede a su embolización con Onyx® que, en este caso, se asoció a la colocación de una endoprótesis cubriendo el cuello. **B:** DSA preoperatoria en proyección anteroposterior. Aneurisma gigante de la ACI sin ramas próximas al cuello, favorable para el empleo de Onyx®. **C:** Angiografía sin sustracción en proyección de trabajo en la que se observa el Onyx® rellenando el saco (asterisco) y la endoprótesis desplegada en la ACI, cubriendo el cuello del aneurisma (flechas). **D:** Control angiográfico final sin sustracción que muestra un cierre completo del saco (asterisco), reconstrucción anatómica de la ACI y buen paso de contraste a través de la endoprótesis (flechas). **E:** La DSA de control un año tras el procedimiento confirma la estabilidad del cierre (asterisco).⁸⁴

El tratamiento endovascular presenta ventajas en relación a la cirugía: se realiza bajo anestesia general, en el momento del diagnóstico angiográfico se puede realizar el tratamiento simultáneamente, y permite ocluir varios aneurismas en un mismo procedimiento. Además, hay evidencia de que el tiempo desde el inicio de la HSA hasta el momento del tratamiento es más corto si los pacientes reciben terapia endovascular, lo que explicaría por qué hay menos tasa de resangrado antes del tratamiento con coils que con cirugía^{51,88}.

Las principales complicaciones relacionadas con el procedimiento endovascular son la perforación del aneurisma, que ocurre en torno al 2,4% de los casos, y las complicaciones isquémicas en un 9%, bien por la oclusión o embolismo arterial, disección de la arteria o del cuello del aneurisma, o trombosis del vaso portador del aneurisma¹. La mayor parte de dichas complicaciones pueden ser resueltas en el mismo momento de la técnica y, además, suelen alterar con poca frecuencia el

pronóstico marcado en el enfermo por el nivel de conciencia al ingreso o la gravedad de la hemorragia.

En cuanto al resultado de la embolización, tanto la localización del aneurisma como el estado clínico del paciente tienen menor importancia. La eficacia del tratamiento viene marcada por la disminución en el riesgo de resangrado y por conseguir el tratamiento definitivo del aneurisma, la exclusión completa. El riesgo de resangrado de los aneurismas embolizados parece estar en relación con el tamaño, forma del aneurisma tratado y su cuello, al igual que la repermeabilización del aneurisma, obteniendo peores resultados con los aneurismas grandes y de cuellos anchos (>4mm)⁸⁹.

Choi⁸⁹ et al consiguieron muy buenos resultados al evaluar el pronóstico de pacientes cuyos aneurismas fueron embolizados (tanto rotos como no rotos), obteniendo una puntuación de GOS (*Glasgow Outcome Scale*) de 5 en el 93% de los pacientes y una morbilidad permanente relacionada al procedimiento del 2%. La tasa de recanalización del aneurisma fue del 26,4%, con una media de 30 meses de seguimiento.

El grupo de Viñuela⁹⁰ realizó un estudio de 403 pacientes con HSA y aneurismas de difícil acceso quirúrgico, embolizados en los primeros 15 días de la hemorragia. Encontró una morbilidad del 9% y un 6% de mortalidad global (2% secundaria al procedimiento); un 6% de pacientes requirieron tratamiento quirúrgico tras una embolización incompleta. En los aneurismas pequeños con cuello pequeño se obtuvo una oclusión prácticamente total en el 92%, pero sólo un 30-50% de los pacientes con cuellos grandes o aneurismas gigantes tuvieron una evolución satisfactoria.

Para demostrar la eficacia de la técnica angiográfica se requiere la realización, tanto de un seguimiento clínico, como angiográfico a largo plazo. En los pacientes embolizados se realizan controles angiográficos periódicos (seis meses, un año, dos años, cinco años) que permiten re-embolizar (*recoiling*) en los casos en que ha habido una recanalización (Figura 1.9.6). La RM es una herramienta útil para realizar un seguimiento de la repermeabilización de los aneurismas embolizados⁹¹. Actualmente hay pocos estudios que hayan analizado los resultados de la embolización aneurismática a largo plazo. El grupo de Shankar⁹¹ encontró que aproximadamente el

35% de los aneurismas tratados mediante técnica endovascular presentaron recanalización, diagnosticado mediante angioRM, pero no hubo ningún episodio de resangrado en los 5 años de seguimiento evaluado y únicamente tuvieron que reembolizar un 8% de los pacientes. Se debería considerar riesgos, costes e inconvenientes de una angiografía seriada y del tratamiento para poder evaluar la eficacia de los métodos endovasculares, considerando la angioRM como una técnica no invasiva que permite obtener un buen seguimiento a largo plazo con riesgo muy bajo.

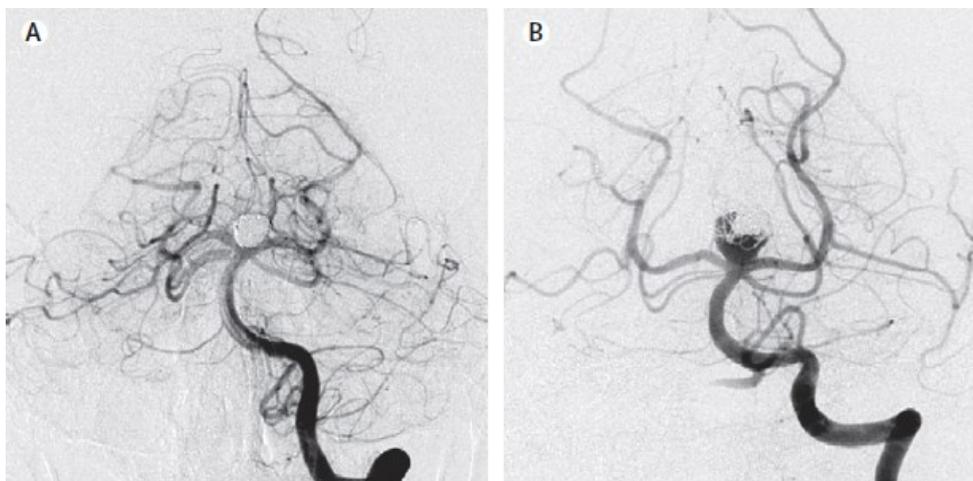


Figura 1.9.6. A: Angiografía de embolización de un aneurisma roto en la top de la arteria basilar. **B:** Angiografía de control tras 6 meses que muestra una recanalización parcial del aneurisma.⁷

Con los avances en ambos tratamientos, tanto quirúrgico como endovascular, los algoritmos para determinar el tratamiento adecuado según tipo de paciente y características del aneurisma se están continuamente perfeccionando. Es muy difícil realizar una comparación de resultados obtenidos con ambas técnicas debido a la heterogeneidad de las poblaciones incluidas en cada serie. Uno de los más relevantes es el estudio ISAT^{51,88}, único ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado que compara el tratamiento neuroquirúrgico con el tratamiento endovascular en pacientes con ruptura de aneurismas intracraneales considerados subsidiarios para uno u otro tratamiento. El grupo de Molyneux evaluó en el ISAT a 2143 pacientes de 42 centros neuroquirúrgicos que fueron asignados al azar a clipaje quirúrgico o *coil* endovascular. Para que un paciente fuese considerado apto para el ensayo, neurocirujanos e

intervencionistas tenían que estar de acuerdo en que el aneurisma era subsidiario comparativamente de recibir tratamiento mediante ambas modalidades. La evaluación a un año no demostró diferencias significativas en tasas de mortalidad (8.1% vs 10.1%, endovascular versus quirúrgico). Significativamente, 23.5% tratados con *coils* fueron dependientes o murieron frente al 30.9% con tratamiento quirúrgico, con una reducción del riesgo absoluto de 7.4% a favor del tratamiento endovascular. La principal diferencia de los dos tratamientos era en la categoría de “significativa restricción del estilo de vida”. Durante el seguimiento a un año, el resangrado postratamiento fue mayor en el endovascular (2.6 vs 1%). Asimismo, en cuanto a la recurrencia aneurismática, fue más frecuente en el grupo de pacientes embolizados (8.6 vs 0.9%), resultando el tiempo medio de retratamiento de 21 meses. Los factores de riesgo fueron edad joven, gran tamaño de la luz y oclusión inicial incompleta. Estos datos sugieren que el tratamiento endovascular se asocia a mejor pronóstico a un año que el tratamiento quirúrgico.

Este estudio se ha criticado porque solamente incluyó pacientes con buen grado neurológico en las escalas de evaluación, porque tenían aneurismas de la arteria cerebral anterior y de pequeño tamaño (<10mm), además de no existir un seguimiento a largo plazo que confirmara la exclusión permanente⁹². De hecho, Britz⁹² critica que se excluyeron un 69% de los aneurismas al principio del estudio porque probablemente no tenían una configuración ideal para recibir tratamiento endovascular. Los autores del estudio ISAT concluyeron que es necesario un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para responder a la pregunta sobre la durabilidad de este beneficio. Quizás por esta razón publicaron en 2009 el resultado del seguimiento de los pacientes de los estudios anteriores durante un mínimo de 6 años y un máximo de 14 años (9 años de media de seguimiento)⁹³. Encontraron que el grupo que recibió tratamiento endovascular presentó más episodios de resangrado que los tratados quirúrgicamente, pero a los 5 años el riesgo de mortalidad era significativamente menor en el primer grupo. A pesar de todo, el porcentaje de supervivientes que eran independientes pasados 5 años de la HSA no difería entre ambos grupos.

Koivisto⁹⁴ también publicó los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado comparando ambos procedimientos, encontrando una buena evolución a los 6 meses en el 75% de los pacientes operados y en un 79% en los embolizados, con

una mortalidad del 11% y 12% respectivamente. El vasoespasma sintomático, el tamaño del aneurisma roto y el grado Hunt y Hess demostraron ser predictores independientes del pronóstico clínico, independientemente de la modalidad de tratamiento. Concluyen que el pronóstico neuropsicológico y clínico a 1 año es similar en ambas técnicas.

Más recientemente, el grupo de Ayling⁹⁵ evaluó la GCS perioperatoria en pacientes con HSA aneurismática sometidos a *clipping* o *coiling*, y analizaron su relación con la técnica empleada y el pronóstico. Un mayor porcentaje de pacientes del grupo tratado quirúrgicamente presentaron descenso en la GCS (46% frente a un 25% de los sometidos a terapia endovascular). La presencia de hipertensión arterial intraoperatoria y la inducción de hipotensión intraoperatoria se asociaron a descenso de la GCS en los tratados con *clipping*, mientras que el tromboembolismo perioperatorio se asoció a descenso de la GCS en los tratados con *coiling*. No hubo diferencias en cuanto al pronóstico a 3 meses según la técnica empleada.

En nuestro país no existen datos acerca de los resultados ni el tipo de tratamiento empleado en esta enfermedad, más allá de los descritos en series publicadas por diferentes centros. Existe un registro de HSA multicéntrico elaborado en Andalucía²³, pero el corto periodo de recogida de casos y lo limitado del registro en cuanto al número de enfermos incluidos, hace que sea poco representativo. A pesar de que la idea general es que el tratamiento quirúrgico de los aneurismas está siendo sustituido por el tratamiento endovascular, no existían datos sobre la frecuencia de la aplicación de cada uno de los tratamientos hasta que el Grupo de Trabajo de Patología Vasculare de la Sociedad Española de Neurocirugía presentó los resultados de tres años de trabajo de enfermos no seleccionados con HSA¹⁸. Es un estudio multicéntrico de HSA espontánea que existe en nuestro país en el que se recogieron un total de 1149 casos. En los pacientes en los que se detectó un aneurisma, su tratamiento fue endovascular en el 47% de los casos, quirúrgico en el 39%, mixto en el 3% y no recibieron tratamiento de su aneurisma el 11% de los pacientes por fallecimiento precoz. En cuanto a su evolución, la estancia media fue de 20 días para los tratados quirúrgicamente y 17 para los tratados mediante técnica endovascular. La mortalidad global de la serie se sitúa en el 22%; sólo el 40% de los enfermos con HSA aneurismática presentaron una buena evolución (GOS de 5 puntos).

Dada la ausencia de datos que clarifiquen qué condiciones se requieren para realizar uno u otro tratamiento, las guías de *American Heart Association/American Stroke Association* publicadas en 2012 establecen una serie de recomendaciones⁴¹:

1) El clipaje quirúrgico o el *coiling* endovascular de un aneurisma roto debería realizarse tan pronto como sea posible en la mayoría de pacientes para reducir la tasa de resangrado tras una HSA aneurismática (IB).

2) Se recomienda la completa obliteración de una aneurisma cuando sea posible (IB).

3) La determinación del tratamiento adecuado del aneurisma deberá ser una decisión multidisciplinaria conjunta entre neurocirujanos e intervencionistas experimentados, basados en las características del paciente y del aneurisma (IC).

4) Para pacientes con aneurismas rotos que sean subsidiarios de ambos tratamientos, se considerará el tratamiento endovascular (IB).

5) Siempre que no exista contraindicación, los pacientes tratados mediante una u otra intervención serán evaluados a largo plazo mediante técnicas de imagen vascular (la modalidad y el tiempo serán individualizados), y se considerará de forma importante el retratamiento si hay un remanente clínicamente significativo o recurrencia del aneurisma (IB).

6) El clipaje microquirúrgico puede estar más indicado en pacientes con hematomas intraparenquimatosos grandes (>50 ml) y aneurismas de arteria cerebral media. El *coiling* endovascular puede estar más indicado en el anciano (>70 años), en aquellos que presenten una HSA aneurismática con mal grado clínico (WFNS grado 4-5), y en aquellos con aneurismas en la cúspide de la arteria basilar (IIbC).

7) La utilización de *stent* en aneurismas rotos se asocia a un aumento de morbilidad y mortalidad, y debería considerarse únicamente cuando las opciones menos arriesgadas hayan sido excluidas (IIIC).

1.10 PRONÓSTICO

Únicamente el 50% de los pacientes que presentan una HSA aneurismática sobreviven¹¹, aunque las tasas de mortalidad varían ampliamente entre los distintos estudios epidemiológicos. La mortalidad media en los estudios en EEUU ha sido del

32% frente al 44% en Europa y 27% en Japón¹⁹, diferencia justificada porque los estudios no siempre hacen un recuento global de las muertes prehospitalarias. Lo que parece claro es que la mortalidad de la HSA aneurismática ha disminuído en países industrializados durante los últimos 25 años⁴⁻⁷, pero la calidad de vida y el daño neurocognitivo y funcional de los supervivientes está aún por definir. Existen muchos estudios que hacen referencia a las tasas de mortalidad de la HSA aneurismática, y también se han publicado numerosos estudios con respecto al pronóstico clínico en pacientes con HSA causada por la ruptura de un aneurisma intracraneal^{12,51,96-100}, pero la literatura actual es muy deficiente con respecto a la uniformidad o consistencia intra e interobservador.

Los factores que influyen en el pronóstico de la HSA pueden clasificarse en función de que sean dependientes del paciente, del aneurisma o de factores institucionales. Los factores relativos al paciente se refieren a la severidad inicial de la hemorragia, edad, sexo, tiempo transcurrido hasta recibir tratamiento y comorbilidades médicas. Los factores relativos al aneurisma son el tamaño, la localización y la morfología. En cuanto a los factores institucionales, destacan la disponibilidad de los servicios endovasculares, el número de pacientes con HSA tratados y el tipo de instalación en que el paciente es evaluado inicialmente. Los factores independientes más importantes que determinan el pronóstico son: estado neurológico al inicio, edad, tamaño del aneurisma mayor de 10 mm, resangrado y vasoespasmo^{12,38,78,101}.

El *International Cooperative Study on the timing of Aneurysm Surgery*¹² concluyó que se consideraban predictores de morbimortalidad el vasoespasmo, el resangrado, el bajo nivel de conciencia, la edad, el grosor del coágulo de la HSA, la HTA, la existencia de comorbilidades y la localización del aneurisma (arteria basilar). Analizando el pronóstico a los 6 meses con la escala GOS, sólo el 58% de los pacientes se había recuperado completamente, sin ningún déficit neurológico, el 9% presentaban una discapacidad moderada, un 5% tenían una discapacidad grave, y un 2% presentaban un estado vegetativo. La mortalidad de la serie fue del 26%. El vasoespasmo fue la primera causa de muerte en el 28% y de discapacidad en el 39%. Hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en este estudio no recibieron

nimodipino, sólo el 22% recibieron un manejo hemodinámico profiláctico y el 9% terapéutico.

Rosengart¹⁰¹ publicó en 2007 un estudio donde se analizaron 3567 pacientes con HSA aneurismática, con el objetivo de describir los factores pronósticos en pacientes sometidos a clipaje neuroquirúrgico. Los factores que más contribuyeron al mal pronóstico, en grado decreciente de importancia, fueron el infarto cerebral, el estado neurológico en el ingreso, la edad, la fiebre, la hemorragia intraventricular, el vasoespasma, el hematoma intracerebral y el antecedente de hipertensión arterial. Concluyen que, aunque la mayoría de los factores pronósticos tras la HSA están presentes en el momento del ingreso y no son modificables, una contribución importante en el pronóstico la constituye los factores que se desarrollan después del ingreso y que pueden ser fácilmente modificables por el tratamiento.

Además de los efectos directos de la hemorragia inicial y las complicaciones neurológicas secundarias, la HSA también predispone a complicaciones médicas que tienen impacto en el pronóstico, como son anemia, hipertensión, fiebre, hiperglucemia y anormalidades electrolíticas⁷⁸.

1.10.1 PRONÓSTICO A LARGO PLAZO

Los pacientes que sobreviven a una HSA tienen grandes pérdidas de memoria, alteración del ánimo y del estado neurocognitivo^{7,98}. El concepto de calidad de vida se ha estudiado de forma profusa, desde diferentes disciplinas, en los últimos 30 años. En la medicina tradicional solo se consideraban los resultados de una intervención mediante los conceptos de curación, remisión y recurrencia, entre otros, pero esta visión de los resultados de una intervención no tiene en cuenta la repercusión que ha tenido la enfermedad en la vida del paciente en diversas áreas como son la familiar, social o laboral. La calidad de vida relacionada con la salud se ha definido como "el valor asignado a la duración de la vida modificado por la deficiencia, el estado funcional, la percepción de salud y la oportunidad social, debido a una enfermedad, accidente o tratamiento determinado"¹⁰², y está compuesta por cuatro dimensiones fundamentales que abarcan distintas áreas importantes de la vida del paciente como son el área física, funcional, psicológica y social, que dependen de la percepción subjetiva de cada individuo. La investigación en calidad de vida es útil para

comprender las reacciones del paciente ante la enfermedad y también para evaluar la eficacia de las intervenciones terapéuticas¹⁰². Es conocido que los pacientes que han sufrido una HSA y han sido tratados quirúrgicamente pueden presentar déficits neurológicos, falta de iniciativa, fatiga, irritabilidad, cambio de personalidad o alteraciones emocionales, entre otras, que afectan negativamente a su calidad de vida^{97,98}.

Existen diferentes escalas de evaluación pronóstica del daño neurológico. Repasaremos las más frecuentes de todas ellas.

1.10.1.1 Escala modificada de Rankin (*Modified Rankin Scale*: MRS)

Mide la independencia del sujeto más que la capacidad de realizar determinadas tareas¹⁰³. Se evalúa el estado mental y las adaptaciones físicas de los déficits neurológicos (Tabla 1.10.1). Las tasas de dependencia persistente valoradas por la escala modificada de Rankin tras una HSA aneurismática varían entre un 8% y un 20%¹⁹.

Grado	Calidad de vida
0	Sin síntomas
1	Sin incapacidad importante: realiza sus actividades habituales
2	Incapacidad leve: incapaz de realizar algunas actividades aunque vela por sus intereses y asuntos sin ayuda
3	Incapacidad moderada: se restringe significativamente su estilo de vida o impiden su subsistencia autónoma
4	Incapacidad moderadamente severa: impiden claramente sus subsistencia independiente aunque sin necesidad de atención continua
5	Incapacidad severa: totalmente dependiente. Asistenta constante día y noche
6	Muerte

Tabla 1.10.1. Escala modificada de Rankin.¹⁰³

1.10.1.2 Escala pronóstica de Glasgow (*Glasgow Outcome Scale*: GOS)

Ha sido muy utilizada en estudios neuroquirúrgicos como indicador pronóstico^{36,104}. Se basa en una puntuación de seis apartados que incluyen desde la muerte (puntuación 1) hasta la completa recuperación (puntuación 5) (Tabla 1.10.2).

Es una herramienta fácil de usar, sin embargo no es sensible para detectar déficits que pueden ser tan importantes para el paciente como los neuropsicológicos⁹⁹.

Grado	Estado neurológico
1	Muerte
2	Estado vegetativo persistente
3	Discapacidad severa; el paciente está consciente pero es totalmente dependiente de otros para actividades de la vida diaria
4	Discapacidad moderada; el paciente presenta un empeoramiento neurológico o intelectual pero es independiente para actividades de la vida diaria. Puede presentar cierto grado de disfasia, hemiparesia, o ataxia, así como déficits de memoria y cambios de personalidad.
5	Buena recuperación; el paciente puede realizar una vida independiente sin o con algún déficit neurológico o psicológico mínimo

Tabla 1.10.2. Escala pronóstica de Glasgow (GOS).¹⁰⁴

1.10.1.3 Índice de Barthel (IB)

Es uno de los instrumentos más ampliamente utilizados para la valoración de la función física y la capacidad de la persona para la realización de diez actividades básicas de la vida diaria, obteniéndose una estimación cuantitativa del grado de dependencia del sujeto¹⁰⁵. Se basa en asignar diferentes puntuaciones y ponderaciones según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo estas actividades (Tabla 1.10.3).

Actividad	Categorías	Puntos
1. ALIMENTACIÓN	Independiente	10
	Necesita ayuda	5
	Totalmente dependiente	0
2. BAÑO	Independiente para bañarse/ ducharse	5
	Necesita ayuda	0
3. ASEO PERSONAL	Independiente	5
	Necesita ayuda	0
4. VESTIRSE	Independiente	10
	Necesita ayuda	5
	Totalmente dependiente	0
5. CONTROL ANAL	Sin problemas, continente	10
	Accidente excepcional (uno/semana)	5
	Accidentes frecuentes, incontinente	0
6. CONTROL VESICAL	Sin problemas, continente	10

Actividad	Categorías	Puntos
	Accidente excepcional (máximo uno/24h)	5
	Accidentes frecuentes, incontinente	0
7. MANEJO EN EL INODORO	Independiente	10
	Necesita ayuda	5
	Totalmente dependiente	0
8. DESPLAZAMIENTO SILLA/CAMA	Independiente	15
	Ayuda mínima (pequeña ayuda física o verbal)	10
	Necesita ayuda (una o dos personas)	5
	Totalmente dependiente	0
9. DESPLAZAMIENTOS	Independiente, puede usar bastón (no andador)	15
	Ayuda mínima (pequeña ayuda una persona)	10
	Independiente en silla ruedas	5
	Incapaz de desplazarse	0
10. SUBIR ESCALERAS	Independiente	10
	Necesita ayuda	5
	Incapaz de subirlas	0
PUNTUACIÓN TOTAL		

Tabla 1.10.3. Escala del Índice de Barthel.¹⁰⁵

Veremos estas escalas detalladamente en el apartado 4.5, sección I (Valoración neurológica mediante escalas de gravedad en fase aguda y escalas de calidad de vida a medio y largo plazo).

Los criterios para la clasificación de pacientes con pronóstico favorable varían sustancialmente de unas series a otras, de hecho, muchos de los puntos de corte se han seleccionado arbitrariamente y nunca han sido validados. Surter¹⁰⁶ hizo una revisión de ensayos sobre el ictus isquémico para evaluar el uso e interpretación de la escala de Rankin y el Índice de Barthel. Manifestó la dificultad de establecer una definición para el buen pronóstico, dada la ausencia de consenso, y del uso de una única escala para la predicción pronóstica, por lo que sugirió la definición de mal pronóstico si se daba una de las siguientes: fallecimiento, institucionalización, puntuación en la escala modificada de Rankin mayor de 3, o en el IB menor de 60.

Los déficits cognitivos y la disfunción psicosocial en el primer año de la HSA son frecuentes en pacientes que presentan una recuperación buena en términos de autosuficiencia¹⁰⁶. Los trastornos cognitivos descritos más frecuentemente son la

lentitud mental, las alteraciones de memoria a corto plazo y los déficits de atención⁷. Aunque la mejoría ocurre entre los 4 y 18 meses tras el episodio, algunos pacientes y sus familiares experimentan déficits y reducción en la calidad de vida 1-2 años después, incluso cierto grado del daño cognitivo residual persiste hasta 75 meses después del episodio de HSA¹⁰⁷. En una evaluación a 610 pacientes que fueron entrevistados 8-9 años después de una HSA, un cuarto de ellos con vida laboral activa previo al episodio de HSA habían dejado de trabajar y otro cuarto trabajaba menos horas o tenían una posición de menos responsabilidad¹⁰⁰. El 60% de los pacientes declaraban cambios en la personalidad, consistentes más frecuentemente en irritabilidad (37%) o emocionabilidad (29%). Sólo 25% de los independientes para las actividades del día a día declaraban una recuperación completa sin problemas psicosociales ni neurológicos.

La importancia de estos déficits cognitivos y la morbilidad a largo plazo en la HSA aneurismática es un aspecto controvertido, pero hay que destacar que son a menudo permanentes, empeorando su adaptación social y la capacidad de incorporarse nuevamente a sus profesiones previas⁹. La cuestión es saber si los déficits neurocognitivos son el resultado de la hemorragia en sí misma, de la intervención, o de ambos.

Springer⁹⁶ y cols. evaluaron prospectivamente el estado cognitivo global a los 3 y 12 meses después de la hospitalización en pacientes con HSA, utilizando el índice de Barthel para la valoración de las actividades básicas de la vida diaria, la escala de Lawton para las actividades instrumentales y el *Sickness Impact Profile* para la calidad de vida. La frecuencia del deterioro cognitivo fue del 27% a los 3 meses y del 21% a los 12 meses. El deterioro cognitivo global afecta a más el 20% de los pacientes que sobreviven a la HSA en el primer año, influido por la fiebre, la anemia tratada con transfusiones y la isquemia cerebral tardía, afectando negativamente a la recuperación funcional y a la calidad de vida.

Recientemente se ha publicado un estudio en el que se analizó la calidad de vida a largo plazo (5 años) con el cuestionario SF-36 y la escala GOS en pacientes con HSA aneurismática tratados quirúrgicamente⁹⁹. Se identificó un buen pronóstico (GOS 4-5) en 52% de los pacientes, mientras que el 48% presentó discapacidad severa. El mal pronóstico se asoció de forma significativa a grados 3-5 de Hunt y Hess e

hidrocefalia en el momento de ingreso. En el SF-36 la dimensión más afectada fue a nivel físico, y en menor grado el nivel emocional y la vitalidad.

El grupo de Kim¹⁰⁸ realizó un estudio prospectivo comparando 6 herramientas pronósticas entre 3 y 12 meses tras el tratamiento del aneurisma: escala de Rankin, GOS, Índice de Barthel, National Institutes of Health Stroke Score (NIHSS), SF-36 y el Mini-Mental Status Examination (MMSE). Como hallazgos importantes encontraron que ni el Índice de Barthel ni el NIHSS son útiles para este tipo de población, ya que la mayoría de supervivientes alcanzaron la máxima puntuación a los 3 meses; y que escalas como la de Rankin y la GOS tienen una correlación muy pobre con otras herramientas pronósticas como la MMSE y el SF-36, lo que indica que pacientes con una disfunción cognitiva significativa o un deterioro subjetivo en la calidad de vida, pueden ser asignados al grado más alto de la escala. Probablemente obtuvieron estos resultados porque los pacientes fueron muy seleccionados, sólo incluyeron aneurismas saculares, tanto rotos y no rotos, y excluyeron aquellos con componente intraparenquimatoso en la HSA, lo cual altera la gravedad y evolución de la HSA aneurismática.

Una revisión sistemática publicada en 2010, que incluyó 61 artículos para evaluar el pronóstico cognitivo y funcional en pacientes que sobrevivieron a una HSA aneurismática, encontró una elevada proporción de empeoramiento de los dominios de la memoria (hasta un 60%), de la función ejecutiva (hasta un 70%) y del lenguaje (75%)¹⁰⁷. Esto influye en el funcionamiento del día a día, incluyendo actividades básicas de la vida diaria, actividades instrumentales, la capacidad de volver a trabajar y la calidad de vida. Los déficits cognitivos y funcionales, además, se complican con síntomas como depresión, ansiedad, fatiga y alteraciones del sueño. Los autores concluyen manifestando la importancia de detectar estos déficits que presentan los pacientes tras una HSA para desarrollar estrategias de rehabilitación dirigidas a mejorar estos síntomas tan debilitantes.

A nivel nacional, el grupo de Katati⁹⁷ realizó un estudio con el objetivo de determinar la existencia de diferencias en la calidad de vida en función de la modalidad de tratamiento que recibieran los pacientes con aneurismas cerebrales (cirugía versus embolización), medido con un cuestionario muy utilizado en este ámbito (SF-36). La calidad de vida de los pacientes tratados con cirugía estaba

deteriorada en el 50% y en los pacientes tratados por embolización el 40,5% no mostró ningún deterioro en ninguno de los dominios del SF-36 (funcionamiento físico, limitación por problemas físicos, dolor corporal, funcionamiento o rol social, salud mental, limitación por problemas emocionales, vitalidad y percepción general de la salud). El análisis mostró que el dominio de la función física está menos deteriorado en los pacientes que han sido embolizados que los que han sido intervenidos quirúrgicamente, lo que mide el grado en que la salud limita las actividades físicas tales como el autocuidado, caminar, subir escaleras, inclinarse, coger o llevar pesos y los esfuerzos moderados e intensos. Las limitaciones para este estudio son que es retrospectivo, no aleatorizado y que los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico o endovascular según su adecuación.

El mismo grupo también publicó un artículo en el que, de los pacientes tratados quirúrgicamente, el porcentaje de pacientes sin ninguna afectación neuropsicológica era del 35.7%, mientras que en el grupo de pacientes embolizados este porcentaje ascendía al 43.2%¹⁰⁹. Este estudio tiene las mismas limitaciones que el anterior.

Hasta el momento no existe un método estandarizado de medida de estos déficits en pacientes con HSA, por lo que se han utilizado una gran variedad de test neuropsicológicos por diversos investigadores. Quizás la medida más simple y significativa del efecto de esos déficits sea si el paciente es capaz de volver a realizar su actividad profesional previa⁹. En cuanto a esta cuestión, la literatura publicada hasta ahora estima que de los pacientes que eran trabajadores activos antes de la HSA, hasta un 40% fueron incapaces de recuperar su profesión previa tras la HSA^{98,100,107}.

Aún queda mucho por aprender sobre las causas del deterioro cognitivo y funcional tras la HSA aneurismática y los mejores métodos para evaluar el pronóstico intelectual y la recuperación funcional en estos pacientes.

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Actualmente las escalas de Hunt y Hess, World Federation of Neurological Surgeons y Fisher, son las tres escalas más utilizadas por su especificidad para evaluar la gravedad clínica inicial de la hemorragia subaracnoidea. El uso habitual de la escala de coma de Glasgow, aunque no específica de la HSA, es debido a su fácil aplicación y su reconocimiento universal. Estas escalas son principalmente clínicas, salvo la escala de Fisher que se basa en técnicas de imagen, asociando signos y síntomas que posibilitan la clasificación del paciente por la severidad en la forma de debutar la enfermedad.

Ahora bien, pocos estudios comparan unas y otras escalas clínicas, la mayoría utilizan la que más se ha adoptado en su área de trabajo, y la usan como herramienta en la evolución de la HSA.

Lo mismo sucede con las escalas de calidad de vida, no se han contrastado los resultados de varias escalas analizadas en el mismo momento, sino que la tendencia es a recurrir a una de ellas como marcador pronóstico, aún sabiendo la gran variabilidad que existe entre ellas.

Hasta el momento no se ha estudiado como influye cada una de las escalas de gravedad en fase aguda, en la predicción de la evolución de los pacientes basada en varias escalas de calidad de vida y en distintos tiempos evolutivos.

Justifica el desarrollo del presente trabajo conocer cuál de las escalas de uso habitual predice mejor el pronóstico y mortalidad de la HSA aneurismática, así como determinar aquellos factores, tanto clínicos como analíticos y de imagen, que influyen en la evolución de esta patología a corto, medio y largo plazo.

Es indudable que profundizar en los mecanismos que conllevan un peor pronóstico en la HSA es un camino para el posterior desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas destinadas a mejorar la supervivencia y la morbilidad de esta entidad clínica neurológica.

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPÓTESIS

Las escalas de gravedad en la fase aguda de la Hemorragia Subaracnoidea espontánea de origen aneurismático y las escalas de calidad de vida, son útiles para predecir el pronóstico a corto, medio y largo plazo de los pacientes que presentan dicha patología, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad.

3.2 OBJETIVOS

A. PRINCIPAL

Valorar, en los pacientes afectados de hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática, la correlación de las escalas de gravedad en fase aguda, Hunt y Hess, World Federation of Neurosurgical Surgeons (WFNS), Fisher, escala de Coma de Glasgow y Ogilvy & Carter, con el pronóstico a corto, medio y largo plazo, evaluado mediante las escalas de calidad de vida.

B. SECUNDARIOS

1. Analizar la mortalidad y morbilidad de los pacientes que padecen una HSA aneurismática en función de la edad, estado neurológico, factores de riesgo y complicaciones.
2. Constatar, asimismo, si existe correlación entre marcadores de inflamación, medidos de forma seriada en la fase aguda de las HSA aneurismáticas, con las escalas de gravedad en la fase aguda y el pronóstico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional simple. Se ha analizado una cohorte prospectiva con inclusión de 119 pacientes con HSA ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en un periodo de 44 meses (mayo de 2007 a enero de 2011).

4.2 SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Se incluyeron, de forma consecutiva, pacientes ingresados en la UCI del Hospital Clínico Universitario de Valencia, tras el diagnóstico mediante una técnica de imagen (TC) de Hemorragia Subaracnoidea Aguda, durante el periodo de tiempo comprendido entre Mayo de 2007 y Enero de 2011.

A. Criterios de inclusión:

- ✓ Edad igual o superior a 18 años.
- ✓ Hemorragia Subaracnoidea espontánea de origen aneurismático diagnosticada mediante una prueba de imagen y que requiera su ingreso en la UCI.

B. Criterios de exclusión:

- ✓ Reanimación cardiopulmonar avanzada.
- ✓ Traumatismo craneoencefálico asociado.
- ✓ Procesos tumorales cerebrales.
- ✓ Malformación arteriovenosa cerebral asociada.
- ✓ Aneurismas sin hemorragia subaracnoidea.
- ✓ Mujeres embarazadas.

4.3 CENTRO

El Hospital Clínico Universitario de Valencia está ubicado en el centro de la ciudad de Valencia, junto a la Facultad de Medicina. Es un centro de referencia hospitalario que atiende a una población de 350000 habitantes y cuenta con 623 camas con todas las especialidades médicas.

El Servicio de Cuidados Intensivos es una unidad polivalente médico-quirúrgica de 16 camas, que atiende anualmente a 1000 pacientes críticos. Se nutre tanto de los pacientes del propio hospital, como de hospitales de primer y segundo nivel a los que

ofrece referencia. Es el servicio encargado de dar soporte vital y monitorizar a pacientes con HSA espontánea.

4.4 PROTOCOLO DEL ESTUDIO

Durante el periodo de reclutamiento de los casos, los datos se fueron recogiendo de forma prospectiva por un único observador, el doctorando de esta tesis, mediante un protocolo de recogida de datos sobre un formulario y volcados en una base de datos (Access 2007), ambos diseñados al efecto. Se determinó la existencia de factores de riesgo cardiovascular previos, las características clínicas y analíticas del episodio actual, los tiempos de realización de técnicas diagnósticas y terapéuticas, los hallazgos de la TC craneal y arteriografía cerebral, la situación clínica evolutiva de los enfermos y complicaciones asociadas, y el resultado del tratamiento tanto endovascular como quirúrgico. Se evaluaron además marcadores de inflamación y reactantes de fase aguda. Se recogieron escalas de gravedad en fase aguda, neurológicas y generales, y escalas de calidad de vida y mortalidad intra-UCI, intra-Hospital y a los 6, 12 y 24 meses del episodio.

4.4.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y GENERALES:

- Nº Historia Clínica, sexo, edad y teléfono.
- Procedencia: Urgencias, Planta de hospitalización u otro Hospital.
- Antecedentes personales:
 - Hipertensión arterial (HTA): definida como antecedentes de cifras de presión arterial superiores a 140/80 mmHg o HTA en tratamiento farmacológico.
 - Diabetes mellitus (DM): historia clínica de diabetes mellitus.
 - Dislipemia (DL): antecedentes de cifras de colesterol total superiores a 200 mg/dl y/o triglicéridos mayor a 200 mg/dl, o en tratamiento farmacológico.
 - Tabaquismo: definido como el consumo actual y regular de tabaco e incluyendo ex-fumadores de hasta 3 meses.
 - Consumo de alcohol: definido como un consumo mayor de 60 g diarios.
 - Consumo de drogas: uso continuado o esporádico, pero relacionado temporalmente con el episodio.
 - Fibrilación auricular.

- Tratamiento crónico con antiagregantes o anticoagulantes.
- Antecedentes neurológicos: historia previa de cefalea, accidentes cerebrovasculares previos, tanto isquémicos como hemorrágicos, epilepsia.
- Riñón poliquístico.
- Días de estancia en UCI y en el Hospital.
- Días de ventilación mecánica.
- Tipo de tratamiento: endovascular o quirúrgico.
- Tiempo en horas desde el inicio de la clínica hasta el diagnóstico mediante pruebas de imagen.
- Tiempo en horas desde el inicio de la clínica hasta la instauración de tratamiento definitivo (endovascular o quirúrgico).
- Tiempo en horas desde el inicio de la clínica hasta el ingreso en UCI.
- Intervalo de tiempo en horas en la realización de técnicas de imagen evolutivas.
- Extensión de la HSA en el momento del ingreso hospitalario: limitada estrictamente al espacio subaracnoideo, extendida a ventrículos, a parénquima cerebral o a ambos.
- Mortalidad en UCI, en el Hospital, a los 6, 12 y 24 meses.

4.4.2 VARIABLES DE TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS:

- Realización de angioTC al ingreso.
- TC (inicial y evolutivos según la clínica y existencia de complicaciones relacionadas con el proceso neurológico):
 - Localización de la hemorragia (surcos, cisuras, cisternas, ventrículos y/o parénquima cerebral).
 - Volumen del hematoma (en caso de existir un componente intraparenquimatoso): medido mediante la *Fórmula de Kothari*¹¹⁰, Volumen hematoma = $(A \times B \times C) / 2$, donde A es el mayor diámetro de la lesión medido en el corte de mayor tamaño de la misma, B es el diámetro mayor a 90° del diámetro anterior en el mismo corte, y C es el número de cortes de 1cm en donde se evidencia el hematoma. Cada corte debe compararse con el corte base para tener en cuenta que: la hemorragia mayor del 75% del volumen de corte inicial se cuenta como un corte, el hematoma entre el 25 y el 75% del volumen del corte inicial se cuenta como

medio corte, y la hemorragia menor del 25% con respecto al corte base no se tiene en cuenta. De esta forma se evita la sobreestimación de volumen que conllevaba la fórmula clásica.

- Presencia de hidrocefalia en tercer ventrículo, cuarto o ventrículos laterales.
- Arteriografía cerebral: número de aneurismas hallados, localización, existencia de trombos y de vasoespasmo. Se realizó lo más precoz posible (a ser posible en las primeras 48 horas desde el ingreso) en función del estado clínico del paciente y la disponibilidad del Servicio de Radiología Vascular Intervencionista.
- Resonancia Magnética Nuclear (RNM), angioRMN: según indicación y/o sospecha/confirmación de proceso isquémico asociado.

4.4.3 VARIABLES DE LA EMBOLIZACIÓN (TRATAMIENTO ENDOVASCULAR):

- Número de embolizaciones realizadas en total.
- Fecha, cantidad y longitud total de coils de cada embolización.
- Implantación de stent y/o aplicación de balón mediante técnica de “remodeling”.

4.4.4 VARIABLES CLÍNICAS:

- Signos y síntomas presentes en el inicio, a nivel evolutivo en UCI, en el momento del alta hospitalaria y a los 6, 12 y 24 meses. Éstos incluyen la presencia de cefalea, vómitos, convulsiones, rigidez nuchal, nivel de conciencia, signos de focalidad neurológica, fiebre.
- Datos de monitorización a nivel hemodinámico y neurológico durante su estancia en UCI, incluyendo alteraciones electrocardiográficas, tensión arterial media (TAM), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), presión venosa central (PVC), presión intracraneal (PIC), presión tisular de oxígeno a nivel cerebral (PtiO₂) y presión de perfusión cerebral (PPC).

4.4.5 VARIABLES ANALÍTICAS EVOLUTIVAS:

- Medición de marcadores de inflamación y proteínas reactantes de fase aguda:
 - Leucocitos, Linfocitos, Fibrinógeno, Proteína C reactiva (PCR) y procalcitonina (PCT): Ingreso, primera semana, y los días 14, 21 y alta de UCI.
 - Ferritina, Transferrina, Homocisteína y Haptoglobina: al ingreso y los días 3, 7, 14 y 21 o al alta de UCI.
- Control glucémico:

- Glucemia al ingreso, primera semana, y los días 14, 21, alta de UCI y alta hospitalaria.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c): al ingreso.
- Insulina administrada al ingreso, los días 3, 7, 14, 21 y al alta de UCI.
- Medición de parámetros nutricionales:
 - Albúmina, Prealbúmina, Colesterol total, HDL, LDL, Triglicéridos y Proteínas totales: al ingreso y los días 3, 7, 14 y 21 o al alta de UCI.
- Controles analíticos evolutivos generales: al ingreso y los días 3, 7, 14, 21 y al alta de UCI y hospitalaria.

4.4.6 TRATAMIENTO ADMINISTRADO EVOLUTIVO:

- Sedación, analgesia convencional o con opiáceos, miorelajación, anticomiciales, necesidad de fármacos vasoactivos, tratamiento antihipertensivo, soporte ventilatorio, intervención neuroquirúrgica urgente (drenaje intraventricular o catéter intraparanquimatoso) y tratamiento de la hipertensión intracraneal, al ingreso, primera semana, y los días 14, 21, alta de UCI y alta hospitalaria.

4.4.7 COMPLICACIONES:

- Fase aguda en la UCI o en fase tardía intrahospitalaria:
 - Resangrado: Diagnóstico mediante el aumento del volumen del hematoma con respecto a la TC de ingreso, valorando el momento de aparición y el tratamiento adoptado.
 - Vasoespasmo: diagnóstico mediante Eco-Doppler, angiografía o isquemia de nueva aparición en la TC o RMN.
 - Hidrocefalia: diagnosticada mediante el aumento del tamaño ventricular medido en la TC.
 - Edema: diagnosticado habitualmente mediante TC cerebral. Es una acumulación de líquido en los espacios intra o extracelulares del cerebro como consecuencia de un daño cerebral agudo.
 - Infarto cerebral: diagnosticado mediante TC o RMN.
 - Convulsiones: diagnóstico clínico o mediante electroencefalograma.
 - Infección: diagnóstico microbiológico de muestras biológicas.

- Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA): definido como alteración de la oxigenación con el cociente $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$, hallazgos radiológicos característicos y la exclusión de fallo cardiaco izquierdo.
 - Edema pulmonar: signos clínicos y radiológicos de fallo ventricular izquierdo.
 - Atelectasias: diagnosticado radiológicamente.
- Relacionadas con la arteriografía cerebral: Reacción alérgica, hipotensión arterial, infarto cerebral, hemorragia cerebral, convulsiones, déficit focal transitorio, déficit focal definitivo, nuevo vasoespasmo o empeoramiento, sangrado del punto de punción.
 - Relacionadas con la embolización: Rotura del aneurisma, infarto por manipulación, aumento de vasoespasmo previo, nuevo vasoespasmo, sangrado del punto de punción, emigración del coil, emigración de la espira, tratamiento fallido, déficit motor de duración menor o mayor a 24h postembolización, alteración de pares craneales de duración menor o mayor a 24h postembolización, alteración del nivel de conciencia transitoria, GSC en las primeras 24h postembolización, alteración de conciencia definitiva, GSC posterior a las 24h de la embolización, mortalidad en las primeras 48h tras embolización y a partir de las 48h tras embolización.

4.4.8 ESCALAS DE GRAVEDAD DEL PACIENTE CRÍTICO EN FASE AGUDA:

- Escalas APACHE II al inicio y SOFA al inicio, días 3, 7, 14, 21, y al alta de UCI.

La escala APACHE II es un índice de gravedad, con independencia de la enfermedad, y un sistema de valoración pronóstica de mortalidad. Tiene una excelente capacidad predictiva dentro de las primeras 24 horas. De sus tres versiones, la versión II de 1985, ha sido la que mejor validación ha tenido en el mundo y la que hasta ahora ha dado mejores resultados con respecto a su validez estadística (Tabla 4.4.1).

La escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) es una de las más utilizadas en el mundo a la hora de evaluar la existencia del Síndrome de Disfunción Multiorgánica. Evalúa la morbilidad, tiene una finalidad descriptiva, es simple, fácil de calcular e individualiza el grado de disfunción orgánica de forma cuantitativa obtenida periódicamente, por medio del estudio de seis órganos (Tabla 4.4.2).

PUNTUACIÓN DE ALTERACIONES FISIOLÓGICAS AGUDAS (APS)									
PUNTOS	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0.5°C)	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
Frecuencia cardíaca	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Frecuencia respiratoria	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oxigenación : Si FiO ₂ ≥ 0,5: AaDO ₂ Si FiO ₂ < 0,5: PaO ₂	≥ 500	350–499	200–349		< 200 > 70	61–70		55–60	<55
pH arterial (preferido) ó HCO ₃ plasmático (mEq/l)	≥ 7,7 ≥ 52	7,6–7,59 41–51,9		7,5–7,59 32–40,9	7,33–7,49 22–31,9		7,25–7,32 18–21,9	7,15–7.24 15–17,9	<7,15 <15
Sodio plasmático (mEq/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
Potasio plasmático (mEq/l)	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Creatinina plasmática (mg/dl). Doble puntuación si fallo renal agudo	≥ 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Hematocrito (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leucocitos (1000/mm ³)	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
15 - Glasgow actual									
A. PUNTUACIÓN APS (Suma de las 12 variables individuales)									
B. PUNTUACIÓN POR EDAD (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)									
C. PUNTUACIÓN POR ENFERMEDAD CRÓNICA*									
PUNTUACIÓN APACHE II (Suma de A+B+C)									

Tabla 4.4.1. Escala APACHE II.

*PUNTUACIÓN POR ENFERMEDAD CRÓNICA: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponden 5 puntos en caso de postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos programados.

Definiciones: Debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previa al ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:

- Hígado: Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encefalohepatopatía, o coma.
- Cardiovascular: Clase IV según la New York Heart Association
- Respiratorio: Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, como por ej. incapacidad para subir escaleras o realizar tareas domésticas; o hipoxia crónica probada,

hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.

- Renal: Hemodializados.
- Inmunocomprometidos: que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, o que padezca una enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir como por ej. leucemia, linfoma, SIDA).

Interpretación de la escala:

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

PUNTOS	0	1	2	3	4
Respiratorio (PaO ₂ /FIO ₂)	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 Vent Mecánica	≤ 100 Vent Mecánica
Coagulación (plaquetas x 10 ³ /mm ³)	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Hígado (bilirrubina mg/dl)	< 1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	> 12
Cardiovascular TAM (mmHg) drogas (mcg/kg/min)	Sin hipotensión	TAM < 70	Dobutamina o Dopam < 5	Dopam > 5 Noradr ≤ 0,1 Adren ≤ 0,1	Dopam > 15 Noradr > 0,1 Adren > 0,1
Sist. N Central Escala Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	< 6
Renal Creatinina (mg/dl) Diuresis (ml/día)	< 1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 < 500 ml/d	> 5 < 200 ml/d

Tabla 4.4.2. Escala de SOFA.

4.4.9 VALORACIÓN NEUROLÓGICA MEDIANTE ESCALAS DE GRAVEDAD EN FASE AGUDA Y ESCALAS DE CALIDAD DE VIDA A MEDIO Y LARGO PLAZO:

Las escalas de valoración neurológica son herramientas útiles para intentar cuantificar de forma fiable y precisa la gravedad del accidente vascular cerebral, su progresión y su desenlace.

- a) Las escalas neurológicas en la fase aguda nos permiten detectar empeoramiento o mejoría de los déficits en las funciones neurológicas básicas, por lo que se deben aplicar de forma sistemática al ingreso y en intervalos establecidos.

Existen escalas clínicas y escalas basadas en la evaluación del diagnóstico anatómico y de imagen de la HSA espontánea.

b) Las escalas funcionales tratan de medir lo que los pacientes son capaces de realizar en la vida diaria para compararlo con lo que podían o podrán hacer. Dado que no existe una escala específica para evaluar el resultado funcional (secuelas o mortalidad) en la HSA, se utilizan las diseñadas para valorar la funcionalidad del paciente con enfermedades neurológicas en general y que se clasifican en diferentes grupos en función del objetivo a evaluar.

- Escalas que informan de la evolución global, esto es, se centra en como la lesión ha afectado el funcionamiento de la mayoría de las áreas de la vida. No recogen información sobre dificultades “específicas” que sufren los pacientes, sino que son un indicador general del funcionamiento global de este. Las más utilizadas son la escala de Rankin y la escala pronóstica de Glasgow (GOS).
- Escalas que valoran la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, entendiendo éstas como todas aquellas actividades que necesita desarrollar una persona para desenvolverse en la vida. A este grupo pertenece el Índice de Barthel.

La principal aplicación de estas escalas es el manejo diagnóstico, pronóstico y terapéutico del paciente en la fase aguda, subaguda y crónica. Las limitaciones se centran en que no todas las escalas sirven para valorar los resultados del tratamiento del daño cerebral, ni se emplean en las mismas fases de la enfermedad, ni son igualmente eficaces, existiendo una falta de consenso para adoptar una única escala que logre ser el referente para la valoración del daño cerebral.

4.4.9.1. Escalas de gravedad en fase aguda:

Al inicio del episodio agudo se estratificó la gravedad neurológica mediante las siguientes escalas: Hunt y Hess, WFNS, Fisher y Ogilvy y Carter. Así mismo, la GCS se controló al ingreso, diario en UCI, al alta del hospital y a los 6, 12 y 24 meses.

a) Escala de Hunt y Hess

La escala de Hunt³⁴, publicada en 1968, inicialmente fue descrita como escala de riesgo quirúrgico y como ayuda a los neurocirujanos a decidir sobre el momento

más apropiado tras la HSA para operar al paciente. Se basó en las opiniones de diferentes autores que determinaron que los signos más importantes tras la HSA eran: la intensidad de la reacción inflamatoria, la severidad del daño neurológico, el nivel de conciencia, y la presencia de enfermedad sistémica asociada^{8,34}. En 1974, Hunt y Kosnik propusieron una modificación añadiendo el grado 0 para los aneurismas no rotos y el grado 1a para los casos con un déficit neurológico establecido sin otros síntomas³⁵.

Se estructura mediante la clasificación en cinco grados según el nivel de afectación neurológica (Tabla 1.8.1). Cada grado establece un valor pronóstico y un riesgo quirúrgico, existiendo una correlación específica con el resultado del tratamiento quirúrgico³⁴. Por tanto, la cirugía de un aneurisma puede estar indicada en pacientes con buena situación clínica, con grados 1-3 de Hunt y Hess; en los casos de mal estado general, grados 4-5, se suele diferir la cirugía. También presenta una buena correlación con la presión intracraneal, ya que pacientes con grado 1 y 2 de Hunt y Hess suelen presentar una PIC normal, mientras que los grados 4 y 5 muestran hipertensión intracraneal²⁹.

Esta escala sigue siendo un referente y actualmente es la más utilizada por la fuerza que ha tenido su implantación y difusión, resultando de gran interés su utilización para determinar la gravedad y el nivel óptimo de asistencia tras la recepción hospitalaria. Las críticas más consistentes se han centrado en que las definiciones de cada uno de los niveles son muy abiertas.

b) Escala de WFNS (World Federation of Neurological Surgeons)

Se realizó por el Comité Ejecutivo de la Federación Mundial de Neurocirujanos en 1987 tras seis años de preparación, en un intento de búsqueda de una escala simple, fiable y clínicamente válida³⁶. Analizaron los datos de los pacientes del *International Cooperative Aneurysm Study* y llegaron a la conclusión de que los factores que más influían en el pronóstico eran el nivel de conciencia al ingreso (predicción de mortalidad y discapacidad), y la presencia o ausencia de hemiparesia y/o afasia (importante sólo para la discapacidad de los supervivientes), restando importancia a la cefalea y rigidez nuchal. Por ello se fundamenta en la escala de Glasgow y en un conjunto de síntomas entre los que destacan la cefalea, la rigidez de nuca y los

déficits mayores neurológicos tras la HSA (Tabla 1.8.2). La escala WFNS aporta algunas ventajas sobre la escala de Hunt y Hess como son la mayor simplicidad y reproductividad interobservador. Una limitación de esta escala es que el método por el cual se establecieron los puntos de corte de la GCS no están definidos.

Esta escala permite estimar el pronóstico de los pacientes, estandarizar la evaluación del tratamiento con técnicas diferentes o nuevas para su aplicación por distintos grupos, y planificar los recursos necesarios y cambios en el manejo clínico.

c) Escala de Fisher

Desarrollada por Fisher, Kistler y Davis³⁷ en 1980, valoran la localización y la magnitud de la HSA en la TC, en base a las alteraciones vistas en las tomografías de una serie de cuarenta y siete casos verificados de aneurismas saculares rotos, y la relación con el angioespasmo cerebral (Tabla 1.8.3). El grupo de Fisher encontró una alta correlación entre el desarrollo de vasoespasmo y la presencia de coágulos subaracnoideos mayores de 5x3mm de diámetro en cisternas y cisuras en el plano horizontal (cisura de Silvio, cisterna silviana y cisterna interpeduncular) o coágulos mayores de 1mm de grosor en el plano vertical (cisura interhemisférica, cisterna insular, cisterna ambiens).

Esta escala está estructurada en cuatro grados. Se pone de manifiesto que aquellos casos en que la cantidad de sangre no es apreciable o es tan difusa que no es capaz de formar coágulos de más de un milímetro de espesor (grado 1 y 2 respectivamente), no desarrollan vasoespasmo. En los casos en el que el acúmulo de sangre es mayor (grado 3) también es máximo el riesgo de vasoespasmo, y por tanto el deterioro neurológico de tipo isquémico. La sangre localizada en los ventrículos o intraparenquimatosa (grado 4), incrementa significativamente el riesgo de hipertensión intracraneal, no así el de espasmo de los vasos cerebrales.

La escala de Fisher tiene varias limitaciones: se desarrolló cuando la tecnología de imagen tenía una décima parte de la resolución actual, las medidas utilizadas se realizaban en imágenes impresas de la TC y no tenían relación con el grosor real del coágulo, además, el coágulo subaracnoideo menor de 1mm de grosor real es muy poco frecuente, al igual que el hallazgo de ausencia de sangre en el TAC de ingreso, por lo que los grados 1 y 2 son poco frecuentes realmente. La escala es subjetiva, pero la

fiabilidad interobservador ha sido publicada como alta, en una serie reportada con un índice Kappa de 0.90³³. Finalmente, factores adicionales como la densidad del coágulo y su aclaramiento, que pueden ser igualmente importantes, no están considerados en la escala de Fisher.

d) Ogilvy Y Carter

Ogilvy y Carter³³ en 1998 estudiaron un sistema de grados que asignan puntos a los altos grados de gravedad: grados 4 y 5 de HH y grados 3 y 4 de la escala Fisher (Tabla 1.8.5); a los aneurismas que miden más de diez milímetros; a pacientes con más de 50 años; aquellos que tienen aneurismas gigantes (mayores de 25 mm) y que se originan en la circulación posterior. Estos datos se correlacionaron con la evolución mediante la GOS a largo plazo (media de 3.2 años tras la cirugía).

Se incluyeron aneurismas no rotos, lo cual altera el pronóstico dado que hay factores influyentes diferentes entre los pacientes con HSA y sin ella. La escala se basó en una revisión retrospectiva y sólo se incluyeron pacientes intervenidos quirúrgicamente.

e) Escala de coma de Glasgow

La escala de coma de Glasgow (GCS) es la más utilizada en la actualidad para la valoración de la inmersión en el coma. Desarrollada por Tesdale y Jennett⁴⁰ y publicada en 1974, en un principio fue diseñada para evaluar a los pacientes con traumatismos craneoencefálicos graves, y desarrollada como un sistema de evaluación del grado de coma y como predictor del resultado final, aunque en la actualidad se utiliza, además, como indicador de tratamiento y para categorizar la gravedad del cuadro neurológico. A pesar de las críticas recibidas y del intento de introducir escalas alternativas, el GCS continúa siendo la escala más utilizada en todo el mundo para valorar el nivel de conciencia.

Engloba tres componentes esenciales del examen neurológico: actividad motora (entre 1 y 6 puntos), respuesta verbal (entre 1 y 5 puntos) y apertura ocular (entre 1 y 4 puntos) (Tabla 1.8.6). Cada uno de estos ítems tiene diferente peso específico, como se desprende de la diferencia de puntos asignados a cada uno de ellos, a la vez que reflejan los diferentes niveles encefálicos. La puntuación total, resultado de la suma de todas las variables de la escala, oscila entre los 15 puntos del

paciente consciente y neurológicamente íntegro y los 3 puntos de aquellos pacientes que se encuentran en coma profundo. Puede aplicarse en repetidas exploraciones para realizar un seguimiento de estado neurológico.

Las características individuales así como la situación particular de cada paciente pueden originar limitaciones a la hora de valorar determinados componentes de la escala, tomándose en este caso las siguientes soluciones:

- Si el paciente se encuentra intubado en el momento de la exploración, la respuesta verbal se puntuará con la mínima valoración (un punto).

- Si presenta hemiplejia, se tomará la mejor respuesta motora del lado no pléjico.

4.4.9.2. Escalas de calidad de vida a medio y largo plazo

Tras el alta hospitalaria del paciente, se estableció contacto telefónico a los 6, a los 12 y a los 24 meses para evaluar la capacidad de recuperación funcional según la escala modificada de Rankin, la escala pronóstica de Glasgow y el índice de Barthel.

A su vez, a los pacientes o sus familiares próximos se les realizó una pregunta con respuesta simple “si/no” para esclarecer la recuperación total de la actividad habitual previa al episodio de HSA según su propia valoración: “¿Ha reanudado su puesto de trabajo?” En caso de ser jubilado o no trabajar previamente: “¿Ha recuperado su actividad habitual previa?”.

a) Escala de modificada de Rankin

Mide la independencia del sujeto más que la capacidad de realizar determinadas tareas¹⁰³. Se evalúa el estado mental y las adaptaciones físicas de los déficits neurológicos. La escala consiste en 7 grados, del 0 a 6, donde 0 corresponde a ausencia de síntomas y 6 corresponde al fallecimiento del paciente (Tabla 1.10.1). Las tasas de dependencia persistente valoradas por la escala modificada de Rankin tras una HSA aneurismática varían entre un 8% y un 20%¹⁹. Una diferencia al comparar esta escala con el Índice de Barthel es que éste último evalúa el progreso del paciente frente a la enfermedad mientras que la escala de Rankin evalúa el progreso de la propia enfermedad¹⁰⁶.

b) Escala pronóstica de Glasgow (*Glasgow Outcome Scale: GOS*)

Desarrollada por Jennet y colaboradores¹⁰⁴ en 1975, esta escala surgió ante la necesidad de un indicador del “estado de salud”. Ha sido utilizada ampliamente tanto en clínica como en investigación como instrumento de comparación del pronóstico funcional entre grupos diferentes de pacientes con daño cerebral e incluso, como predictor de funcionalidad (Tabla 1.10.2). Esta escala es hoy día un evaluador general de todas aquellas lesiones cerebrales que se originan de forma espontánea o traumática.

El inconveniente principal de esta escala es el mayor énfasis que hace sobre los aspectos físicos frente a los déficits neuropsicológicos, y ello a pesar de las recomendaciones de los autores de la misma, que señalaban la mayor importancia de los cambios mentales sobre las limitaciones físicas a la hora de determinar la discapacidad después del daño cerebral. Otro inconveniente es la amplitud de las categorías que establece, que la hacen insensible a los cambios funcionales más sutiles experimentados por los pacientes durante el tratamiento, si bien se compensa en parte por su facilidad de aplicación.

Por este motivo ha habido múltiples intentos de modificar esta escala, pero no se ha conseguido establecer una herramienta de tan alta utilización como continúa siendo el GOS. Apareció una versión ampliada llamada GOS extendido (GOS-E), que establece una escala de 8 puntos divididos en un sumatorio de características funcionales, de comportamientos, cognitivas y de parámetros físicos.

Ambas escalas, GOS y GOS-E, reflejan discapacidades y limitaciones en los pacientes pero no del tipo de daño, es decir, se centran como la lesión afecta al funcionamiento en la mayoría de las áreas de la vida más que en los déficits y síntomas en concreto causados por la lesión, pero son útiles para comparar la evolución de diferentes grupos de una forma práctica.

c) Índice de Barthel

El Índice de Barthel (IB) es un valor, que mide el nivel de independencia en las actividades básicas de la vida diaria, es decir, valora la actividad física que puede desarrollar un paciente ante acontecimientos de la vida diaria, obteniéndose una estimación cuantitativa del grado de dependencia del sujeto.

Fue desarrollado por Mahoney y Barthel¹⁰⁵ en 1965, y hoy día es el índice de valoración funcional más sencillo, estudiado y difundido a nivel internacional. Es una medida fácil de aplicar, con alto grado de fiabilidad y validez, capaz de detectar cambios, fácil de interpretar y cuya aplicación no causa molestias.

Se basa en asignar diferentes puntuaciones y ponderaciones según la capacidad del sujeto examinado para llevar a cabo diferentes actividades (alimentación, desplazamiento, continencia, aseo personal) (Tabla 1.10.3). Los valores que se asignan a cada actividad dependen del tiempo empleado en su realización y de la necesidad de ayuda para llevarla a cabo. Las actividades se valoran de forma diferente, pudiéndose asignar 0, 5, 10 ó 15 puntos, y el rango global puede variar entre 0 (completamente dependiente) y 100 puntos (completamente independiente). El IB aporta información tanto a partir de la puntuación global como de cada una de las puntuaciones parciales para cada actividad. Esto ayuda a conocer mejor cuáles son las deficiencias específicas de la persona y facilita la valoración de su evolución temporal, aunque su capacidad para detectar cambios en situaciones extremas es limitada.

La evidencia empírica ha probado que el Índice de Barthel es capaz de detectar un progreso o deterioro en ciertos niveles del estado funcional, aunque su capacidad para detectar cambios en situaciones extremas es limitada. Con más de 60 puntos, casi todas las personas son independientes para las actividades básicas de la vida diaria, y una puntuación inicial de más de 60 se relaciona con una menor duración de la estancia hospitalaria y una mayor probabilidad de reintegrarse a vivir en la sociedad tras el alta. Con < 20 puntos existe una dependencia total. De 20-35 puntos, dependencia severa. De 40-55 puntos, dependencia moderada. Con \geq 60 puntos, dependencia leve. Con 100 puntos es totalmente independiente para realizar actividades de la vida diaria. Un valor de 60 en el Índice de Barthel es un punto de inflexión por encima del cual existe una alta probabilidad de continuar viviendo integrado en la sociedad. Por debajo de 40 existe una importante dependencia y, así mismo, índices muy bajos menores de 20 se correlacionan con un aumento de la mortalidad.

Este índice no contempla los aspectos neuropsicológicos que pueden determinar la funcionalidad de un paciente de cara a su independencia, quedando fuera de la valoración aspectos cognitivos, emocionales y sociales que, como algunos

autores señalan, son más determinantes que los físicos en lo que a la generación de discapacidad tras el daño cerebral se refiere.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis estadísticos se realizaron en función de la naturaleza estadística de las variables utilizando las pruebas estadísticas habituales y específicas en función de las hipótesis a resolver.

En primer lugar se llevó a cabo un análisis exploratorio de todas las variables incluidas en el presente estudio, resumiendo sus valores mediante las correspondientes tablas de frecuencias para las variables categóricas y los principales estadísticos de resumen para las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresan como valor absoluto (porcentaje). Como medidas de localización de las variables cuantitativas se han utilizado tanto medias como medianas (equivalente robusto de la media cuyo valor está protegido del posible efecto de los valores extremos), mientras que como medidas de dispersión se han empleado tanto desviaciones típicas como rangos. También se han utilizado gráficas para resumir las principales variables de interés, seleccionado aquellas más adecuadas según la naturaleza de las variables objeto de estudio.

La comparación de variables cuando sólo existen dos grupos de estudio, se realizó mediante la prueba estadística de la *t de Student* de comparación de medias (apareada en el caso del estudio intra-paciente o independiente en el caso del estudio inter-paciente) o su correspondiente no paramétrica (*U de Mann-Whitney, Wilcoxon*).

Se realizó una valoración estadística de la comparabilidad de más de 2 grupos de estudio por medio de análisis de la varianza (ANOVA) de una vía con la correspondiente prueba de comparación múltiple de medias “post-hoc” (Bonferroni). Asimismo, cuando las variables en estudio no se ajustaban a una distribución normal o se violaban los supuestos del análisis paramétrico, se utilizó el test de *Kruskall-Wallis* para comparaciones entre más de 2 grupos. En el caso de considerar diferentes mediciones en el tiempo por paciente se consideró un modelo lineal de medidas repetidas (GLM).

Para estudiar si los datos de naturaleza cuantitativa siguen la distribución normal se ha utilizado la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*, así como la prueba de *Shapiro-Wilk* cuando el número de casos es inferior a 30.

Las variables de tipo porcentaje por grupo de tratamiento se contrastaron mediante la prueba estadística binomial de comparación de 2 proporciones para cada una de las respuestas obtenidas cuando hubo más de 2 respuestas y cuando hubo 2 respuestas con la prueba de *chi cuadrado* o mediante la prueba de *Fisher*.

El análisis de asociación de variables categóricas según grupos ordinales de las escalas se realizó mediante el coeficiente de correlación de *Spearman*, coeficiente *Gamma*, *d de Somers*, *Tau-b de Kendall* y *Tau-c de Kendall*.

Para el análisis de la mortalidad se han ajustado modelos de regresión logística, que modelizan la probabilidad de sufrir el evento (fallecer) en función de los posibles factores pronósticos de interés. Para cada uno de los modelos considerados se han estimado los cocientes de ventajas (odds ratio, OR) correspondientes a los diferentes factores de interés, añadiendo además el intervalo de confianza al 95% para dichas estimaciones y el *p*-valor asociado al contraste sobre si el efecto del factor es o no significativo.

La comparación de la progresividad entre los distintos grados de cada escala se ha realizado mediante la prueba estadística *chi cuadrado* con tendencia lineal para los sucesivos pasos de cada una de las escalas. Se ha utilizado la curva ROC para valorar el punto de corte de la puntuación de la GCS, punto a partir del cual se produce aumento significativo de mala evolución.

Se validaron las diferentes pruebas diagnósticas y variables pronósticas mediante la estimación del área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para valorar la discriminación. Esta área posee un valor comprendido entre 0,5 y 1, donde 1 representa un valor diagnóstico perfecto y 0,5 es una prueba sin capacidad discriminatoria diagnóstica. Siempre se elige la prueba diagnóstica que presente un mayor área bajo la curva. Se han establecido los siguientes intervalos para los valores de AUC: De 0.5-0.6: Test malo. De 0.6-0.75: Test regular. De 0.75-0.9: Test bueno. De 0.9-0.97: Test muy bueno. De 0.97-1: Test excelente. Para la valoración del punto de corte óptimo de utilización de las variables pronósticas, realizamos el cálculo de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo y

cociente de probabilidad en cada uno de los momentos (ingreso y 72 horas). La sensibilidad indica la proporción de pacientes en el estudio que sobreviven, predecirá la supervivencia. La detección de todos los casos significaría un 100% de sensibilidad. La especificidad, capacidad del método para pronosticar aquellos casos que morirán, es la predicción de mortalidad. En ocasiones, las herramientas de alta sensibilidad pero de baja especificidad, que afecta en realidad a todo el instrumento de medida, lo convierten en poco útil.

El nivel de significación estadística establecido es $p < 0,05$. En la significación de los análisis se ha considerado la notación para el p -valor: "NS": No Significativo ($p \geq 0.05$).

Para realizar los diferentes análisis estadísticos presentados en este estudio se ha utilizado el paquete informático SPSS® 17.0 para Windows® (IBM® Corporation, Nueva York, Estados Unidos).

4.7 ASPECTOS MÉDICO-LEGALES

Este estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Edimburgo, Octubre de 2000) y siguiendo las recomendaciones de la Buena Práctica Clínica de la CEE (documento 111/3976/88, Julio de 1990) y la normativa española vigente (Ley del Medicamento - 25/90, Real Decreto 711/2002, Circular 15/2001 de la AEM).

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les solicitó su consentimiento escrito para que sus datos fueran incluidos en este estudio. Los datos obtenidos se incorporaron a un fichero de datos de carácter personal y fueron tratados de forma confidencial conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales 15/1999, teniendo acceso a ellos solo las personas autorizadas, pudiendo ser utilizados para posteriores investigaciones, siempre con la garantía del principio de confidencialidad y cumpliendo la legislación de nuestro país en materia de protección de datos.

Los investigadores implicados, personal médico y de enfermería, velaron por la seguridad del paciente durante el desarrollo del estudio.

5. RESULTADOS

1. DATOS DESCRIPTIVOS

Se incluyeron 119 pacientes diagnosticados de hemorragia subaracnoidea aguda espontánea aneurismática. El 43.7% procedió de Urgencias, el 1.7% de planta de hospitalización y el 54.6% fue trasladado de otro Hospital a la UCI del Hospital Clínico de Valencia por ser centro de referencia para esta patología.

La edad de aparición osciló en un rango de 27 a 82 años (Figura 5.1.1). La moda fue de 51 años y la mediana de 54 años, siendo hombres el 42% (50 pacientes).

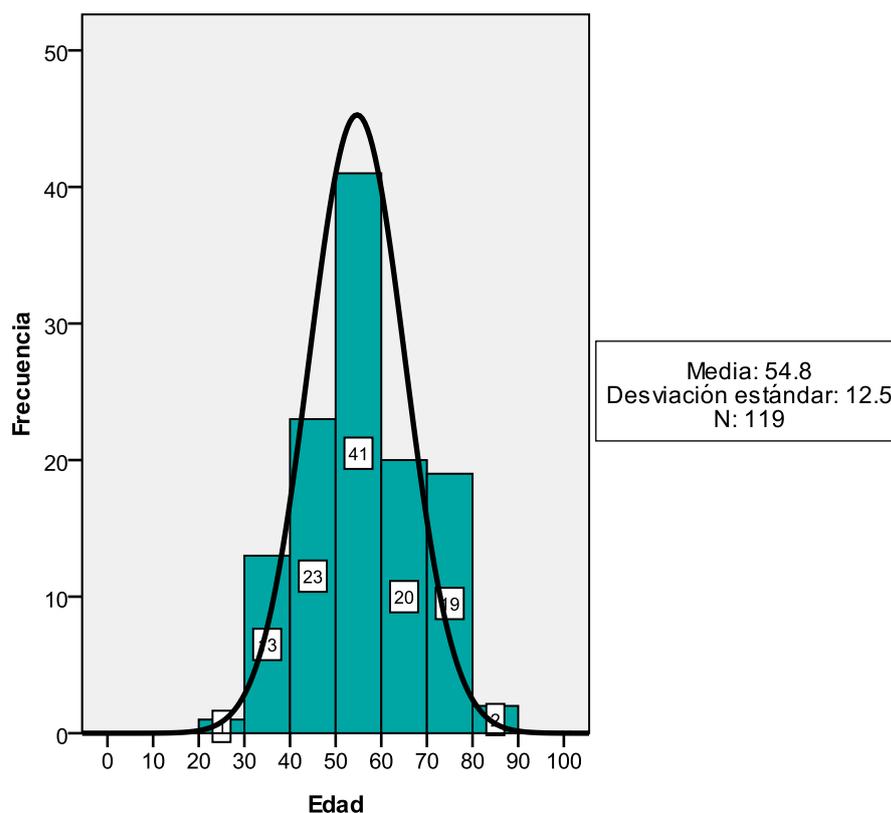


Figura 5.1.1. Distribución por edad de la hemorragia subaracnoidea aguda aneurismática. Obsérvese que sigue una distribución normal.

5.1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

A destacar que el 40.3% de los pacientes tenía hipertensión arterial y un 38.7% eran fumadores. Únicamente un 5.9% eran diabéticos, ninguno tomaba anticoagulantes orales y un 3.4% tomaba antiagregantes.

Hubo una mediana de 6 días de estancia en UCI (1-38) y de 19 días de estancia hospitalaria (1-155). Del total de los 119 pacientes, 47 (40%) precisaron ventilación mecánica con una media de 8.9 días (6.4) y una mediana de 9 días (1-26).

En la Tabla 5.1.1 y 5.1.2 se describen las características generales de los 119 pacientes incluidos en el estudio según sexo.

		Hombre		Mujer		Total	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Antecedentes personales	Tabaquismo	25	50.0	21	30.4	46	38.7
	HTA	21	42.0	27	39.1	48	40.3
	Diabetes mellitus	1	2.0	6	8.7	7	5.9
	Dislipemia	13	26.0	17	24.6	30	25.2
	Cefaleas	6	12.0	17	24.6	23	19.3
	Antiagregación	2	4.0	2	2.9	4	3.4
	Uso de drogas	6	12.0	1	1.4	7	5.9
Diagnóstico invasivo y tratamiento	Arteriografía	48	96.0	62	89.9	110	92.4
	Cirugía	6	12.0	4	5.8	10	8.4
	Endovascular	37	74.0	56	81.2	93	78.2
Grupo diagnóstico	HSA	26	53.1	32	46.4	58	49.2
	HSA y HIV	15	30.6	24	34.8	39	33.1
	HSA y HIP	3	6.1	5	7.2	8	6.8
	HSA, HIV y HIP	5	10.2	8	11.6	13	11.0

Tabla 5.1.1. Características generales total y por sexo.

HTA: hipertensión arterial; HSA: hemorragia subaracnoidea; HIV: hemorragia intraventricular; HIP: hemorragia intraparenquimatosa.

	Mediana (extremos)
Días de estancia en UCI	6 (1-38)
Días de estancia en el Hospital	19 (1-155)
Días de ventilación mecánica	0 (0-26)

Tabla 5.1.2. Días de estancia en UCI, en el Hospital y de ventilación mecánica.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

5.1.2 HALLAZGOS EN LA ARTERIOGRAFÍA Y TRATAMIENTO POSTERIOR

Del total de pacientes, en 110 (92.4%) se realizó arteriografía, recibiendo tratamiento endovascular 93 (78.2%) y tratamiento quirúrgico 10 (8.4%) (Tabla 5.1.1).

En 16 pacientes (13.4%) no se encontró ningún aneurisma en la primera arteriografía como causa del sangrado, de los cuales sólo en 2 (el 12.5% de las arteriografías iniciales negativas) se evidenció en la arteriografía de control un aneurisma que no se había detectado en la primera. Se detectó pues, como causa aneurismática del sangrado, el 80.6% de todos los pacientes (87% de los que se realizó arteriografía). De los 16 pacientes con primera arteriografía negativa para la detección de aneurismas, 10 siguieron un control posterior con una segunda arteriografía y 6 se controlaron mediante angioRMN.

En el 64.7% de los pacientes se encontró un aneurisma en la angiografía, dos aneurismas en el 14,3% y 3 aneurismas en el 1.7%. De los aneurismas responsables del sangrado, las localizaciones más frecuentes fueron en la arteria comunicante anterior (40%) y en la arteria comunicante posterior (28.4%); siendo el lado derecho más predominante como causa del sangrado que el izquierdo.

En la Figura 5.1.2 se representa la distribución de la localización del aneurisma responsable.

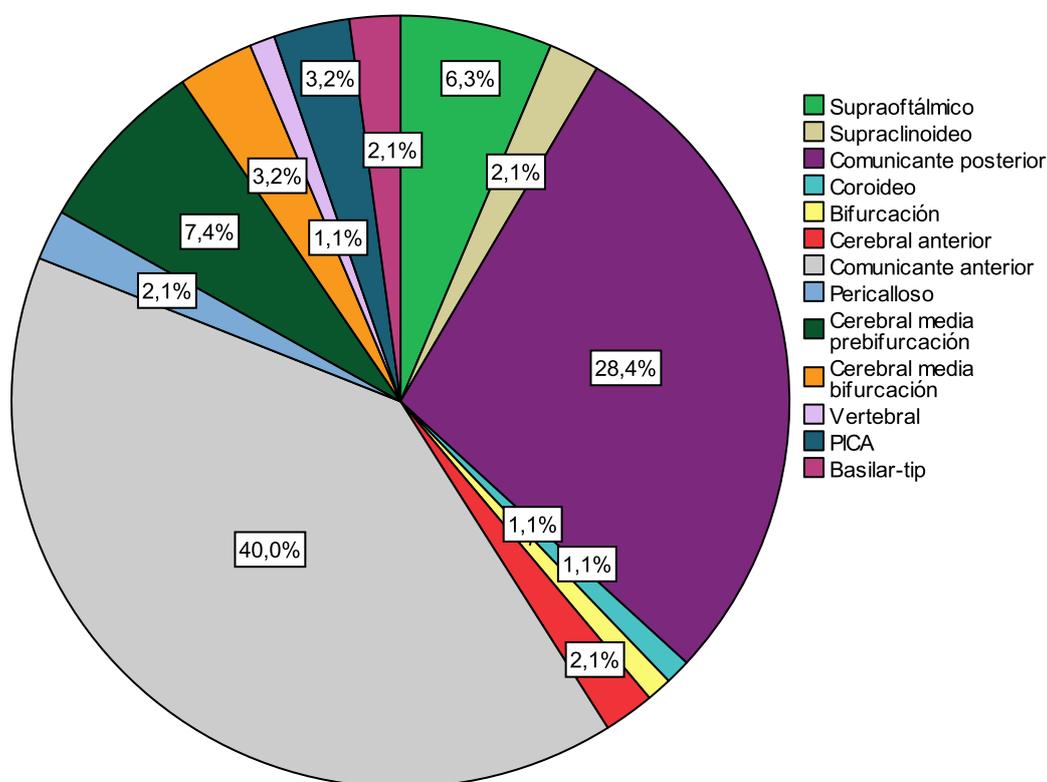


Figura 5.1.2. Localización de los aneurismas en las diferentes arterias cerebrales.

PICA: arteria cerebelosa posteroinferior

El total de vasoespasma angiográfico fue de 11 casos, lo que supone el 9.2%. Para el tratamiento endovascular de los aneurismas, la mediana del número de *coils* utilizados fue de 3 (0-17), con una media de longitud total de *coils* de 35.66cm (42.75) y una mediana de 19.5cm (0-218). Un 13.5% de las embolizaciones requirieron de la instauración de un stent intraarterial para el sellado aneurismático, y un 24.2% de la angioplastia transluminal con balón.

5.1.3 LATENCIAS

La latencia se define como tiempo transcurrido entre el inicio de un suceso o marcador del proceso, por ejemplo el síntoma inicial, hasta la realización de un procedimiento, por ejemplo hasta el diagnóstico de certeza mediante la realización de una Tomografía Computarizada (TC) en el hospital que atiende por primera vez al paciente.

En la Tabla 5.1.3 se describen las latencias entre el inicio de la clínica, llegada al hospital, ingreso en UCI y/o la realización de técnicas diagnósticas y/o terapéuticas.

	Mediana (extremos)
Latencia (horas) inicio clínica-llegada al Hospital	2 (1-240)
Latencia (horas) inicio clínica-ingreso en UCI	7 (2-360)
Latencia (horas) llegada hospital-TC	2 (0-92)
Latencia (horas) llegada hospital-ingreso en UCI	5 (1-144)
Latencia (horas) llegada hospital-angiografía	60 (2-386)
Latencia (horas) inicio clínica-cirugía	141 (3-3,844)
Latencia (horas) inicio clínica-embolización	82 (7-1,416)
Latencia (horas) primera TC-segunda TC	114 (3-936)
Latencia (horas) segunda TC-tercera TC	134 (12-504)
Latencia (días) primera angiografía-segunda angiografía	426 (6-1,768)
Latencia (días) primera embolización-segunda embolización	14 (0-464)
Latencia (días) segunda embolización-tercera embolización	535 (0-814)

Tabla 5.1.3. Latencias.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; TC: tomografía computarizada.

La arteriografía se realizó dentro de los tres primeros días de ingreso hospitalario y el tratamiento endovascular dentro de los cuatro primeros días desde el inicio de la clínica. La arteriografía de control se realizó en una mediana de 14 meses.

5.1.4 DATOS CLÍNICOS PRESENTES EN EL MOMENTO DEL INGRESO HOSPITALARIO

El síntoma predominante fue la cefalea, presente en 109 de los pacientes (91.6%). La focalidad neurológica más frecuente fue la parálisis del VII par craneal, presente en 16 pacientes (13.4%). En la Figura 5.1.3 se describe la frecuencia de los síntomas presentes en el momento del ingreso hospitalario.

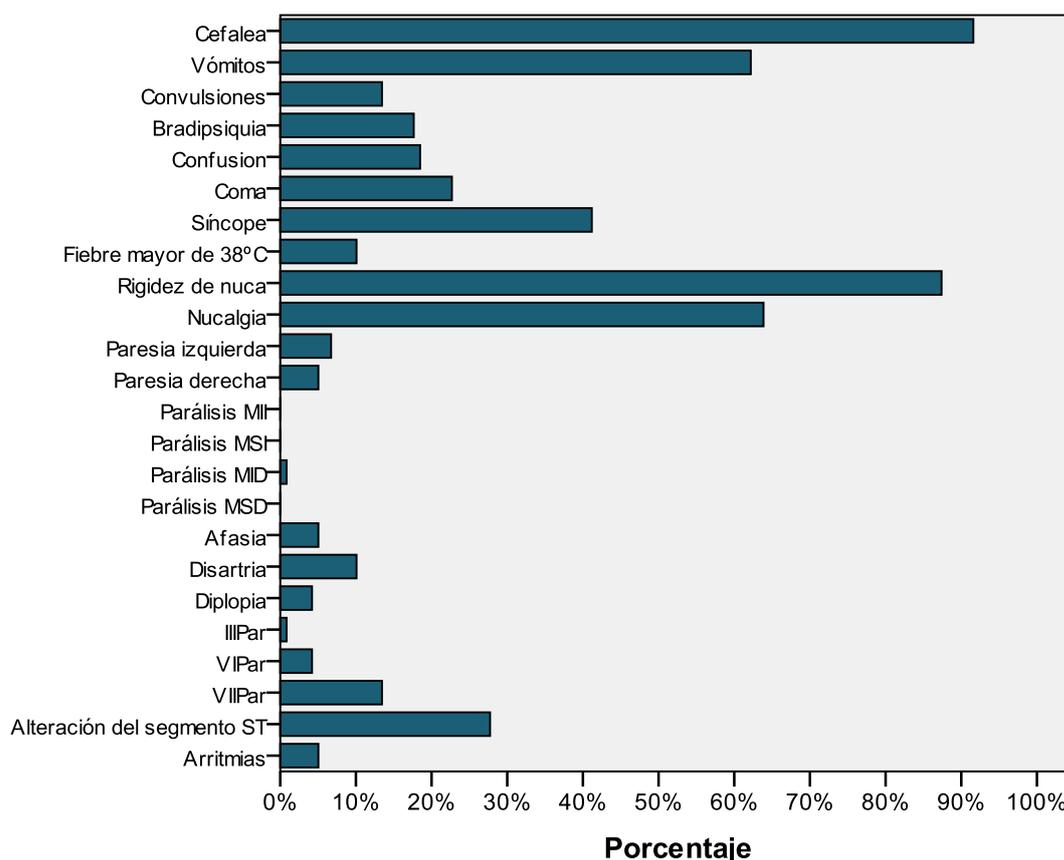


Figura 5.1.3. Síntomas presentes en el momento de ingreso hospitalario.

MII: miembro inferior izquierdo; MSI: miembro superior izquierdo; MID: miembro inferior derecho; MSD: miembro superior derecho; III Par: tercer par craneal; VI Par: sexto par craneal; VII Par: séptimo par craneal.

5.1.5 ESCALAS DE GRAVEDAD EN FASE AGUDA

En la Tabla 5.1.4 se describen la media y la mediana de las escalas de gravedad en fase aguda. Al ingreso se constató una media de 12 (4.3) en la escala de coma de Glasgow, una mediana de 2 (1-5) en la escala de Hunt y Hess y también de 2 (0-5) en la escala de WFNS. Así mismo, una mediana de 3 (1-4) en la escala de Fisher y de 2 (0-4) en la escala de Ogilvy y Carter. En cuanto a las escalas de gravedad del paciente crítico, la media del APACHE II fue de 9.4 (6.5) y la mediana de la escala SOFA de 2 (0-12).

		Mediana (extremos)	Media (DE)
Escalas de HSA	Glasgow	14 (3-15)	12.0 (4.3)
	Hunt y Hess	2 (1-5)	2.6 (1.2)
	Fisher	3 (1-4)	2.9 (0.8)
	WFNS	2 (0-5)	2.4 (1.6)
	Ogilvy y Carter	2 (0-4)	1.7 (1.1)
Escalas del paciente crítico	APACHE II	8 (0-25)	9.4 (6.5)
	SOFA	2 (0-12)	2.9 (3.2)

Tabla 5.1.4. Escalas de gravedad en fase aguda.

WFNS: World Federation of Neurological Surgeons; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

5.1.5.1 Escala de coma de Glasgow

A su llegada al área de urgencias, el mayor porcentaje de enfermos (78 pacientes, 65.5%), presentó un buen nivel de conciencia o ligera somnolencia (15 y 14 puntos). De los pacientes que llegaron con obnubilación (13 a 9 puntos) o coma (8 a 3 puntos), el 8,3% tenía una puntuación de GCS (*Glasgow coma scale*) entre 8 y 6 puntos, el 5,1% entre 5 o 4 y falta de respuesta (GCS de 3 puntos) el 10% (Figura 5.1.4).

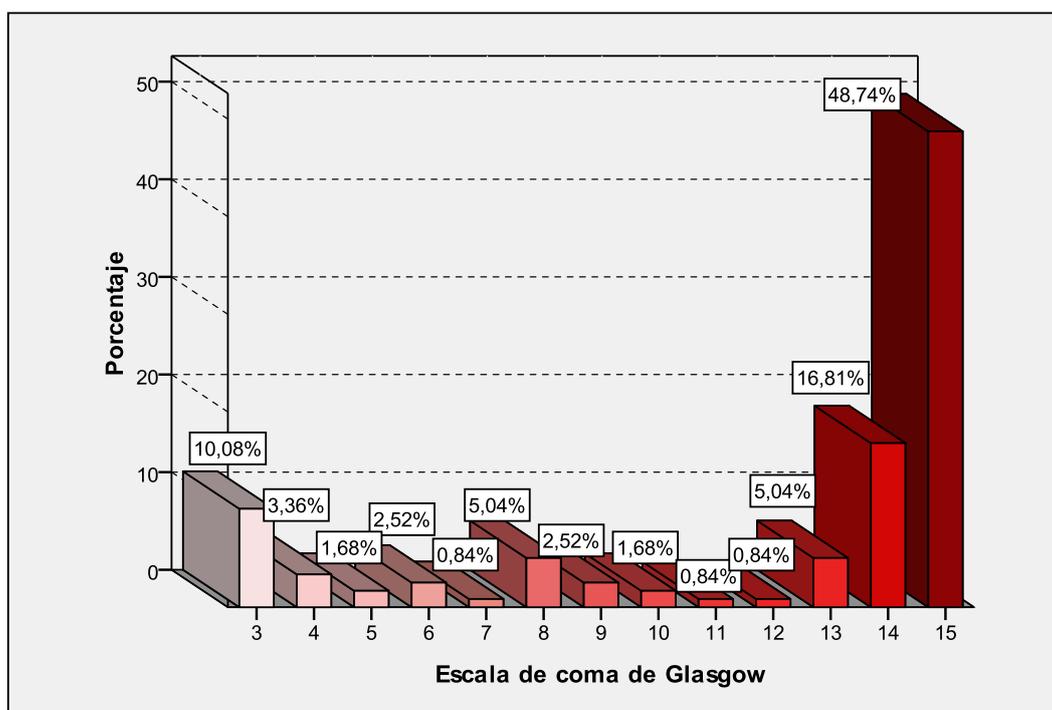


Figura 5.1.4. Distribución, según la escala de coma de Glasgow, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital.

Si agrupamos la escala de coma de Glasgow en tres niveles de gravedad, con el objetivo de estratificar el grado neurológico, queda de la siguiente manera (Figura 5.1.5):

- Grupo 1: Pacientes sin alteración de conciencia, permanecen alerta o con ligera tendencia al sueño. GCS 14-15 puntos.
- Grupo 2: Pacientes con alteración de la conciencia, permanecen obnubilados. GCS 9-13 puntos.
- Grupo 3: Pacientes en coma. GCS 3-8 puntos.

La distribución decrece en el grupo de 9 a 13 puntos, produciéndose un incremento de pacientes en coma profundo.

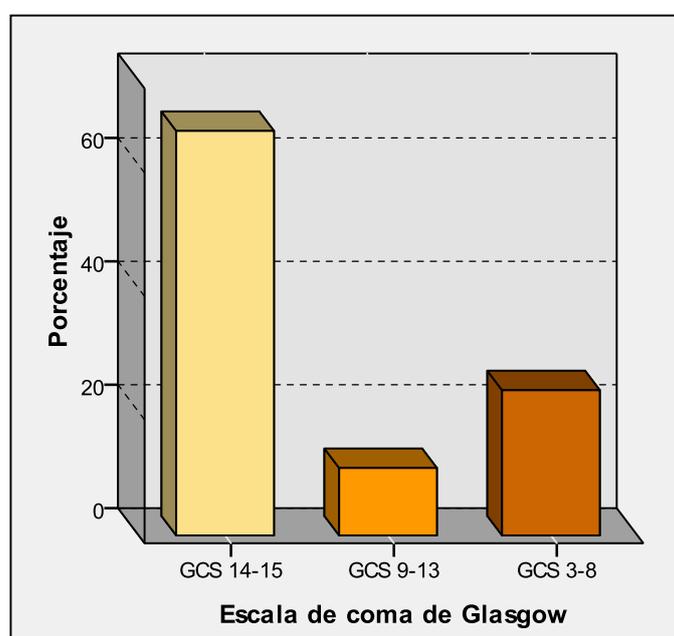


Figura 5.1.5. Distribución, según la escala de coma de Glasgow agrupada en 3 niveles, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital.

5.1.5.2 Escala de Hunt y Hess

La distribución de la gravedad, según la escala de Hunt y Hess, en la población estudiada a su ingreso en el hospital se expone en la Figura 5.1.6. Destaca el predominio del grado 2 que alcanza el 46.2% de la muestra.

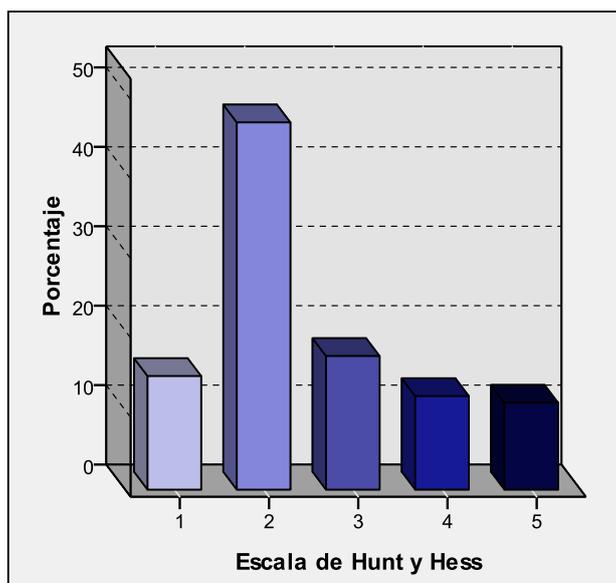


Figura 5.1.6. Distribución, según la escala de Hunt y Hess, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital.

5.1.5.3 Escala de World Federation of Neurological Surgeons

La distribución de la gravedad de la población estudiada a su ingreso en el hospital, según la escala de WFNS, se muestra en la Figura 5.1.7. En un paciente no se identificó sangrado en la TC (grado 0). El 45.4%, 54 pacientes de la muestra, estaban incluidos en el grado 1.

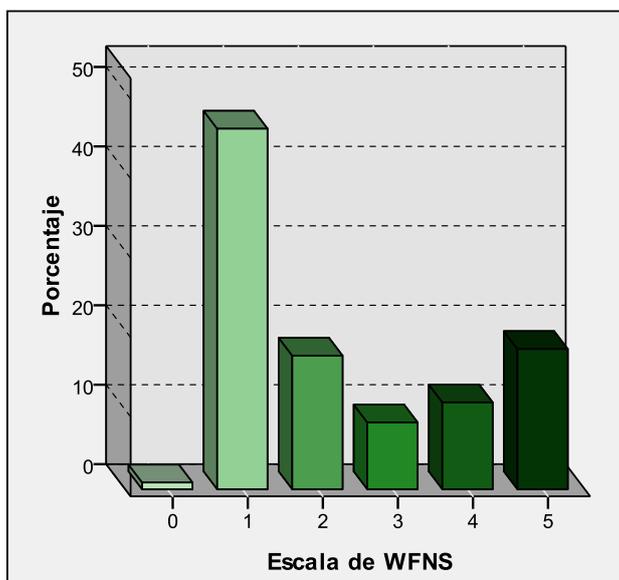


Figura 5.1.7. Distribución, según la escala de WFNS, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital.

5.1.5.4 Escala de Fisher

La cuantía anatomoradiológica de sangre en espacios licuorales se distribuyó como queda recogido en la Figura 5.1.8. El máximo riesgo de vasoespasmo lo representa el grado 3, que presentaron 48 pacientes, un 40.3%.

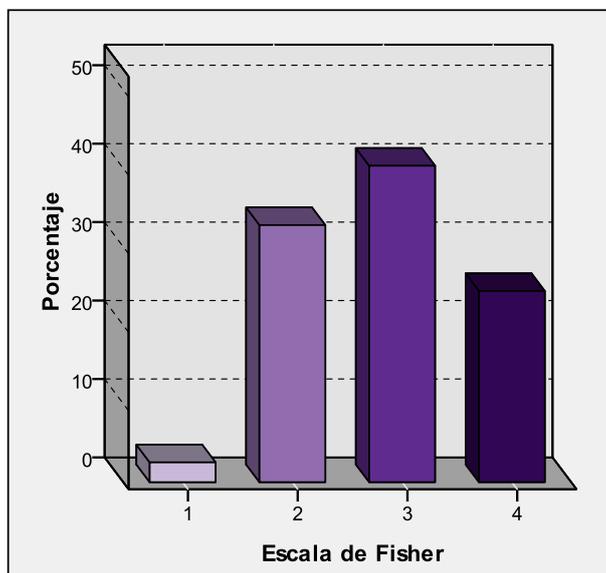


Figura 5.1.8. Distribución de la gravedad según la escala de Fisher.

5.1.5.5 Escala de Ogilvy y Carter

La distribución de la gravedad, según la escala de Ogilvy y Carter, se muestra en la Figura 5.1.9. Se aprecia un incremento progresivo hasta el grado 2, con un 32.8% de pacientes, con descenso progresivo para los siguientes grados.

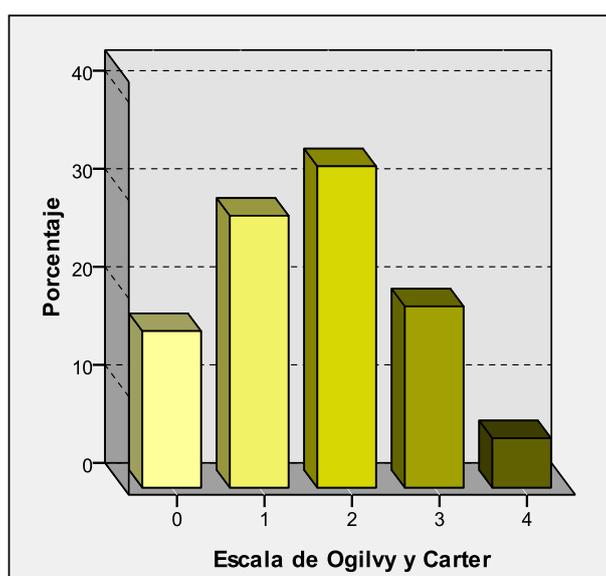


Figura 5.1.9. Distribución, según la escala de Ogilvy y Carter, de la gravedad de los pacientes al ingreso en el hospital.

En las Figuras 5.1.10, 5.1.11, 5.1.12 y 5.1.13 se representan la distribución de los diferentes grados de las escalas de Hunt y Hess, WFNS, Fisher y Ogilvy y Carter según sexo. Los valores representados dentro de los gráficos corresponden al recuento de pacientes en cada puntuación de la escala según sexo.

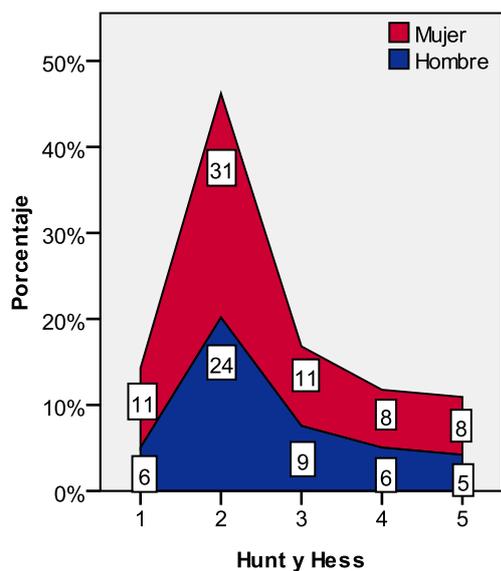


Figura 5.1.10. Escala de Hunt y Hess según sexo.

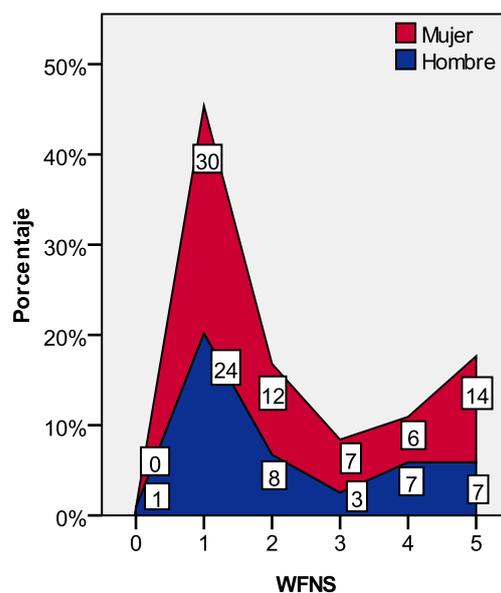


Figura 5.1.11. Escala de WFNS según sexo.

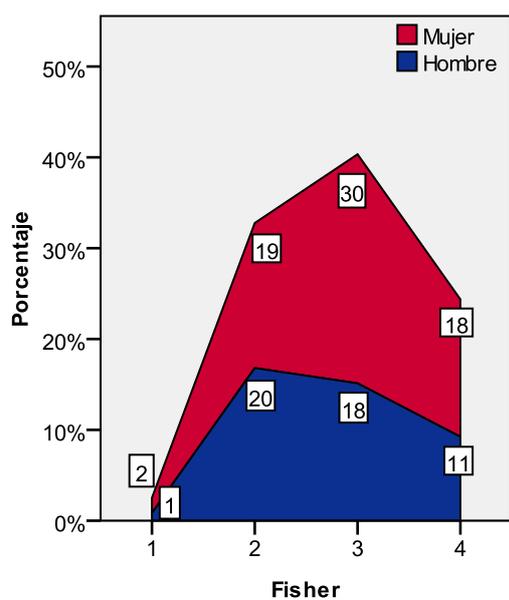


Figura 5.1.12. Escala de Fisher según sexo.

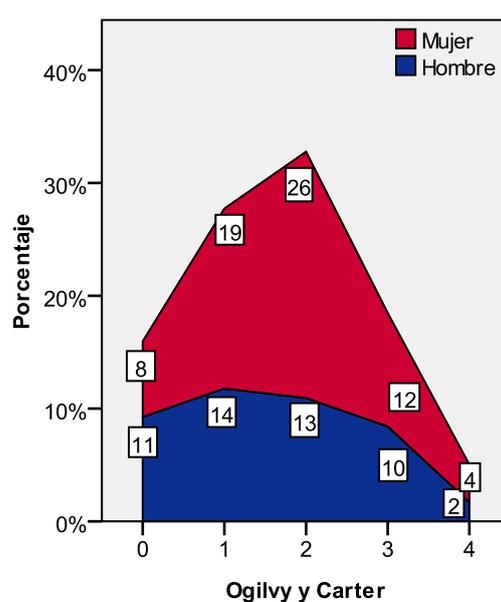


Figura 5.1.13. Escala de Ogilvy y Carter según sexo.

5.1.6 COMPLICACIONES

En 73 pacientes (61.3% del total) se produjo alguna complicación durante todo el ingreso hospitalario:

- Resangrado: en 16 pacientes (13.4% del total).
- Infarto cerebral: 32 pacientes (26.9%) presentaron infarto cerebral en algún momento de la evolución, 28 de ellos en UCI y 4 en planta de hospitalización.
- Edema cerebral: 22 pacientes (18.5%) presentaron edema cerebral en la TC.
- Vasoespasmo: en 28 pacientes (23.5%) se evidenció vasoespasmo como complicación de la HSA, diagnosticado por arteriografía, angioRMN, sintomatología deficitaria y/o sonografía doppler transcraneal. De ellos, 11 (39.2%) desarrollaron infarto cerebral. En UCI se evidenciaron 15 casos de vasoespasmo, 3 de los cuales persistían en planta tras el alta de UCI; en planta se diagnosticaron 13 casos más. La mediana del día de aparición de vasoespasmo fue en el día 10º de ingreso hospitalario.
- Hidrocefalia: En 22 pacientes (18.5%) se desarrolló hidrocefalia en algún momento de su evolución, 18 casos en UCI y 4 en planta. Todos los episodios de UCI precisaron colocación de un drenaje de derivación ventricular, de los cuales en 5 se instauró una válvula de derivación ventricular. De los 4 episodios de planta, 3 precisaron la válvula al alta a su domicilio. En total, 8 pacientes con hidrocefalia durante el ingreso (6.7% del total de HSA y 36.36% del total de pacientes con hidrocefalia) precisaron instauración de una válvula de derivación al alta hospitalaria.
- SIADH: Tan sólo 2 pacientes, lo que corresponde al 1.6%, presentaron SIADH.
- Convulsiones: Un total de 11 pacientes (9.2%) presentaron crisis comiciales en la evolución de la HSA. En UCI 9 pacientes (7.6%) presentaron convulsiones, de los cuales 3 también las presentaron en planta, además de 2 casos nuevos en planta.
- Infección: 38 pacientes (32%) presentaron infección desde el ingreso hasta el alta hospitalaria. En UCI, 27 pacientes (22.7%) presentó alguna infección, en 9 de los cuales también se diagnosticó en planta otro nuevo foco de infección, además de 11 casos nuevos. De todos los pacientes infectados, 21 presentaron infección de un solo foco y 17 presentaron dos o más focos durante todo el ingreso hospitalario.

Durante la embolización hubo un 17.6% de complicaciones. En la Tabla 5.1.5 se describen las complicaciones de la angiografía y la embolización, total y por sexo.

		Hombre		Mujer		Total	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Angiografía	Hipotensión	0	0.0	1	1.4	1	0.8
	Infarto cerebral	0	0.0	2	2.9	2	1.7
	Déficit focal >24h	1	2.0	1	1.4	2	1.7
Embolización	Rotura aneurisma	1	2.0	4	5.8	5	4.2
	Infarto cerebral	2	4.0	3	4.3	5	4.2
	Sangrado punción	0	0.0	1	1.4	1	0.8
	Emigración coil	0	0.0	1	1.4	1	0.8
	Emigración espira	0	0.0	4	5.8	4	3.4
	Tratamiento fallido	2	4.0	2	2.9	4	3.4
	Déficit motor <24h	2	4.0	0	0.0	2	1.7
	Déficit motor >24h	2	4.0	6	8.7	8	6.7
	Déficit pares <24h	1	2.0	3	4.3	4	3.4
	Coma <24h	1	2.0	0	0.0	1	0.8
	Coma >24h	1	2.0	6	8.7	7	5.9
Éxito < 48h	1	2.0	5	7.2	6	5.0	

Tabla 5.1.5. Complicaciones angiografía y embolización total y por sexo.

5.1.7 MORBILIDAD Y MORTALIDAD

5.1.7.1 Morbilidad

Para valorar la morbilidad y la situación funcional de los pacientes con HSA utilizamos, además de la GCS, la escala modificada de Rankin, la escala de GOS y el Índice de Barthel a los 6, 12 y 24 meses. En la Tabla 5.1.6 se describen la media y la mediana de las diferentes escalas de calidad de vida y la escala de coma de Glasgow a los 6, 12 y 24 meses de evolución desde el inicio del episodio.

La escala de coma de Glasgow permanece estable a lo largo del tiempo con una media mayor a 14 puntos. La mediana de la escala de Rankin y de la escala GOS se estabiliza a partir de los 12 meses y para la escala de Barthel la media a partir de los 12 meses también es mayor de 90 puntos.

Debido a la imposibilidad de contacto vía telefónica con 2 de los pacientes, no tenemos información de su calidad de vida tras el alta hospitalaria. En 5 de los pacientes con los que establecimos contacto a los 6 y 12 meses, no se pudo contactar a los 24 meses.

		6 meses	12 meses	24 meses
GCS	Media (DE)	14.6 (1.3)	14.8 (1)	14.8 (1)
	Mediana (extremos)	15 (6-15)	15 (7-15)	15 (7-15)
Escala Rankin	Media (DE)	2.6 (2.3)	2.3 (2.4)	2.2 (2.5)
	Mediana (extremos)	2 (0-6)	1 (0-6)	1 (0-6)
Escala GOS	Media (DE)	3.6 (1.6)	3.7 (1.6)	3.7 (1.7)
	Mediana (extremos)	4 (1-5)	5 (1-5)	5 (1-5)
Índice de Barthel	Media (DE)	86.4 (25.6)	91.2 (21.4)	91.4 (21.9)
	Mediana (extremos)	100 (0-100)	100 (0-100)	100 (0-100)

Tabla 5.1.6. Escalas de calidad de vida y escala de Glasgow a los 6, 12 y 24 meses.

GCS: Glasgow Coma Scale; GOS: Glasgow Outcome Scale; DE: desviación estándar.

En la Figura 5.1.14 se representan las medias de la escala modificada de Rankin a los 6, 12 y 24 meses.

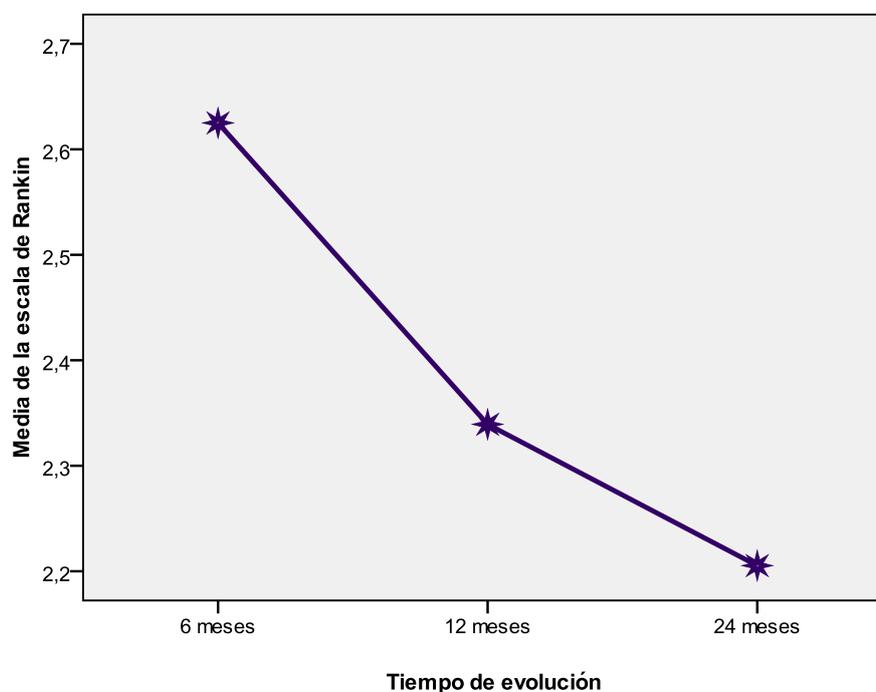


Figura 5.1.14. Medias estimadas de la escala de Rankin a los 6, 12 y 24 meses.

En las Figuras 5.1.15, 5.1.16 y 5.1.17 se representa la distribución de la calidad de vida según la escala modificada de Rankin y GOS, y del grado de dependencia física según el Índice de Barthel, a los 24 meses del episodio.

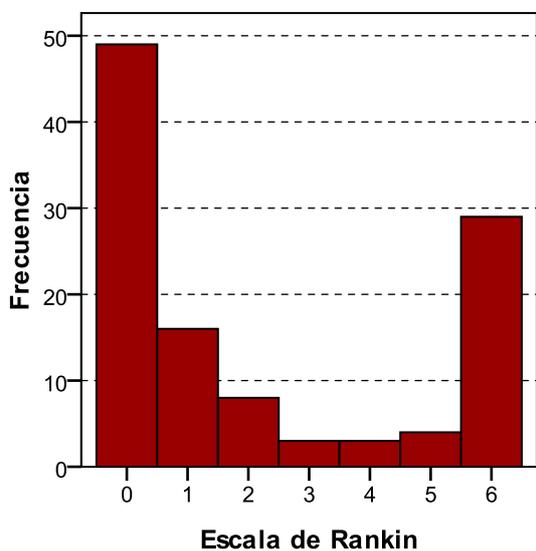


Figura 5.1.15. Distribución de la calidad de vida a los 24 meses del episodio, según la escala de Rankin.

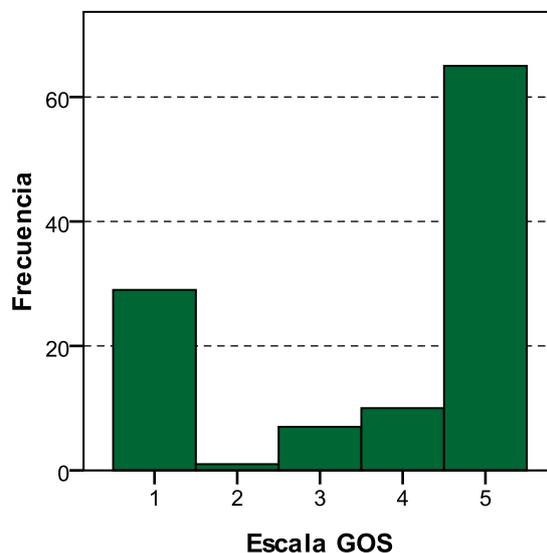


Figura 5.1.16. Distribución de la calidad de vida a los 24 meses del episodio, según la GOS.

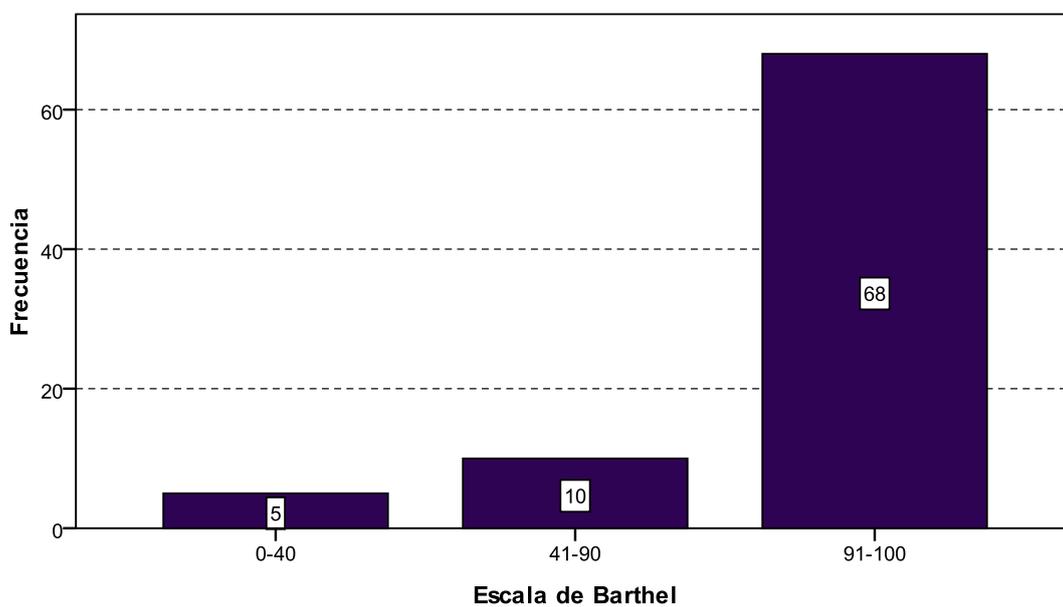


Figura 5.1.17. Distribución del grado de dependencia física a los 24 meses del episodio, según el Índice de Barthel.

Para la escala modificada de Rankin se aprecia una mayoría (43.8%) en el grupo sin síntomas (grupo 0), y un descenso progresivo en los siguientes grupos hasta producirse un incremento en los pacientes que fallecieron. La distribución de la escala GOS es similar, los pacientes sin discapacidad (grupo 5) corresponden al 58%. Según el Índice de Barthel se aprecia una mayoría de pacientes (68, 82% de los vivos) con independencia o dependencia mínima para realizar sus actividades del día a día (puntuación en la escala de Barthel 91-100).

5.1.7.2 Mortalidad

La mortalidad global fue del 24.8% (29 pacientes), 27 fallecieron en los primeros 6 meses, uno falleció entre los 6 y 12 meses y otro entre los 12 y los 24 meses desde el inicio del cuadro clínico. A nivel global, fallecieron un 29.9% de las mujeres frente a un 18% de los hombres. En la Tabla 5.1.7 se describen los resultados relacionados con la mortalidad, apreciándose una diferencia importante entre sexos.

Debido a la imposibilidad de contacto con 2 de los pacientes, no tenemos información de si fallecieron o no.

		Hombre		Mujer		Total	
		Recuento	%	Recuento	%	Recuento	%
Éxito	A los 6 meses	7	14.0	20	29.9	27	23.1
	A los 12 meses	8	16.0	20	29.9	28	23.9
	A los 24 meses	9	18.0	20	29.9	29	24.8
Lugar de éxito	UCI	6	12.0	14	20.9	20	17.1
	Hospital	1	2.0	4	6.0	5	4.3
	Domicilio	2	4.0	2	3.0	4	3.4

Tabla 5.1.7. Datos de mortalidad por sexo.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

5.2 ESTRATIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD AL INGRESO SEGÚN LAS DISTINTAS ESCALAS ESTUDIADAS

Se reagruparon en dos los niveles de las escalas de gravedad de la HSA, es decir, la escala de Coma de Glasgow, Hunt y Hess, WFNS, Fisher y Ogilvy y Carter:

- La escala de coma de Glasgow la dividimos en grupo 1, que comprende los niveles más altos de Glasgow (9-15), y grupo 2, que incluye los niveles bajos de Glasgow (3-8).

- La escala de Hunt y Hess la dividimos en grupo 1, que contiene los grados bajos de Hunt y Hess (1-2), y grupo 2, que comprende los grados altos de Hunt y Hess (3-5).
- La escala de WFNS la dividimos en grupo 1, que engloba los grados bajos de WFNS (0-2), y grupo 2, que incluye los grados altos de WFNS (3-5).
- La escala de Fisher la dividimos en grupo 1, que contiene los grados bajos de Fisher (1-2), y grupo 2, que comprende los grados altos de Fisher (3-4).
- La escala de Ogilvy y Carter la dividimos en grupo 1, que incluye los grados bajos de Ogilvy y Carter (0-2), y grupo 2, que comprende los grados altos (3-5).

Dividimos, así mismo, las escalas de gravedad del paciente crítico en dos grupos:

- Escala de APACHE II: grupo 1 (0-15), grupo 2 (16-30)
- Escala de SOFA: grupo 1 (0-5), grupo 2 (6-15)

En la Figura 5.2.1 Se representa la distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos.

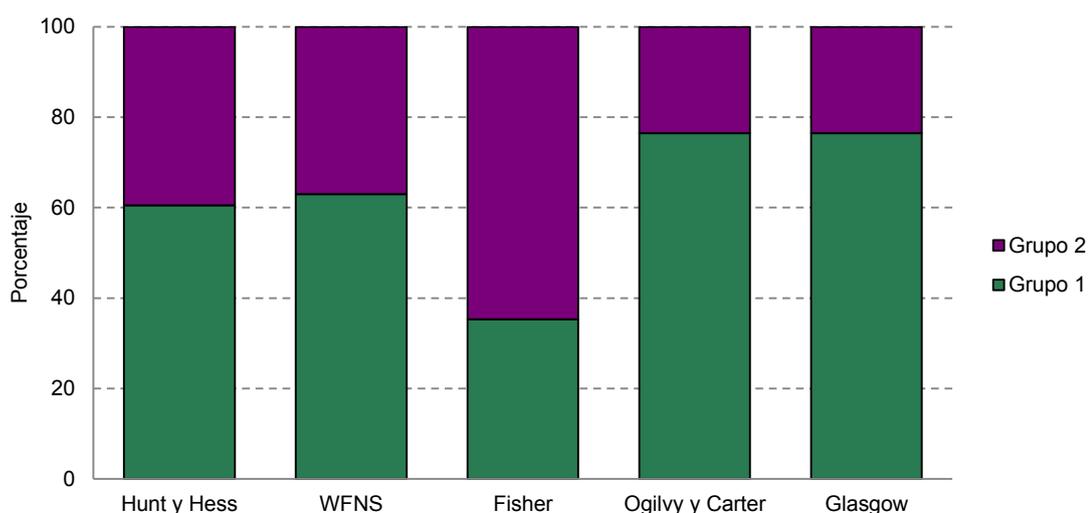


Figura 5.2.1. Distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos.

De los resultados obtenidos en esta distribución se observa una morfología muy similar entre las diferentes escalas, con una mayoría en la agrupación para los grados del grupo 1, es decir, pacientes con mejor estado neurológico al ingreso. Ésto no se cumple para la escala de Fisher, en la que el número de pacientes es mayor en el grupo 2, es decir, el grupo correspondiente a los grados 3 y 4, que son pacientes con mayor riesgo de vasoespasmio.

5.3 ANÁLISIS DE DATOS BIOQUÍMICOS SEGÚN ESCALAS DE GRAVEDAD, MORBILIDAD Y MORTALIDAD

5.3.1 ANÁLISIS DE DATOS BIOQUÍMICOS EN LOS TRES PRIMEROS DÍAS

En la Tabla 5.3.1 se representan los datos evolutivos de los marcadores de inflamación y parámetros metabólico-nutricionales el primer día y el tercer día, con la significación estadística al comparar ambos días.

	Día 1	Día 3	P
	Media (DE)	Media (DE)	
Leucocitos	13,522 (5,384)	13,453 (13,035)	0.02
Plaquetas	247,924 (76,438)	239,175 (66,336)	0.001
IQ	96.1 (12.8)	91.7 (12.6)	0.000
Fibrinógeno	3.2 (1.0)	4.0 (1.3)	0.000
Glucosa	146 (48)	116.3 (35.1)	0.000
Procalcitonina	0.2 (0.5)	0.8 (4.7)	0.000
PCR	11.3 (18.9)	58.4 (62.8)	0.000
Hierro	63.6 (46.9)	54.2 (31.0)	NS
Transferrina	231.6 (45.3)	197.4 (39.0)	0.000
Ferritina	174.5 (233.5)	222.1 (199.7)	0.000
Colesterol	193.8 (54.8)	179.7 (36.4)	NS
Triglicéridos	122.9 (94.9)	135.0 (63.9)	0.01
Hemoglobina glicosilada	5.5 (0.5)	5.5 (0.6)	NS
Proteínas totales	6.43 (0.7)	6.2 (0.6)	0.004
LDH	407.3 (143.8)	403.2 (124.1)	NS
GGT	45.92 (54.8)	81.46 (69.1)	0.000
Fosfatasas alcalinas	161.8 (66.2)	165.9 (46.9)	NS
Homocisteína	8.43 (2.7)	9.06 (4.1)	NS
Albúmina	3.81 (0.4)	3.5 (0.4)	0.000
Haptoglobina	157.4 (71.6)	258.0 (103.7)	0.000
Prealbúmina	23.2 (6.3)	19.6 (5.8)	0.005
Insulinemia	17.2 (18.6)	16.5 (19.1)	NS
Péptido C	3.5 (2.2)	3.9 (2.9)	NS

Tabla 5.3.1. Datos bioquímicos días 1 y 3.

DE: Desviación estándar; IQ: Índice de Quick; PCR: Proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; NS: no significativo.

5.3.2 ANÁLISIS DE DATOS BIOQUÍMICOS SEGÚN ESCALAS DE GRAVEDAD DE LA HSA

Para valorar la gravedad de la HSA utilizamos como índice la escala de Hunt y Hess. Para ello, dividimos la escala en dos grupos como aparece descrito en el apartado 5.2, grupo 1 con los grados bajos de Hunt y Hess (1-2) y grupo 2 con los grados medios-altos (3-5).

Al realizar la correlación entre la escala de Hunt y Hess y las determinaciones de los marcadores de inflamación y parámetros metabólico-nutricionales durante los tres primeros días de ingreso en UCI, hubo correlación estadística con el fibrinógeno, la glucosa, la proteína C Reactiva (PCR) y la haptoglobina. Pasemos analizar cada uno de ellos:

✓ Fibrinógeno: en el momento del ingreso no hay diferencias entre grupos, pero al tercer día los niveles de fibrinógeno en el grupo de Hunt y Hess 3-5 aumentan con respecto al grupo de Hunt y Hess 1-2 ($p < 0.01$). En la Figura 5.3.1 se representa la media estimada de fibrinógeno el primer y el tercer día según grupos. En la Figura 5.3.2 se representa la dispersión de la diferencia de fibrinógeno del día 3 menos el día 1 según grupos, apreciándose valores más cercanos a cero en el grupo de Hunt y Hess 1-2.

✓ Glucosa: se aprecia una diferencia significativa el primer ($p < 0.05$) y el tercer día ($p < 0.01$), con mayor nivel de glucosa en el grupo de pacientes con peor grado de Hunt y Hess (3-5). En la Figura 5.3.3 se representa la media estimada de glucosa en sangre el primer y el tercer día según grupos. En la Figura 5.3.4 se representa la dispersión de la diferencia de glucosa del día 1 menos el día 3 según grupos, apreciándose valores más cercanos a cero en el grupo de Hunt y Hess 1-2.

✓ Proteína C Reactiva (PCR): hay diferencia significativa al tercer día entre ambos grupos, con una PCR mayor en los grados de Hunt y Hess 3-5 ($p < 0.001$). En la Figura 5.3.5 se representa la media estimada de la PCR en sangre el primer y el tercer día según grupos. En la Figura 5.3.6 se representa la dispersión de la diferencia de PCR del día 3 menos el día 1 según grupos, apreciándose valores más cercanos a cero en el grupo de Hunt y Hess 1-2.

✓ Haptoglobina: Los valores de haptoglobina analizados por grupos muestran una diferencia significativa ($p < 0.01$) al tercer día, con un aumento en sus valores pero mayor en el grupo de Hunt y Hess 3-5. En la Figura 5.3.7 se representa la media estimada de la haptoglobina en sangre el primer y el tercer día según grupos. En la Figura 5.3.8 se representa la dispersión de la diferencia de haptoglobina del día 3 menos el día 1 según grupos, apreciándose valores más cercanos a cero en el grupo de Hunt y Hess 1-2.

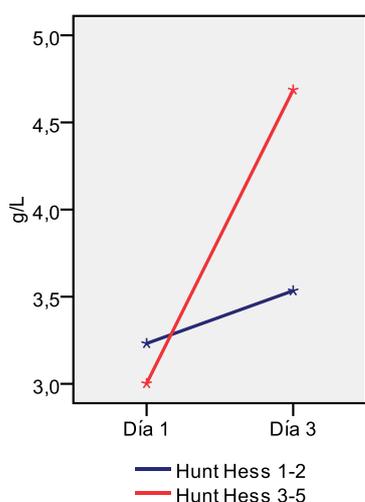


Figura 5.3.1. Medias estimadas para el fibrinógeno según Hunt y Hess.

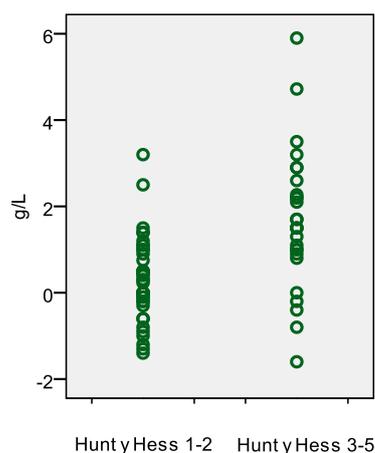


Figura 5.3.2. Diferencia fibrinógeno día 3 menos día 1 respecto Hunt y Hess.

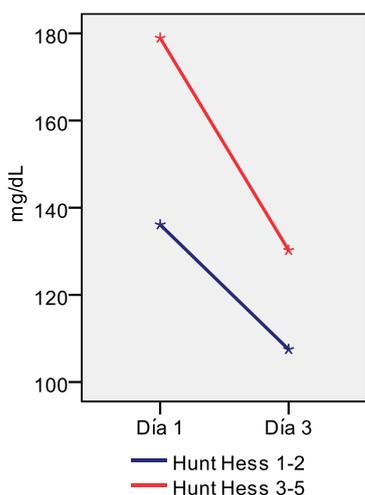


Figura 5.3.3. Medias estimadas para la glucosa según Hunt y Hess.

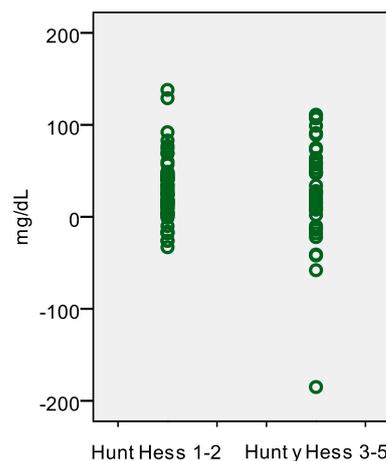


Figura 5.3.4. Diferencia glucosa día 1 menos día 3 respecto Hunt y Hess.

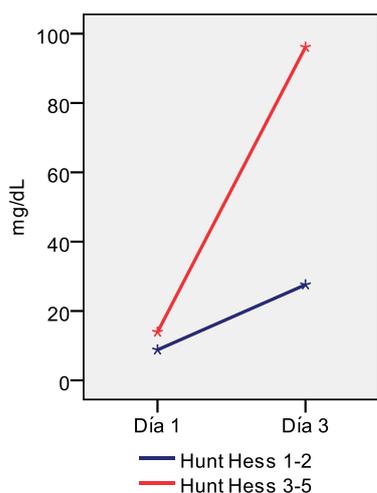


Figura 5.3.5. Medias estimadas para la PCR según Hunt y Hess.

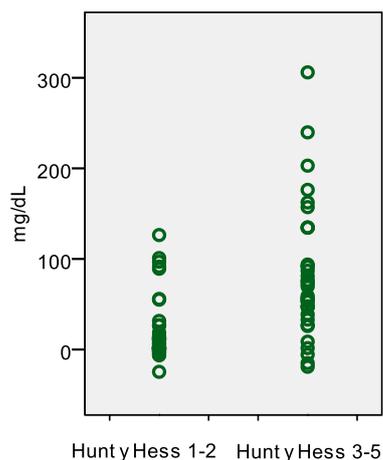


Figura 5.3.6. Diferencia PCR día 3 menos día 1 respecto Hunt y Hess.

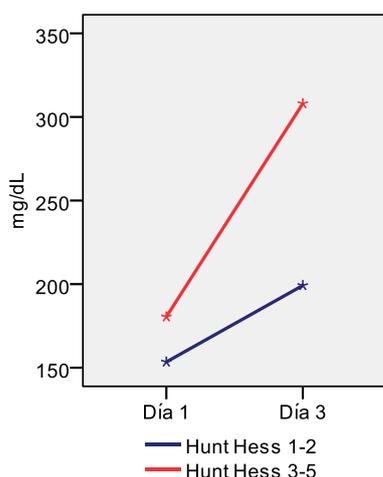


Figura 5.3.7. Medias estimadas para la haptoglobina según Hunt y Hess.

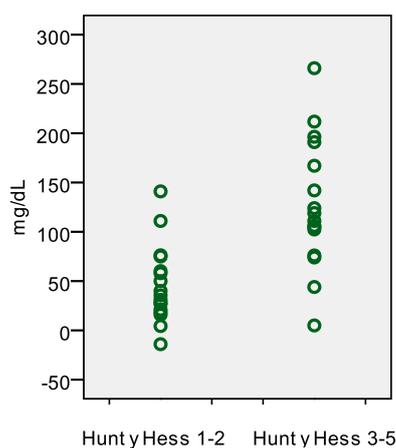


Figura 5.3.8. Diferencia Haptoglobina día 3 menos día 1 respecto Hunt y Hess.

Al realizar la correlación entre la escala de Hunt y Hess y las determinaciones de los marcadores de inflamación y parámetros metabólico-nutricionales durante los siete primeros días de estancia en UCI, hubo correlación estadística únicamente con la glucosa y la PCR. Dado el número de casos no se considera representativo.

Analizando datos bioquímicos con otras escalas de gravedad en fase aguda, tanto la escala de coma de Glasgow como la WFNS muestran significación estadística al analizarlos por grupos al tercer día ($p < 0.05$). Una peor puntuación en la escala de coma de Glasgow y mayor puntuación en la WFNS suponen mayor fibrinógeno, mayor glucosa, mayor PCR y mayor haptoglobina, es decir, un peor estado clínico se relaciona

con un aumento en los niveles de fibrinógeno, glucosa, PCR y haptoglobina al tercer día. La escala de Ogilvy y Carter es significativa según grupos para la glucosa, la PCR y la haptoglobina en el día 3 ($p < 0.05$), con valor mayor de Ogilvy para valores más altos de glucosa, PCR y haptoglobina.

5.3.3 ANÁLISIS DE DATOS BIOQUÍMICOS SEGÚN MORBILIDAD

Para valorar la morbilidad y situación funcional de los pacientes con HSA utilizamos la escala modificada de Rankin, la escala GOS y el Índice de Barthel a los 6, 12 y 24 meses.

5.3.3.1 Escala modificada de Rankin

Analizamos los marcadores de inflamación y parámetros metabólico-nutricionales con la escala modificada de Rankin estratificada en 3 grupos:

- Grupo 1: pacientes con puntuación en la escala de Rankin de 0 a 2, corresponde a pacientes sin síntomas o con incapacidad leve, realizan sus actividades habituales sin ayuda.
- Grupo 2: pacientes con puntuación en la escala de Rankin de 3 o 4, corresponde a pacientes con incapacidad moderada, calidad de vida reducida que impide su subsistencia autónoma pero no precisan de atención continua.
- Grupo 3: pacientes con puntuación en la escala de Rankin de 5 o 6, corresponde a pacientes con incapacidad severa (precisan de atención continua día y noche) o que han fallecido.

Analizamos los datos bioquímicos según grupos de la escala modificada de Rankin a los 6, 12 y 24 meses. Los parámetros que resultaron estadísticamente significativos en los tres períodos para las primeras 24 horas de ingreso fueron: glucosa, PCR, hierro, transferrina, proteínas totales, LDH, albumina y péptido C. Los que resultaron significativos a las 72 horas fueron: leucocitos, glucosa, procalcitonina, PCR, hierro, proteínas totales, albumina, haptoglobina y prealbumina.

En las Figuras 5.3.9, 5.3.10, 5.3.11, 5.3.12, 5.3.13 y 5.3.14 representamos la correlación de los niveles plasmáticos de la glucosa, PCR, hierro, albumina, haptoglobina y prealbumina a las 72 horas, con la escala modificada de Rankin a los 24 meses.

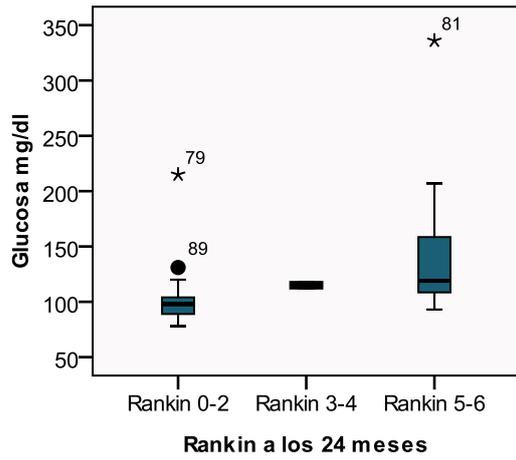


Figura 5.3.9. Rankin 24 meses y Glucosa 72h.

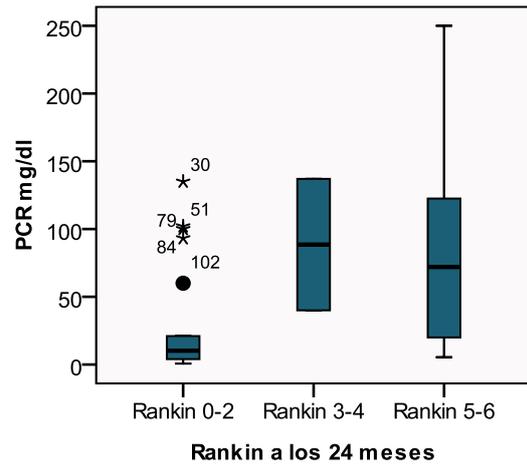


Figura 5.3.10. Rankin 24 meses y PCR 72h.

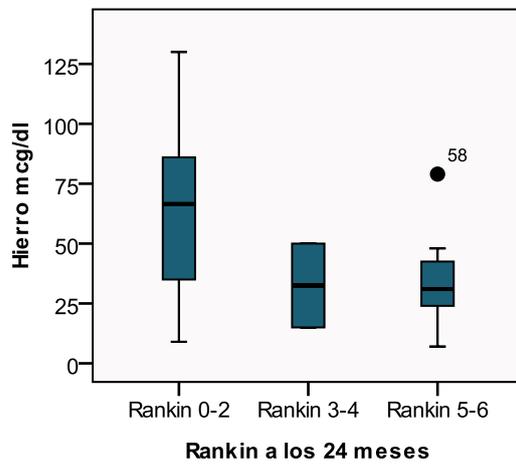


Figura 5.3.11. Rankin 24 meses y hierro 72h.

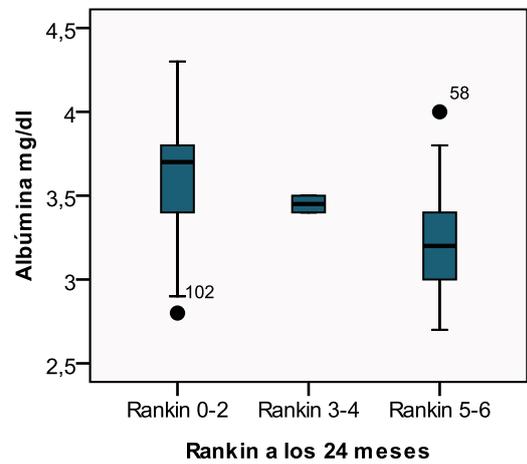


Figura 5.3.12. Rankin 24 meses y albúmina 72h.

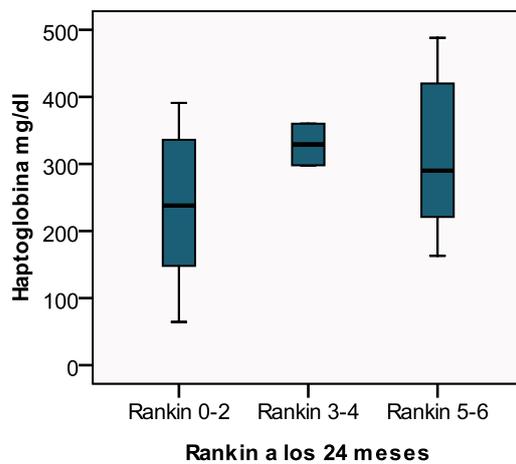


Figura 5.3.13. Rankin 24 meses y haptoglobina 72h.

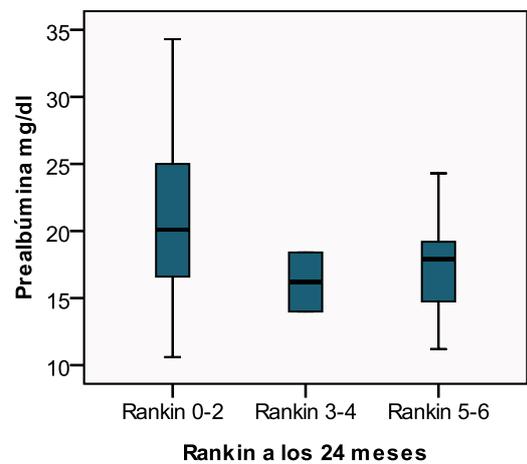


Figura 5.3.14. Rankin 24 meses y prealbúmina 72h.

5.3.3.2 Escala GOS

Analizamos los marcadores de inflamación y parámetros metabólico-nutricionales con la escala GOS estratificada en 3 grupos:

- Grupo 1: pacientes con puntuación en la escala GOS de 1 a 2, corresponde a pacientes fallecidos o en estado vegetativo.
- Grupo 2: pacientes con puntuación en la escala GOS de 3 o 4, corresponde a pacientes con discapacidad moderada-severa.
- Grupo 3: pacientes con puntuación en la escala GOS de 5, corresponde a pacientes sin síntomas o con incapacidad leve, realizan sus actividades habituales sin ayuda.

Según grupos de la escala GOS a los 6, 12 y 24 meses, los parámetros que resultaron estadísticamente significativos en los tres períodos para las primeras 24 horas de ingreso fueron: leucocitos, glucosa, PCR, hierro, transferrina, LDH y albúmina. El péptido C mostró una tendencia hacia la significación a los 6 y 12 meses y fue significativo a los 24 meses.

Los parámetros que resultaron significativos a las 72 horas fueron: leucocitos, glucosa, procalcitonina, PCR, hierro, transferrina, proteínas totales, albumina, haptoglobina, prealbumina, péptido C. La hemoglobina glicosilada fue significativa a los 12 y 24 meses (no a los 6 meses), el fibrinógeno fue significativo a los 24 meses, mostrando tendencia a la significación en los otros dos períodos.

5.3.3.3 Índice de Barthel

Analizamos los marcadores de inflamación y parámetros metabólico-nutricionales con el Índice de Barthel estratificado en 3 grupos:

- Grupo 1: pacientes con puntuación en la escala de Barthel de 0 a 40, corresponde a pacientes con dependencia severa en su día a día.
- Grupo 2: pacientes con puntuación en la escala de Barthel de 41 a 90, corresponde a pacientes con discapacidad leve-moderada.
- Grupo 3: pacientes con puntuación en la escala de Barthel de 91 a 100, corresponde a pacientes sin síntomas o totalmente independientes.

En las primeras 24 horas de ingreso resultaron significativos a los 6 meses los leucocitos, la glucosa, el hierro, el péptido C, y la LDH. La Hemoglobina glicosilada y la albúmina mostraron tendencia a la significación estadística. Para el Índice de Barthel a

los 12 y 24 meses fue significativo la glucosa y la transferrina. La hemoglobina glicosilada mostró tendencia a la significación estadística.

A las 72 horas de ingreso, para los tres períodos se observó significación en los leucocitos, fibrinógeno, glucosa y PCR. La haptoglobina mostró tendencia a la significación estadística.

5.3.4. ANÁLISIS DE DATOS BIOQUÍMICOS SEGÚN MORTALIDAD

En la Tabla 5.3.2 están reflejados los niveles plasmáticos de los reactantes de inflamación y parámetros nutrometabólicos a las 24 y 72 horas de ingreso hospitalario, y su correlación con la mortalidad en la HSA.

		Éxito		
		Si	No	<i>p</i>
		Media (DE)	Media (DE)	
Leucocitos	Día 1	14,285 (5,160)	13,298 (5,506)	NS
	Día 3	14,380 (5,718)	13,209 (14,749)	0.024
Plaquetas	Día 1	234,379 (71,180)	252,312 (78,824)	NS
	Día 3	233,625 (74,095)	240,779 (64,787)	NS
IQ	Día 1	91.6 (13.9)	97.3 (12.2)	0.036
	Día 3	88.2 (16.7)	92.5 (10.5)	NS
Fibrinógeno	Día 1	3.2 (0.8)	3.1 (1.1)	NS
	Día 3	4.5 (1.8)	3.9 (1.2)	NS
Glucosa	Día 1	176.2 (63.4)	137.3 (38.9)	0.000
	Día 3	133.5 (49.2)	110.8 (28.2)	0.000
Procalcitonina	Día 1	0.4 (0.9)	0.1 (0.1)	0.049
	Día 3	2.4 (8.8)	0.1 (0.1)	0.000
PCR	Día 1	18.1 (26.3)	9.0 (15.2)	0.011
	Día 3	95.2 (80.9)	45.5 (49.9)	0.003
Hierro	Día 1	49.6 (69.7)	68.8 (35.1)	0.001
	Día 3	40.8 (24.4)	59.2 (31.5)	0.032
Transferrina	Día 1	214.3 (44.1)	237.8 (44.6)	NS (0.059)
	Día 3	176 (27.9)	204.5 (39.9)	0.02
Ferritina	Día 1	168.4 (125.5)	177.4 (265.2)	NS
	Día 3	233.1 (136.8)	218.1 (219.3)	NS

		Éxitus		
		Si	No	<i>p</i>
		Media (DE)	Media (DE)	
Colesterol	Día 1	182.9 (57.3)	196.8 (54.1)	NS
	Día 3	169.2 (39.7)	182.2 (35)	NS
Triglicéridos	Día 1	138.9 (153.3)	116.6 (64.6)	NS
	Día 3	142.5 (101.2)	132.3 (49.5)	NS
Hemoglobina glicosilada	Día 1	5.4 (0.4)	5.5 (0.5)	NS
	Día 3	5.5 (0.6)	5.5 (0.7)	NS
Proteínas totales	Día 1	6.2 (0.7)	6.5 (0.6)	NS (0.065)
	Día 3	5.8 (0.7)	6.4 (0.6)	0.002
LDH	Día 1	484.5 (182.2)	374.3 (113.7)	0.004
	Día 3	437.4 (101.1)	391.7 (128.8)	NS
Fosfatasas alcalinas	Día 1	179.8 (42.3)	154.3 (73.1)	0.011
	Día 3	176.4 (44)	162.2 (47.7)	NS
Homocisteína	Día 1	9.6 (3.5)	8.0 (2.1)	0.028
	Día 3	10.2 (3.2)	8.7 (4.4)	0.036
Albúmina	Día 1	3.6 (0.4)	3.9 (0.4)	0.003
	Día 3	3.1 (0.4)	3.6 (0.4)	0.000
Haptoglobina	Día 1	164.8 (65.7)	154.9 (74)	NS
	Día 3	298.1 (102.6)	243.2 (102.1)	NS (0.087)
Prealbúmina	Día 1	20.2 (6.1)	24.2 (6.1)	0.019
	Día 3	17 (4.9)	20.4 (5.9)	NS (0.053)
Insulinemia	Día 1	25.7 (30.1)	13.7 (9.3)	NS
	Día 3	20.3 (22.4)	15.8 (18.6)	NS
Péptido C	Día 1	5.7 (4.2)	3.1 (1.8)	NS (0.055)
	Día 3	4.5 (2.3)	3.3 (2.1)	NS (0.063)

Tabla 5.3.2. Reactantes de inflamación y parámetros nutrometabólicos a las 24 y 72 horas de ingreso hospitalario según mortalidad.

DE: Desviación estándar; IQ: Índice de Quick; PCR: Proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; GGT: Gamma glutamil transpeptidasa; NS: no significativo.

Constatamos que hay correlación significativa con la mortalidad en las primeras 24 horas de ingreso en el Índice de Quick, la glucosa, procalcitonina, PCR, hierro, LDH, fosfatasas alcalinas, homocisteína, albúmina y prealbúmina. La transferrina, las

proteínas totales y el péptido C no son significativos, pero existe una tendencia a la significación.

A las 72 horas de ingreso, según la mortalidad, obtenemos que la correlación es significativa para el recuento de leucocitos, glucosa, procalcitonina, PCR, hierro, homocisteína, albúmina, transferrina y proteínas totales. Tanto para el péptido C como para la prealbúmina, se observa una tendencia a la significación estadística.

En general, los parámetros de inflamación están más altos y los parámetros nutrometabólicos más bajos en el grupo de pacientes que fallecieron.

En las Figuras 5.3.15, 5.3.16, 5.3.17, 5.3.18, 5.3.19 y 5.3.20 queda representada esta correlación con la mortalidad, en diagramas de cajas, de los niveles plasmáticos de glucosa, PCR, procalcitonina, hierro, homocisteína y albúmina, en las primeras 24h y a las 72h.

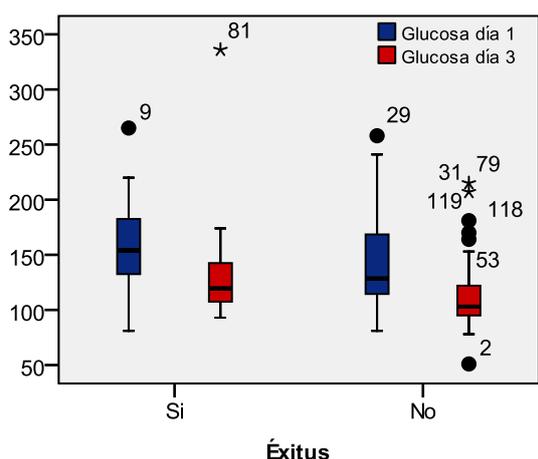


Figura 5.3.15. Mortalidad y Glucosa.

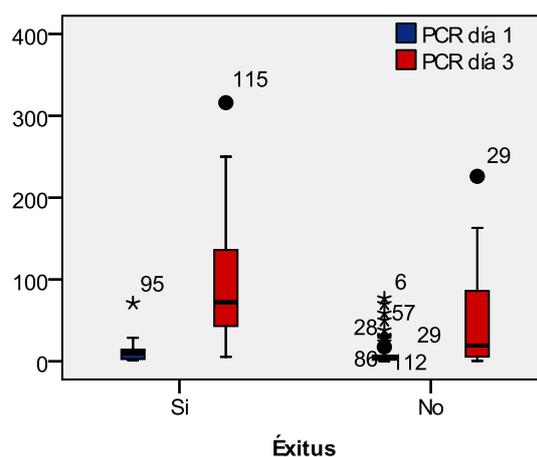


Figura 5.3.16. Mortalidad y PCR.

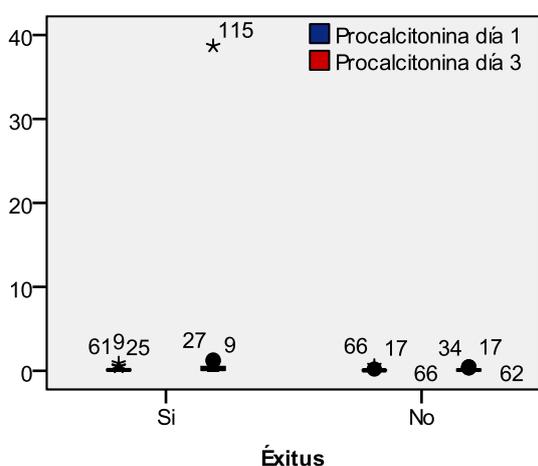


Figura 5.3.17. Mortalidad y Procalcitonina.

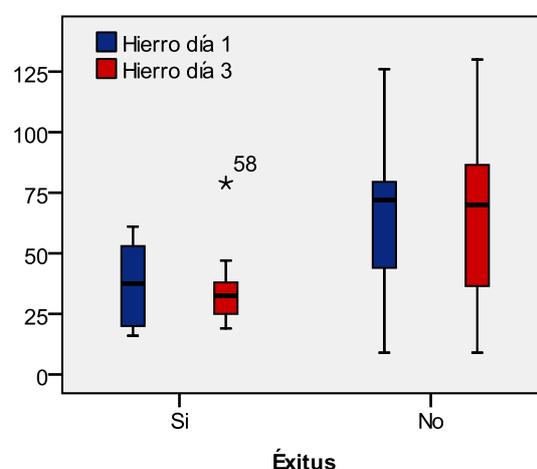


Figura 5.3.18. Mortalidad y Hierro.

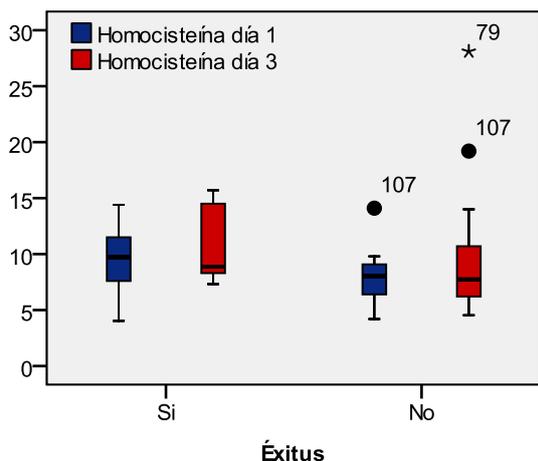


Figura 5.3.19. Mortalidad y Homocisteína.

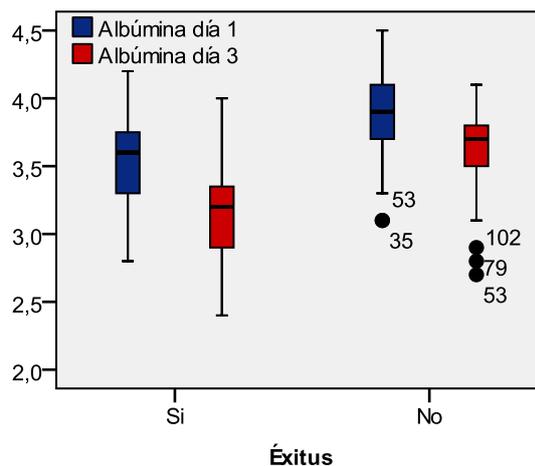


Figura 5.3.20. Mortalidad y Albúmina.

Determinamos la curva ROC y el área bajo la curva con sus intervalos de confianza y significación. Para ello descartamos los marcadores que, siendo significativos respecto a la mortalidad, estaban en rango dentro de la normalidad en ambos grupos. Con lo cual, se analizan en las primeras 24 horas la Glucosa, PCR, LDH y fosfatasas alcalinas. A las 72 horas analizamos la Glucosa, PCR, procalcitonina, transferrina, albúmina y proteínas totales.

En las Figuras 5.3.21 y 5.3.22 se representa la curva ROC para los marcadores en las primeras 24 horas y a las 72 horas respectivamente. Como en el caso de la transferrina, la albúmina y las proteínas totales a las 72 horas, ocurre a la inversa, es decir, a menores niveles plasmáticos más probabilidad de muerte, representamos la curva ROC (Figura 5.3.23) y buscamos el punto de corte de supervivencia.

En la Tabla 5.3.3 se expone el área bajo la curva con sus intervalos de confianza y significación para los marcadores en las primeras 24 horas y a las 72 horas.

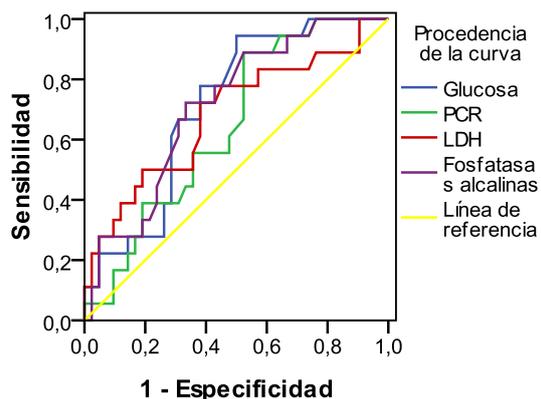


Figura 5.3.21. Curva ROC para los marcadores en las primeras 24h.

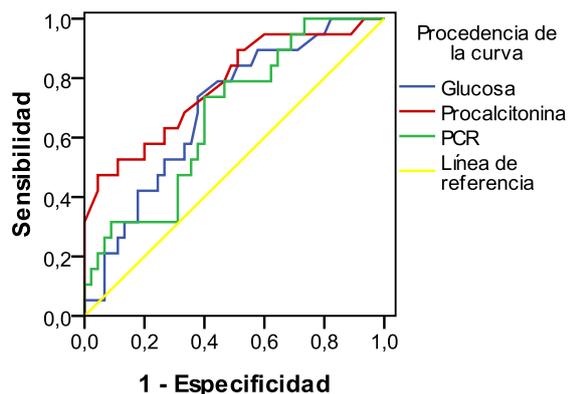


Figura 5.3.22. Curva ROC para los marcadores a las 72h.

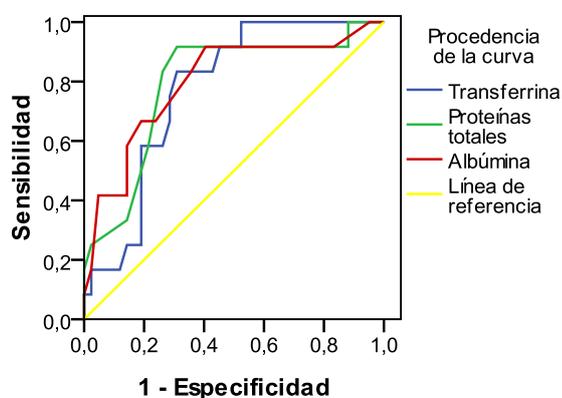


Figura 5.3.23. Curva ROC para los marcadores negativos a las 72h.

		Área bajo la curva	Límite inferior IC 95%	Límite superior IC 95%	Significación
Primeras 24h	Glucosa	0.71	0.584	0.845	0.009
	PCR	0.64	0.506	0.787	0.075
	LDH	0.68	0.528	0.836	0.027
	Fosfatasa alcalinas	0.71	0.580	0.847	0.009
A las 72 horas	Glucosa	0.695	0.561	0.829	0.014
	PCR	0.671	0.534	0.809	0.031
	Procalcitonina	0.776	0.646	0.906	0.001
	Transferrina	0.772	0.645	0.898	0.004
	Proteínas totales	0.791	0.642	0.940	0.002
	Albúmina	0.797	0.644	0.949	0.002

Tabla 5.3.3. Área bajo la curva de los marcadores bioquímicos.

PCR: Proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa; IC: Intervalo de Confianza.

A partir de la curva ROC hallamos el mejor punto de corte (Tabla 5.3.4) según los criterios de Youden (el punto de corte óptimo es aquel para el que el Índice de Youden es máximo, siendo el Índice de Youden = $S - (1 - E)$, donde S es sensibilidad y E es especificidad) a partir del cual aumenta el riesgo de muerte.

		Punto de corte
Primeras 24h	Glucosa	126.5
	PCR	2.35
	LDH	390.5
	Fosfatasas alcalinas	161.5
A las 72 horas	Glucosa	108.5
	PCR	41.5
	Procalcitonina	0.41
	Transferrina	190.5
	Proteínas totales	6.05
	Albúmina	3.65

Tabla 5.3.4. Punto de corte óptimo de los marcadores.

PCR: Proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa.

Una vez establecido el punto de corte, calculamos la sensibilidad, especificidad, valores predictivos, positivo y negativo, y razones de verosimilitud para el punto de corte definido (Tabla 5.3.5).

		S	E	VPP	VPN	RVP	RVN
Primeras 24h	Glucosa	0.94	0.5	0.36	0.93	1.88	0.12
	PCR	0.89	0.48	0.32	0.93	1.71	0.23
	LDH	0.72	0.62	0.43	0.85	1.89	0.45
	Fosfatasas alcalinas	0.72	0.67	0.45	0.86	2.18	0.42
A las 72 horas	Glucosa	0.74	0.62	0.35	0.87	1.95	0.42
	PCR	0.74	0.6	0.41	0.89	1.85	0.43
	Procalcitonina	0.47	0.96	0.82	0.81	11.75	0.55
	Transferrina	0.83	0.69	0.42	0.91	2.68	0.25
	Proteínas totales	0.92	0.69	0.46	0.91	2.97	0.11
	Albúmina	0.92	0.6	0.4	0.96	2.3	0.13

Tabla 5.3.5. Valores de S, E, VPP, VPN, RVP y RVN para cada punto de corte.

S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa; PCR: Proteína C reactiva; LDH: lactato deshidrogenasa.

Los niveles de glucosa y PCR en el momento del ingreso hospitalario muestran una alta sensibilidad y baja especificidad, sin ser excesivamente buenas para predecir la mortalidad en la HSA, pero con un elevado VPN y una razón de verosimilitud positiva de 1,88 y 1.71 respectivamente, es decir, existe un riesgo de muerte casi dos veces superior en los pacientes que presentan niveles plasmáticos de glucosa y PCR en el momento del ingreso por encima del punto de corte definido. A las 72 horas, ambos marcadores presentan similares sensibilidad y especificidad, también con elevado VPN y con un riesgo de muerte casi dos veces superior en los pacientes que presentan niveles plasmáticos de glucosa y PCR por encima del punto de corte definido.

Los niveles de procalcitonina al tercer día muestran una elevada especificidad (96%) para predecir la mortalidad, con un alto valor predictivo positivo (0,82) y una razón de verosimilitud positiva de 11.75, es decir, existe un riesgo de muerte casi 12 veces superior en los pacientes que presentan niveles plasmáticos de procalcitonina a las 72 horas por encima de este punto de corte (0.41 ng/ml).

5.4 ANÁLISIS DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD SEGÚN ANTECEDENTES PERSONALES Y COMPLICACIONES

5.4.1 MORBILIDAD

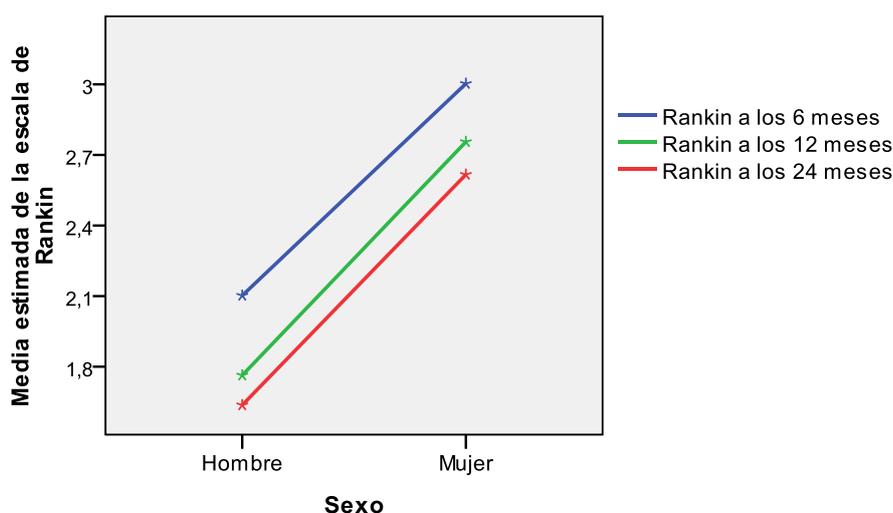
Para valorar la morbilidad y situación funcional de los pacientes con HSA utilizamos la escala modificada de Rankin, la escala GOS y el Índice de Barthel. Se compararon las medias estimadas de la puntuación de las escalas a los 6, a los 12 y a los 24 meses respecto de las diferentes características y complicaciones de los pacientes.

El análisis de las medias estimadas para la escala modificada de Rankin a los 6, 12 y 24 meses es significativo ($p < 0.05$) al comparar los tres periodos (Figura 5.1.14). Para la escala GOS únicamente es significativo al comparar la media de los 6 meses con la de los 24 meses; y para la escala de Barthel es significativo al comparar la media de los 6 meses con la de los 12 y la de los 24 meses, sin existir diferencia entre los 12 y los 24 meses.

5.4.1.1 Sexo

5.4.1.1.1 Escala modificada de Rankin

Analizamos la escala modificada de Rankin a los 6, 12 y 24 meses según sexo y evaluado según la media de días de estancia en UCI (8,97 días), mostrando el sexo masculino mejor recuperación funcional a los 6, a los 12 y a los 24 meses con una diferencia significativa ($p < 0.05$) (Figura 5.4.1). La puntuación en la escala de Rankin a los 6 meses en hombres es inferior a la de los 2 años en mujeres.



Evaluado según la covariable: Días de estancia en UCI = 8,97

Figura 5.4.1. Medias estimadas de la escala de Rankin a los 6, 12 y 24 meses según sexo y evaluado según la media de días de estancia en UCI (8,97 días).

5.4.1.1.2 Escala GOS

No existe diferencia significativa en cuanto al sexo, a pesar de la peor evolución de las mujeres. Analizado según la media de días de estancia en UCI sólo es significativa entre sexos la puntuación de la escala GOS a 12 meses.

5.4.1.1.3 Índice de Barthel

Analizando el Índice de Barthel debemos tener en cuenta que sólo se valoran los pacientes vivos, ya que es una escala que mide el grado de dependencia de un sujeto.

No hay diferencias entre sexos. Analizándolo por la media de días de estancia en UCI (9,01 días) se aprecia una peor puntuación en las mujeres, pero sin ser significativo.

5.4.1.2 Antecedentes personales

5.4.1.2.1 Escala modificada de Rankin

No hay diferencias para el antecedente de tabaquismo ni para el de dislipemia respecto a la escala de Rankin. Tampoco para el antecedente de cefaleas ni uso de antiagregantes ni abuso de drogas. Los pacientes diabéticos tienden a tener una mayor puntuación en la escala de Rankin a los 6, 12 y 24 meses, pero no es significativo.

Sí hay diferencia significativa al analizar la escala de Rankin a los 6, 12 y 24 meses respecto del antecedente de HTA ($p < 0.05$), obteniendo mayor puntuación en la escala modificada de Rankin aquellos pacientes hipertensos.

5.4.1.2.2 Escala GOS

No hay diferencias para los antecedentes de tabaquismo, dislipemia, o diabetes mellitus respecto a la escala GOS. Tampoco para los antecedentes de cefaleas, toma de antiagregantes o abuso de drogas.

Sí hay diferencia significativa al analizar la escala GOS a los 6, 12 y 24 meses respecto del antecedente de HTA ($p < 0.05$), obteniendo menor puntuación en la escala GOS aquellos pacientes hipertensos.

5.4.1.2.3 Índice de Barthel

No hay diferencias para el antecedente de tabaquismo, HTA o dislipemia. Tampoco para el antecedente de cefaleas. Para los pacientes diabéticos hay diferencia significativa en la escala de Barthel a los 6, 12 y 24 meses al compararlos con los no diabéticos ($p < 0.05$), presentando mayor dependencia los diabéticos (Figura 5.4.2).

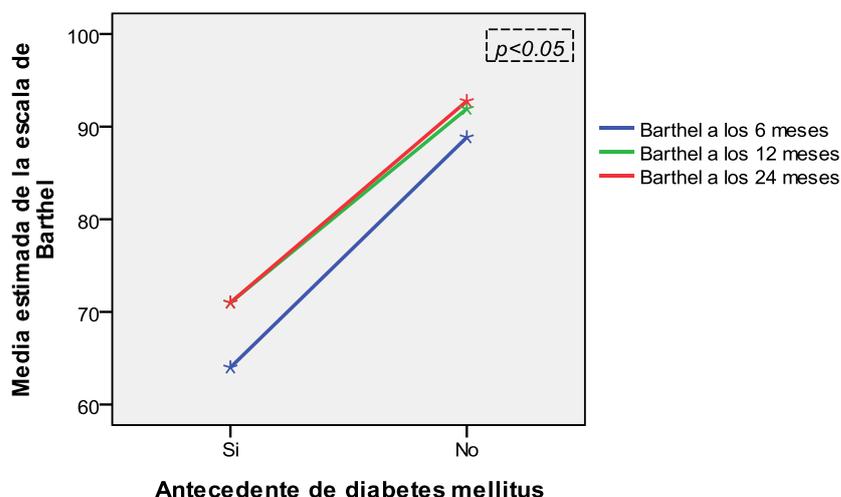


Figura 5.4.2. Medias estimadas del Índice de Barthel a los 6, 12 y 24 meses según el antecedente de diabetes mellitus.

5.4.1.3 Complicaciones en UCI

5.4.1.3.1 Escala modificada de Rankin

Primero analizamos si la presencia de alguna complicación influye en la escala modificada de Rankin, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa en la escala a los 6, 12 y 24 meses según hubiese habido alguna complicación en la evolución o no ($p < 0.001$) (Figura 5.4.3).

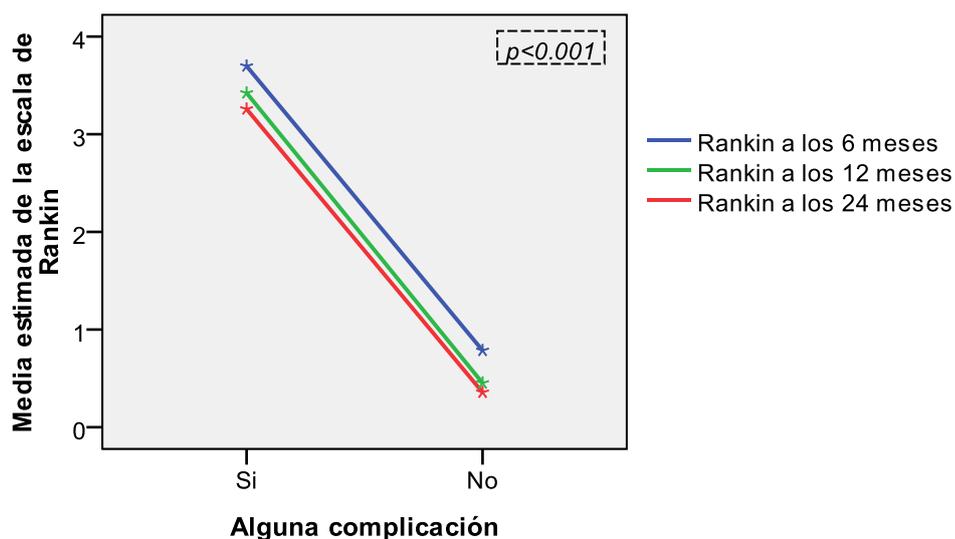


Figura 5.4.3. Medias estimadas de la escala de Rankin a los 6, 12 y 24 meses según la presencia de alguna complicación durante el ingreso hospitalario.

Analizando las complicaciones una a una, obtuvimos una diferencia estadísticamente significativa en la escala modificada de Rankin a los 6, a los 12 y a los 24 meses entre los pacientes que presentaron resangrado ($p < 0.001$), infarto cerebral ($p < 0.001$), hidrocefalia ($p < 0.05$), edema cerebral ($p < 0.001$), convulsiones ($p < 0.05$) e infección en UCI ($p < 0.001$), y los que no presentaron dicha complicación. En las Figuras 5.4.4, 5.4.5, 5.4.6, 5.4.7, 5.4.8 y 5.4.9 se representan las medias estimadas de la escala modificada de Rankin a los 6, 12 y 24 meses según las distintas complicaciones.

No hubo diferencia significativa para la presencia de vasoespasmos en UCI o alguna complicación durante la embolización.

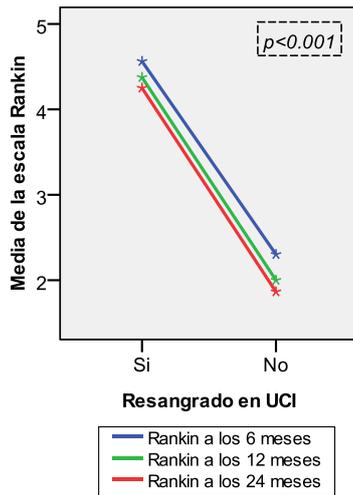


Figura 5.4.4. Medias estimadas de la escala Rankin según la complicación de resangrado.

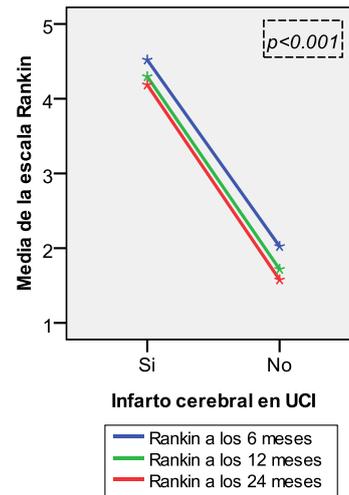


Figura 5.4.5. Medias estimadas de la escala de Rankin según la complicación de infarto cerebral.

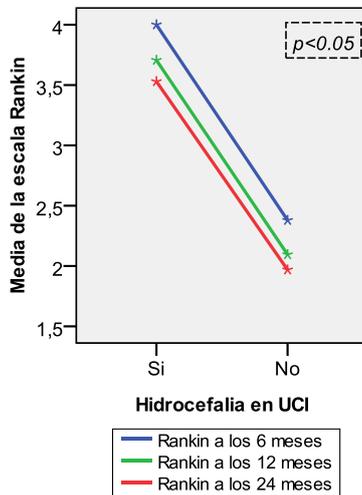


Figura 5.4.6. Medias estimadas de la escala Rankin según la complicación de hidrocefalia.

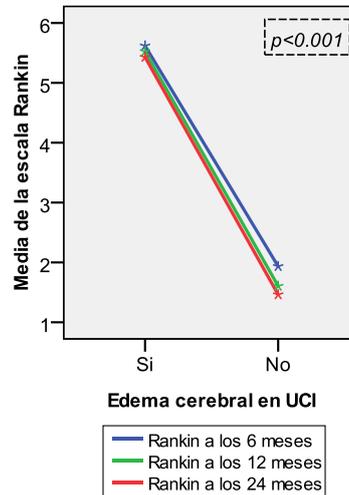


Figura 5.4.7. Medias estimadas de la escala de Rankin según la complicación de edema cerebral.

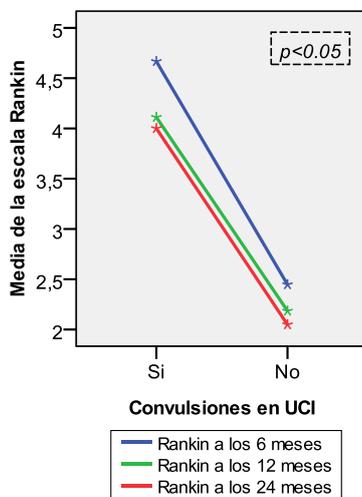


Figura 5.4.8. Medias estimadas de la escala de Rankin según la complicación de convulsiones.

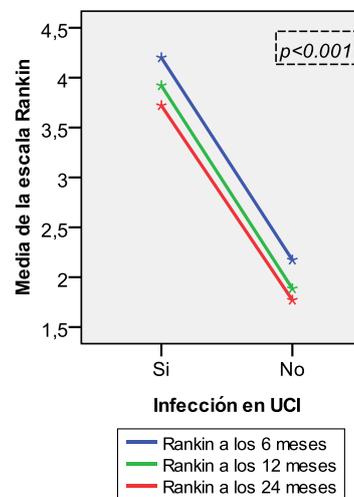


Figura 5.4.9. Medias estimadas de la escala de Rankin según la complicación de infección.

Los pacientes que presentaron alguna complicación durante la embolización tienden a obtener mayor puntuación en la escala modificada de Rankin, tanto a los 6, como a los 12 y a los 24 meses, pero esta diferencia no es significativa (a los 12 y 24 meses, $p=0.054$ y $p=0.08$ respectivamente). Analizando las complicaciones por separado, no hay diferencia para la ruptura del aneurisma durante la embolización, para la emigración del coil, o para la emigración de una espira.

Sí hay diferencia significativa en la escala de Rankin en aquellos pacientes que presentaron infarto cerebral tras la embolización ($p<0.05$), aquellos que sufrieron una alteración de conciencia durante más de 48 horas tras la embolización ($p<0.001$), los que presentaron algún déficit motor o alteración de pares craneales durante más de 24 horas tras la embolización ($p<0.05$), a los 6, a los 12 y a los 24 meses.

Únicamente hubo diferencias significativas en las diferentes complicaciones entre sexos para la complicación de infección, siendo más frecuente en el sexo masculino (un 32% de los hombres frente a un 16% de las mujeres, $p= 0.03$).

5.4.1.3.2 Escala GOS

Para alguna complicación ($p<0.001$), el resangrado ($p<0.001$), infarto cerebral ($p<0.001$), edema cerebral ($p<0.001$) e infección en UCI ($p<0.05$), es significativo el GOS a 6, 12 y 24 meses. Para el vasoespasmo solo es significativo el GOS a 12 meses. Para la hidrocefalia es significativo a 6 y 12 meses, a los 24 meses hay una tendencia a la significación ($p=0.059$).

No hay diferencias en la escala GOS según la presencia de alguna complicación en la embolización. Analizando las complicaciones por separado, no hay diferencia para la rotura del aneurisma durante la embolización, la emigración del coil, o la emigración de una espira. Sí hay diferencia significativa en la escala de GOS en aquellos pacientes que presentaron infarto cerebral tras la embolización ($p<0.05$), aquellos que sufrieron una alteración de conciencia durante más de 48 horas tras la embolización ($p<0.001$), los que presentaron algún déficit motor o alteración de pares craneales durante más de 24 horas tras la embolización ($p<0.05$), a los 6, 12 y 24 meses.

5.4.1.3.3 Índice de Barthel

Para la presencia de alguna complicación ($p<0.05$), edema cerebral ($p<0.05$) e infección en UCI ($p<0.001$), el Índice de Barthel es significativo a 6, 12 y 24 meses. Para las complicaciones de infarto cerebral y convulsiones, sólo es significativa entre

pacientes con y sin dicha complicación a los 6 meses; no hay diferencia a los 12 y a los 24 meses. No hay diferencia significativa para el resangrado, el vasoespasmio, ni la hidrocefalia, a pesar de que hay una menor puntuación en la escala de Barthel cuando existen estas complicaciones.

Tampoco hay diferencias para complicaciones en la embolización. No se analizaron cada una de las complicaciones por separado por existir un número escaso de pacientes vivos con cada una de las complicaciones, no considerándolo representativo de la muestra.

5.4.1.4. Escalas de calidad de vida a los 24 meses según grupos

5.4.1.4.1 Escala modificada de Rankin

En la Tabla 5.4.1 se representan las características generales y complicaciones de los pacientes según la puntuación en la escala de Rankin modificada a los 24 meses dividido en tres grupos según lo descrito en el apartado 5.3.3.1.

		Puntuación en la escala de Rankin a los 24 meses			
		0-2	3-4	5-6	<i>p</i>
		Recuento (%)	Recuento (%)	Recuento (%)	
Sexo	Hombre	32 (43.8%)	4 (66.7%)	11 (33.3%)	<i>NS</i>
	Mujer	41 (56.2%)	2 (33.3%)	22 (66.7%)	<i>NS</i>
Cirugía		8 (11%)	0 (0%)	2 (6.1%)	<i>NS</i>
Arteriografía		72 (98.6%)	6 (100%)	25 (75.8%)	<i>0.000</i>
Tratamiento endovascular		57 (78.1%)	6 (100%)	25 (75.8%)	<i>NS</i>
Antecedente de tabaquismo		30 (41.1%)	2 (33.3%)	11 (33.3%)	<i>NS</i>
Antecedente de HTA		24 (32.9%)	4 (66.7%)	18 (54.5%)	<i>0.022</i>
Antecedente de diabetes		3 (4.1%)	0 (0%)	4 (12%)	<i>NS</i>
Antecedente de dislipemia		20 (27.4%)	2 (33.3%)	6 (18.2%)	<i>NS</i>
Antecedente de uso de drogas		4 (5.5%)	1 (16.7%)	2 (6.1%)	<i>NS</i>
Antecedente de cefaleas		17 (23.3%)	0 (0%)	4 (12.1%)	<i>NS</i>
Alguna complicación		33 (45.2%)	5 (83.3%)	32 (97%)	<i>0.000</i>
Resangrado en UCI		5 (6.8%)	0 (0%)	11 (33.3%)	<i>0.001</i>
Vasoespasmio en UCI		8 (11%)	0 (0%)	7 (21.2%)	<i>NS</i>
Hidrocefalia en UCI		8 (11%)	2 (33.3%)	7 (21.2%)	<i>NS</i>
Edema cerebral en UCI		2 (2.7%)	1 (16.7%)	18 (54.5%)	<i>0.000</i>

	Puntuación en la escala de Rankin a los 24 meses			
	0-2	3-4	5-6	<i>p</i>
	Recuento (%)	Recuento (%)	Recuento (%)	
Infarto cerebral en UCI	9 (12.3%)	2 (33.3%)	16 (48.5%)	0.000
Convulsiones en UCI	3 (4.1%)	1 (16.7%)	5 (15.2%)	0.041
Infección en UCI	9 (12.3%)	4 (66.7%)	12 (36.4%)	0.001
Complicaciones embolización	10 (13.7%)	0 (0%)	10 (30.3%)	NS (0.069)
Éxito < 48h embolización	0 (0%)	0 (0%)	6 (18.2%)	0.000

Tabla 5.4.1. Características generales y complicaciones según grupos de la escala modificada de Rankin a los 24 meses.

NS: no significativo.

Al comparar los tres grupos entre sí se aprecia significación estadística en cuanto a los pacientes con antecedente de HTA, estando más presente en los grupos con puntuación más alta en la escala de Rankin, y aquellos que presentan alguna complicación en la evolución. Las complicaciones de resangrado, edema e infarto cerebral, convulsiones e infección en UCI, establecen una diferencia estadísticamente significativa entre grupos, estando más presentes en los pacientes con peor puntuación en la escala modificada de Rankin y, así mismo, tiene una calidad de vida más restringida. La arteriografía es significativa para la escala de Rankin porque hubo pacientes del grupo 3 que murieron antes de su realización.

5.4.1.4.2 Escala GOS

Dividimos la puntuación en la escala GOS en tres grupos según la discapacidad según lo descrito en el apartado 5.3.3.2.

Al comparar los tres grupos entre sí se aprecia significación estadística en cuanto a los pacientes con antecedente de HTA ($p=0.009$) y aquellos que presentan alguna complicación en la evolución ($p=0.000$). Las complicaciones de resangrado ($p=0.001$), hidrocefalia ($p=0.018$), edema ($p=0.000$) e infarto cerebral ($p=0.000$), infección en UCI ($p=0.001$) y convulsiones ($p=0.01$), establecen una diferencia estadísticamente significativa entre grupos.

5.4.1.4.3 Índice de Barthel

Dividimos la puntuación en el Índice de Barthel en tres grupos de grados de dependencia según lo descrito en el apartado 5.3.3.3. En la Tabla 5.4.2 se representan

las características generales y complicaciones de los pacientes según grupos de la escala de Barthel a los 24 meses.

	Puntuación en la escala de Barthel a los 24 meses					
	0 - 40	41 - 90	91 - 100	Total	<i>p</i>	
	Recuento (%)	Recuento (%)	Recuento (%)	Recuento (%)		
Sexo	Hombre	2 (40%)	5 (50%)	31 (45.6%)	38 (45.8%)	<i>NS</i>
	Mujer	3 (60%)	5 (50%)	37 (54.4%)	45 (54.2%)	<i>NS</i>
Cirugía	1 (20%)	0 (0%)	8 (11.8%)	9 (10.8%)	<i>NS</i>	
Arteriografía	5 (100%)	10 (100%)	67 (98.5%)	82 (98.8%)	<i>NS</i>	
Tratamiento endovascular	5 (100%)	9 (90%)	53 (77.9%)	67 (80.7%)	<i>NS</i>	
Antecedente de tabaquismo	1 (20%)	5 (50%)	27 (39.7%)	33 (39.8%)	<i>NS</i>	
Antecedente de HTA	2 (40%)	5 (50%)	22 (32.4%)	29 (34.9%)	<i>NS</i>	
Antecedente de diabetes	2 (40%)	0 (0%)	3 (4.4%)	5 (6%)	<i>0.02</i>	
Antecedente de dislipemia	2 (40%)	4 (40%)	18 (26.5%)	24 (28.9%)	<i>NS</i>	
Antecedente de uso de drogas	0 (0%)	2 (20%)	3 (4.4%)	5 (6%)	<i>NS</i>	
Antecedente de cefaleas	1 (20%)	1 (10%)	16 (23.5%)	18 (21.7%)	<i>NS</i>	
Alguna complicación	4 (80%)	8 (80%)	29 (42.6%)	41 (49.4%)	<i>0.009</i>	
Resangrado en UCI	1 (20%)	0 (0%)	5 (7.4%)	6 (7.2%)	<i>NS</i>	
Vasoespasmó en UCI	0 (0%)	0 (0%)	8 (11.8%)	8 (9.6%)	<i>NS</i>	
Hidrocefalia en UCI	0 (0%)	4 (40%)	6 (8.8%)	10 (12%)	<i>NS</i>	
Edema cerebral en UCI	2 (40%)	1 (10%)	1 (1.5%)	4 (4.8%)	<i>0.001</i>	
Infarto cerebral en UCI	2 (40%)	2 (20%)	8 (11.8%)	12 (14.5%)	<i>NS</i>	
Convulsiones en UCI	1 (20%)	1 (10%)	3 (4.4%)	5 (6%)	<i>NS</i>	
Infección en UCI	3 (60%)	4 (40%)	8 (11.8%)	15 (18.1%)	<i>0.001</i>	
Complicaciones embolización	1 (20%)	0 (0%)	10 (14.7%)	11 (13.3%)	<i>NS</i>	

Tabla. 5.4.2. Características generales y complicaciones según grupos del Índice de Barthel a los 24 meses.

HTA: hipertensión arterial; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; NS: no significativo.

Al comparar los tres grupos entre sí se aprecia significación estadística en cuanto a los pacientes con antecedente de diabetes y aquellos que presentaron alguna complicación en la evolución. Las complicaciones que marcan una diferencia

significativa en la calidad de vida de los supervivientes son el edema cerebral y la infección en UCI.

5.4.2 MORTALIDAD

Los datos generales en cuanto a mortalidad se describen en la Tabla 5.4.3.

		Mortalidad				p
		Sí		No		
		Media (DE)	Recuento (%)	Media (DE)	Recuento (%)	
Edad		60.2 (13.7)		52.8 (11.7)		0.005
Sexo	Hombre		9 (31%)		41 (46.6%)	NS
	Mujer		20 (69%)		47 (53.4%)	
Procedencia	Urgencias		12 (41.4%)		40 (45.5%)	NS
	Planta		0 (0%)		2 (2.3%)	
	Otro Hospital		17 (58.6%)		46 (52.3%)	
Días estancia en UCI		8.9 (6.6)		9.0 (8.0)		NS
Días estancia en el Hospital		17.6 (20.2)		29.4 (24.1)		0.02
Días de ventilación mecánica		5.7 (6.0)		2.8 (5.8)		0.02
Cirugía			1 (3.4%)		9 (10.2%)	NS
Arteriografía			21(72.4%)		87(98.9%)	0.000
Tratamiento endovascular			21(72.4%)		70 (79.5%)	NS
Antecedente tabaquismo			10 (34.5%)		35 (39.8%)	NS
Antecedente HTA			17 (58.6%)		30 (34.1%)	0.028
Antecedente diabetes			2 (6.9%)		5 (5.7%)	NS
Antecedente dislipemia			4 (13.8%)		25 (28.4%)	NS
Antecedente cefaleas			3 (10.3%)		19 (21.6%)	NS
Antecedente antiagregación			2 (6.9%)		2 (2.3%)	NS
Latencia: inicio-llegada		10.3 (26.2)		16.1 (35.5)		NS
Latencia: inicio-ingreso UCI		15.8 (27.9)		28.2 (52.3)		NS
Latencia: llegada-TC		1.4 (1.1)		4.0 (10.5)		NS
Latencia: llegada-angiografía		68.6 (47.3)		65.3 (59.1)		NS
Latencia: inicio-cirugía		180 (-)		580 (1,231.8)		NS
Latencia: inicio-embolización		80.6 (51.3)		120.4 (188.5)		NS
Alguna complicación			29 (100%)		42 (47.7%)	0.000
Resangrado en UCI			10 (34.5%)		6 (6.8%)	0.001
Vasoespasmó en UCI			7 (24.1%)		8 (9.1%)	NS (0.052)

	Mortalidad				<i>p</i>
	Sí		No		
	Media (DE)	Recuento (%)	Media (DE)	Recuento (%)	
Hidrocefalia en UCI		7 (24.1%)		11 (12.5%)	NS
Edema cerebral en UCI		17 (58.6%)		5 (5.7%)	0.000
Infarto cerebral en UCI		15 (51.7%)		12 (13.6%)	0.000
Convulsiones en UCI		4 (13.8%)		5 (5.7%)	NS
Infección en UCI		10 (34.5%)		16 (18.2%)	NS (0.077)
Complicaciones angiografía		2 (6.9%)		1 (1.1%)	NS
Complicaciones embolización		9 (31%)		11 (12.5%)	0.043

Tabla 5.4.3. Datos generales relacionados con la mortalidad en la HSA.

Los datos cualitativos se expresan como recuento (porcentaje) y los datos cuantitativos como Media (DE). UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; HTA: hipertensión arterial; HSA: hemorragia subaracnoidea; HIV: hemorragia intraventricular; HIP: hemorragia intraparenquimatosa; TC: tomografía computarizada; NS: no significativo.

Existen diferencias estadísticamente significativas de algunas variables en relación a la mortalidad, como son la edad, los días de estancia en el hospital y de ventilación mecánica y el antecedente de HTA. Las complicaciones que fueron significativas en cuanto a la mortalidad en el análisis estadístico fueron el resangrado, el edema cerebral, el infarto cerebral en UCI y la presencia de complicaciones en la embolización. El vasoespasmio y la infección en UCI no resultaron significativos, pero muestran una tendencia a la significación ($p= 0.052$ y 0.077 respectivamente).

5.5 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD EN FASE AGUDA

5.5.1 DISTRIBUCIÓN DE LA MORBILIDAD SEGÚN LAS ESCALAS DE GRAVEDAD

Para valorar la morbilidad y situación funcional de los pacientes con HSA utilizamos la escala modificada de Rankin, la escala de GOS y el Índice de Barthel a los 6, a los 12 y a los 24 meses, relacionándolas con las escalas específicas de gravedad en fase aguda GCS, Hunt y Hess, WFNS, Fisher y Ogilvy y Carter, y con las escalas generales del paciente crítico APACHE II y SOFA.

5.5.1.1 Análisis de las escalas de calidad de vida según escalas de gravedad

5.5.1.1.1 Escala modificada de Rankin

En las Figuras 5.5.1, 5.5.2, 5.5.3 y 5.5.4 se representa el pronóstico de los pacientes según la escala de Rankin a los 6, 12 y 24 meses, y los distintos grados de las escalas de gravedad en fase aguda: Hunt y Hess, WFNS, Fisher y Ogilvy y Carter.

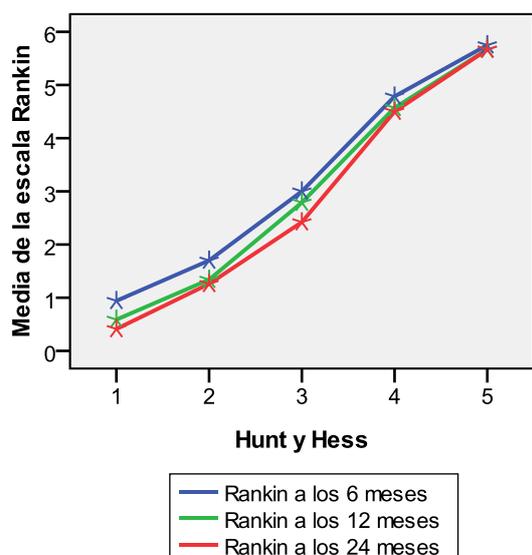


Figura 5.5.1. Medias estimadas de la escala de Rankin según grados de Hunt y Hess.

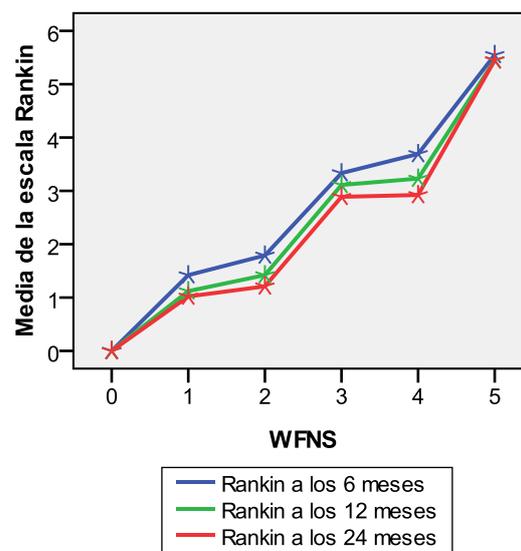


Figura 5.5.2. Medias estimadas de la escala de Rankin según grados de WFNS.

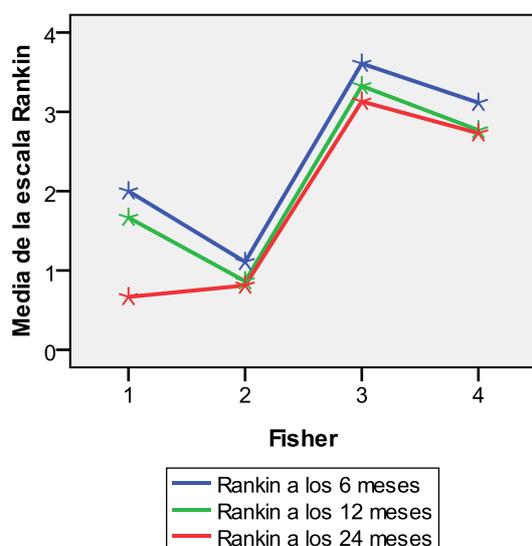


Figura 5.5.3. Medias estimadas de la escala de Rankin según grados de Fisher.

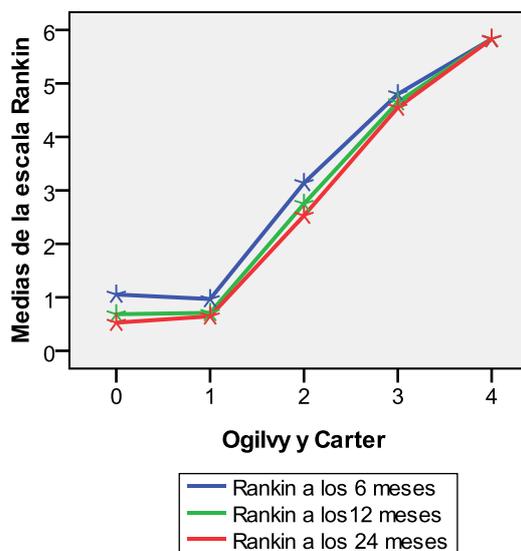


Figura 5.5.4. Medias estimadas de la escala de Rankin según grados de Ogilvy y Carter.

Tanto para la escala de Hunt y Hess, como para la de WFNS y la de Ogilvy y Carter, se observa como a mayor grado en las escalas de gravedad en fase aguda la puntuación de la escala modificada de Rankin va aumentando. Así mismo, se aprecia una tendencia a una mejora en el grado de incapacidad más llamativa en el Rankin de 6 meses a un año que de uno a dos años, con una estabilidad en el Rankin a lo largo del tiempo en aquellos pacientes con grados altos de Hunt y Hess, WFNS y Ogilvy y Carter (probablemente por más fallecimientos).

Analizamos cada escala de gravedad en fase aguda de la HSA con la escala modificada de Rankin a los 6, 12 y 24 meses, dividiendo cada escala en dos grupos según lo explicado en el apartado 5.2. Para las cinco escalas analizadas, existe diferencia significativa en la incapacidad a los a los 6, 12 y 24 meses medido por la escala de Rankin ($p < 0.001$). Los pacientes con los grados de Glasgow 3-8, Hunt y Hess 3-5, WFNS 3-5, Fisher 3-4 y Ogilvy y Carter 3-5, tienen una peor recuperación funcional a los 6, 12 y 24 meses.

Analizando las escalas de gravedad generales del paciente crítico, comprobamos que tanto la escala APACHE II como la escala SOFA presentan diferencia estadísticamente significativa respecto de la escala de Rankin a los 6, a los 12 y a los 24 meses ($p < 0.001$).

5.5.1.1.2 Escala GOS

Dividiendo por grupos las diferentes escalas de gravedad, observamos que para las cinco analizadas, existe diferencia significativa en la dependencia a los 6, 12 y 24 meses medido por la escala de GOS ($p < 0.001$). Los pacientes con los grados de Glasgow 3-8, Hunt y Hess 3-5, WFNS 3-5, Ogilvy y Carter 3-5 y Fisher 3-4, tienen una peor recuperación funcional a los 6, 12 y 24 meses.

Para las escalas generales de gravedad del paciente crítico, observamos que tanto APACHE II como SOFA presentan diferencia significativa según la escala GOS a los 6, 12 y 24 meses ($p < 0.001$).

5.5.1.1.3 Índice de Barthel

En las Figuras 5.5.5, 5.5.6, 5.5.7 y 5.5.8 se representa la dependencia de los pacientes vivos según el Índice de Barthel y los distintos grados de las escalas de gravedad en fase aguda: Hunt y Hess, WFNS, Fisher y Ogilvy y Carter.

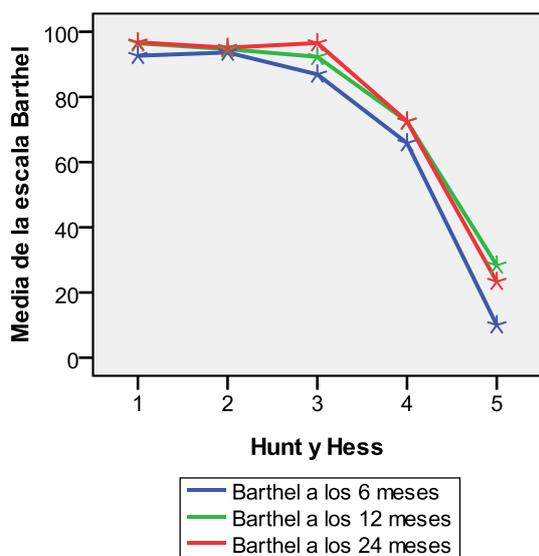


Figura 5.5.5. Medias estimadas de la escala de Barthel según grados de Hunt y Hess.

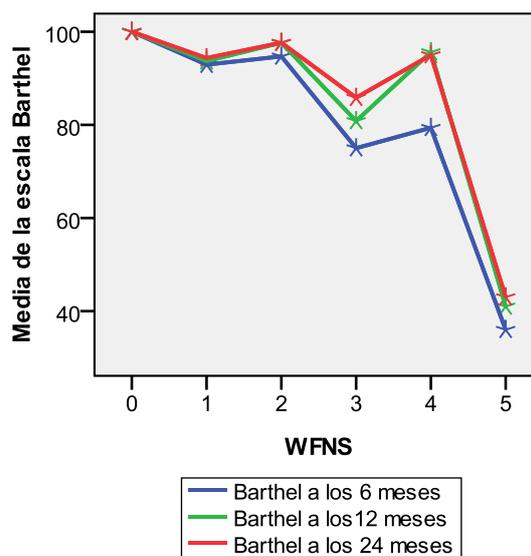


Figura 5.5.6. Medias estimadas de la escala de Barthel según grados de WFNS.

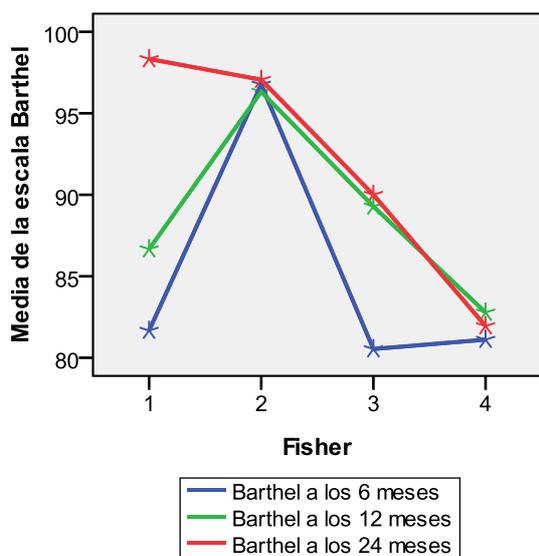


Figura 5.5.7. Medias estimadas de la escala de Barthel según grados de Fisher.

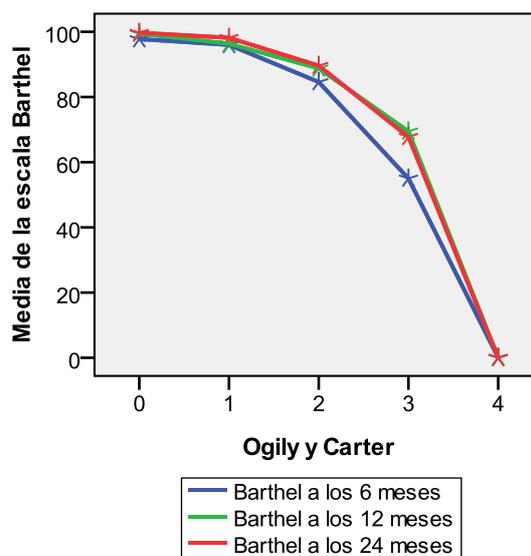


Figura 5.5.8. Medias estimadas de la escala de Barthel según grados de Ogilvy y Carter.

Tanto para la escala de Hunt y Hess, como para la de WFNS y la de Ogilvy y Carter, se observa como a mayor grado en las escalas de gravedad en fase aguda la puntuación del Índice de Barthel disminuye, siendo más acusado en los grados 4 y 5 de la escala de Hunt y Hess, en el grado 5 de la escala de WFNS y en los grados 3 y 4 de la escala de Ogilvy y Carter. En la escala de Fisher, el grado 1 es el que presenta mejor recuperación funcional a lo largo del tiempo; el grado 2 permanece estable en una

buena calidad de vida desde el inicio, obteniendo una puntuación en la escala de Barthel semejante a los 6, 12 y 24 meses (medias estimadas 96.76, 96.32 y 97.05 respectivamente); y el grado 4 es el que denota una peor recuperación funcional, pero aún así permanece en una puntuación mayor de 80.

Dividiendo en grupos las diferentes escalas de gravedad de la HSA, tanto para la escala de coma de Glasgow ($p < 0.001$), para la de Hunt y Hess ($p < 0.05$), para la WFNS ($p < 0.05$), para la de Ogilvy y Carter ($p < 0.001$), existe diferencia significativa en la dependencia a los 6, 12 y 24 meses medido por el Índice de Barthel. Los pacientes con los grados de Glasgow 3-8, Hunt y Hess 3-5, WFNS 3-5, y Ogilvy y Carter 3-5 que sobreviven, tienen una mayor dependencia física a los 6, 12 y 24 meses. Según la escala Fisher, la diferencia entre ambos grupos es significativa a los 6 y a los 24 meses.

Dividiendo en grupos las escalas de gravedad del paciente crítico, tanto para el APACHE II como para la escala SOFA, la puntuación en la escala de Barthel es significativa en los dos grupos a los 6, 12 y 24 meses.

5.5.1.2 Distribución de las escalas de gravedad según las escalas de calidad de vida a los 24 meses

5.5.1.2.1 Escala modificada de Rankin

Dividimos la escala de Rankin modificada en 3 grupos según lo descrito en el apartado 5.3.3.1: incapacidad leve (Rankin 0-2, grupo 1), moderada (Rankin 3-4, grupo 2) o severa/éxitus (Rankin 5-6, grupo 1).

En la Tabla 5.5.1 se representan las medianas de las escalas de gravedad en fase aguda según los diferentes grupos de la escala modificada de Rankin. En la Figura 5.5.9 se representa la distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos de la escala de Rankin a los 24 meses.

	Puntuación en la escala de Rankin a los 24 meses			
	0-2	3-4	5-6	<i>p</i>
	Mediana (extremos)	Mediana (extremos)	Mediana (extremos)	
Glasgow	15 (4-15)	12 (3-15)	6 (3-15)	0.000
Hunt y Hess	2 (1-4)	3 (1-5)	4 (2-5)	0.000
Fisher	3 (1-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.000
WFNS	1 (0-5)	3 (1-5)	5 (1-5)	0.000

	Puntuación en la escala de Rankin a los 24 meses			
	0-2	3-4	5-6	<i>p</i>
	Mediana (extremos)	Mediana (extremos)	Mediana (extremos)	
Ogilvy y Carter	1 (0-3)	3 (2-3)	3 (0-4)	0.000
APACHEII	6 (0-18)	12 (8-21)	16 (1-25)	0.000
SOFA	1 (0-11)	4 (0-8)	6 (0-12)	0.000

Tabla 5.5.1. Escalas de gravedad según grupos de la escala de Rankin a los 24 meses. WFNS: escala de World Federation of Neurosurgeons; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; NS: no significativo.

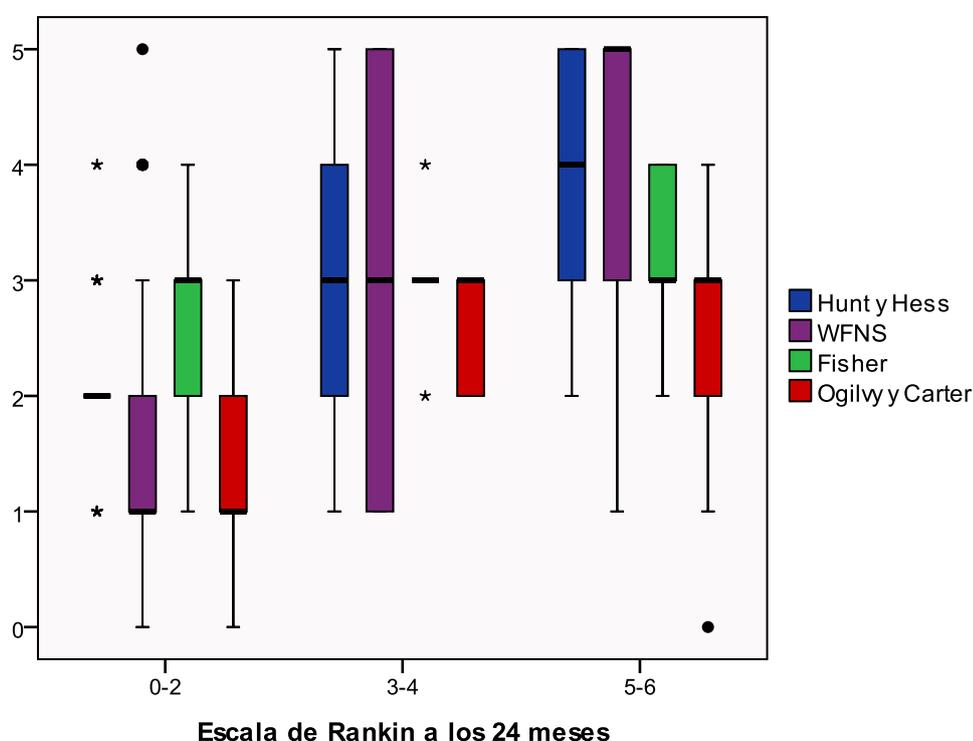


Figura 5.5.9. Distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos de la escala de Rankin a los 24 meses.

La diferencia es estadísticamente significativa en los tres grupos de la escala modificada de Rankin para todas las escalas de gravedad. Lo cual se traduce en que una peor puntuación en las escalas de gravedad en fase aguda nos indica una peor recuperación funcional del paciente a los 24 meses de haber sufrido una HSA espontánea aneurismática.

Observando la distribución en el diagrama de cajas, apreciamos un aumento progresivo en la puntuación de las escalas de Hunt y Hess y WFNS conforme aumenta la escala modificada de Rankin, traduciéndose como a mejor estado clínico en el momento del ingreso hospitalario menor puntuación de la escala de Rankin y mejor calidad de vida. Esta progresión no es tan evidente para la escala de Fisher ni para la escala de Ogilvy y Carter.

5.5.1.2.2 Escala GOS

Dividimos la puntuación en la escala de GOS a los 24 meses en 3 grupos según lo descrito en el apartado 5.3.3.2: fallecimiento o estado vegetativo (1-2), discapacidad moderada-severa (3-4) y sin síntomas o con incapacidad leve (5).

En la Tabla 5.5.2 se representan las medianas de las escalas de gravedad en fase aguda según los diferentes grupos de la escala GOS. En la Figura 5.5.10 se representa la distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos de la escala GOS a los 24 meses.

	Puntuación de la escala de GOS a los 24 meses			
	1-2	3-4	5	<i>p</i>
	Mediana (extremos)	Mediana (extremos)	Mediana (extremos)	
Glasgow	6 (3-15)	14 (3-15)	15 (7-15)	0.000
Hunt y Hess	4 (2-5)	3 (1-5)	2 (1-4)	0.000
Fisher	3 (2-4)	3 (1-4)	2 (1-4)	0.000
WFNS	5 (1-5)	2 (1-5)	1 (1-4)	0.000
Ogilvy y Carter	1 (0-3)	3 (2-3)	3 (0-4)	0.000
APACHEII	16 (1-25)	9 (2-21)	6 (1-17)	0.000
SOFA	6 (0-12)	3 (0-11)	0 (0-6)	0.000

Tabla 5.5.2. Escalas de gravedad según grupos de la escala GOS a los 24 meses.

GOS: Glasgow Outcome Scale; WFNS: escala de World Federation of Neurosurgeons; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; NS: no significativo.

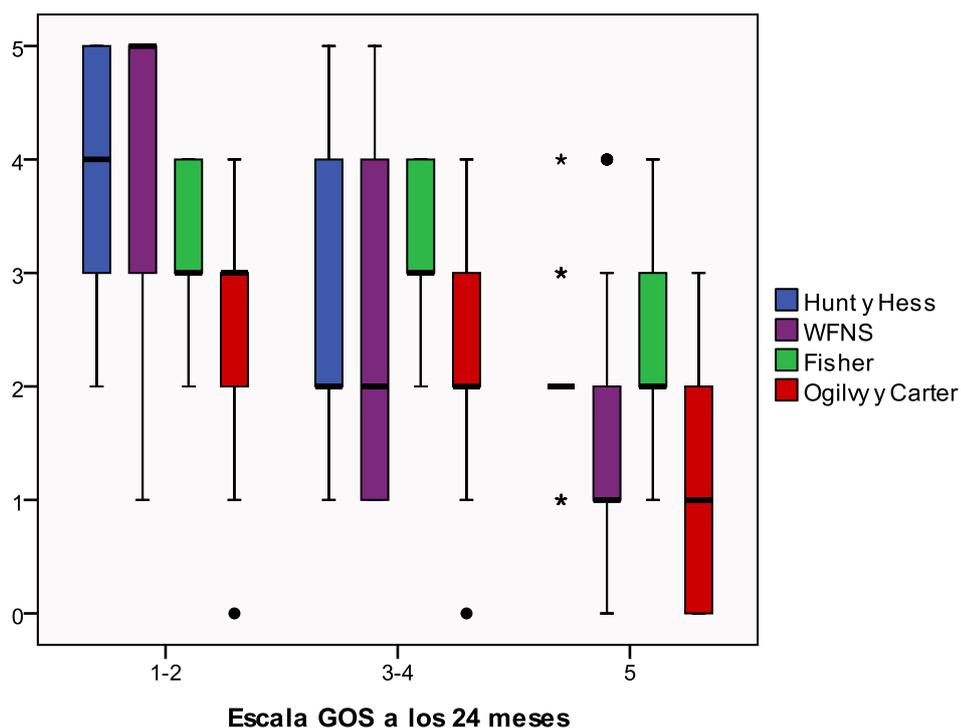


Figura 5.5.10. Distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos de la escala GOS a los 24 meses

La diferencia es estadísticamente significativa en los tres grupos de la escala de GOS a los 24 meses para todas las escalas de gravedad. Lo cual se traduce en que un peor grado en las escalas de gravedad en fase aguda nos indica un peor pronóstico del paciente a los 24 meses de haber sufrido una HSA espontánea aneurismática.

Observando la distribución en el diagrama de cajas, apreciamos un descenso progresivo en la puntuación de las diferentes escalas conforme aumenta la escala de GOS, traduciéndose como a mejor estado clínico en el momento del ingreso hospitalario mayor puntuación de GOS y mejor calidad de vida.

5.5.1.2.3 Índice de Barthel

Dividimos la escala de Barthel a los 24 meses en 3 grupos según lo descrito en el apartado 5.3.3.3: dependencia severa (0-40), dependencia leve-moderada (41-90) o independencia (91-100).

En la Tabla 5.5.3 se representan las medianas de las escalas de gravedad en fase aguda según los diferentes grupos de la escala de Barthel a los 24 meses. En la Figura 5.5.11 se representa la distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos de la escala de Barthel a los 24 meses.

	Puntuación en la escala de Barthel a los 24 meses				p
	0-40	41-90	91-100	Total	
	Mediana (extremos)	Mediana (extremos)	Mediana (extremos)	Mediana (extremos)	
Glasgow	14 (3-15)	14 (3-15)	15 (4-15)	15 (3-15)	NS
Hunt y Hess	4 (2-5)	3 (1-5)	2 (1-4)	2 (1-5)	0.002
Fisher	4 (2-4)	3 (2-4)	2 (1-4)	3 (1-4)	0.005
WFNS	3 (1-5)	2 (1-5)	1 (0-5)	1 (0-5)	NS
Ogilvy y Carter	3 (2-4)	2 (1-3)	1 (0-3)	1 (0-4)	0.000
APACHE II	11 (8-23)	10 (5-21)	6 (0-18)	6 (0-23)	0.000
SOFA	6 (0-11)	5 (0-8)	1 (0-11)	1 (0-11)	0.002

Tabla 5.5.3. Escalas de gravedad según grupos del Índice de Barthel a los 24 meses.

WFNS: escala de World Federation of Neurosurgeons; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; NS: no significativo.

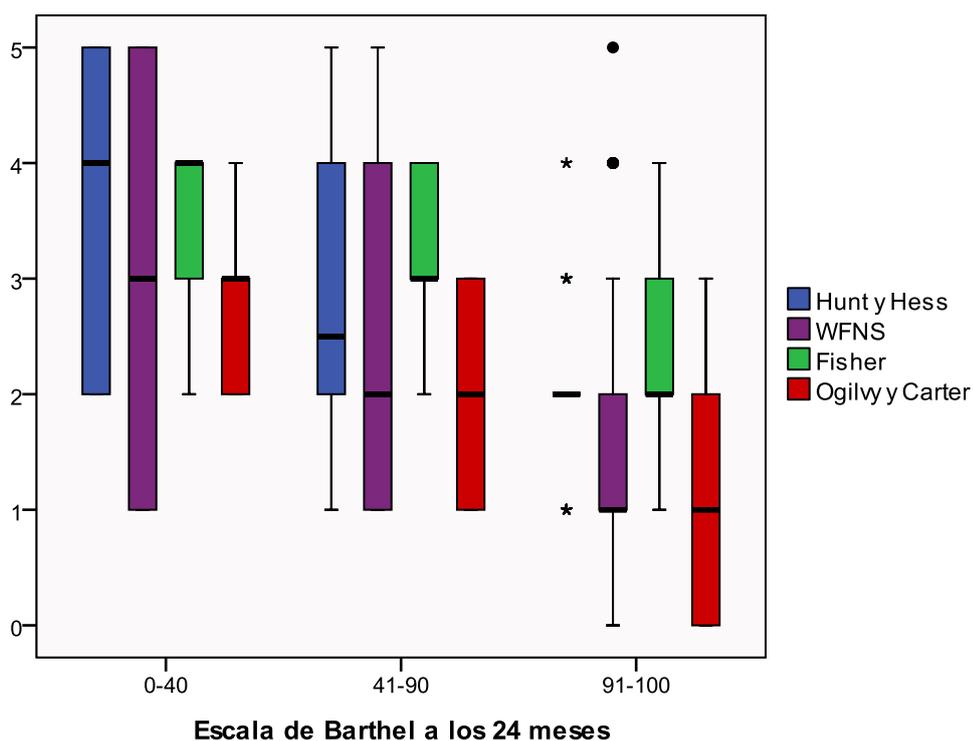


Figura 5.5.11. Distribución de las escalas de gravedad de la HSA según grupos de la escala de Barthel a los 24 meses.

La diferencia es estadísticamente significativa entre los tres grupos de la escala de Barthel para las escalas de Hunt y Hess, Fisher, Ogilvy y Carter, APACHE II y SOFA. Ni la escala de coma de Glasgow ni la WFNS, son significativas entre grupos.

Observando la distribución en el diagrama de cajas, apreciamos un descenso progresivo en la puntuación de las diferentes escalas conforme aumenta la puntuación del Índice de Barthel, traduciéndose como a mejor estado clínico en el momento del ingreso hospitalario mayor puntuación del Índice de Barthel a los 24 meses y mayor autonomía para la realización de actividades habituales.

5.5.2 DISTRIBUCIÓN DE LA MORTALIDAD SEGÚN LAS ESCALAS DE GRAVEDAD

5.5.2.1 Escala de Hunt y Hess

Se analizó la distribución de la mortalidad de la escala de Hunt y Hess mediante la prueba de chi-cuadrado con tendencia lineal, resultando en la escala una asociación significativa con una $p < 0.0001$.

Al comparar porcentajes en la distribución del diagrama de barras, se observa que la progresión, en los pacientes clasificados por esta escala, presenta una concordancia respecto a los grados y la mortalidad, observando como a mayor grado en la escala de Hunt y Hess hay mayor mortalidad, progresivamente ascendente (Figura 5.5.12).

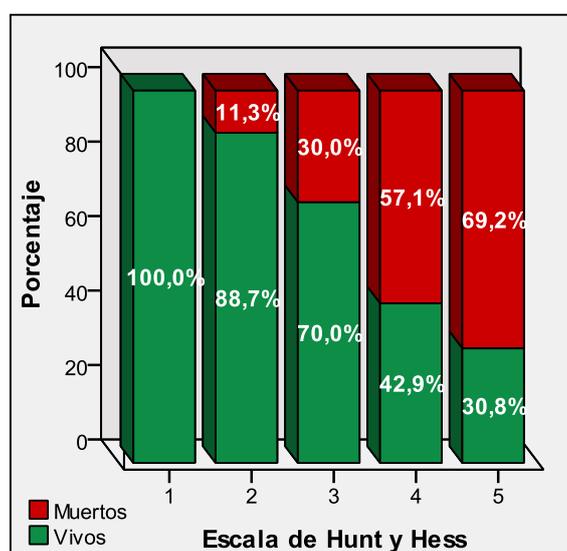


Figura 5.5.12. Distribución de la mortalidad según la escala de Hunt y Hess.

5.5.2.2 Escala de WFNS

Cuando se analizó la asociación en la distribución de la mortalidad, según los grados de la escala de WFNS, se comprueba de nuevo que era significativa con una $p < 0.0001$.

En el diagrama de barras, que recoge la distribución del porcentaje de pacientes vivos y muertos, se obtiene una progresión continua en los distintos grados de la escala de gravedad, siendo similar a la seguida por la escala de Hunt y Hess (Figura 5.5.13).

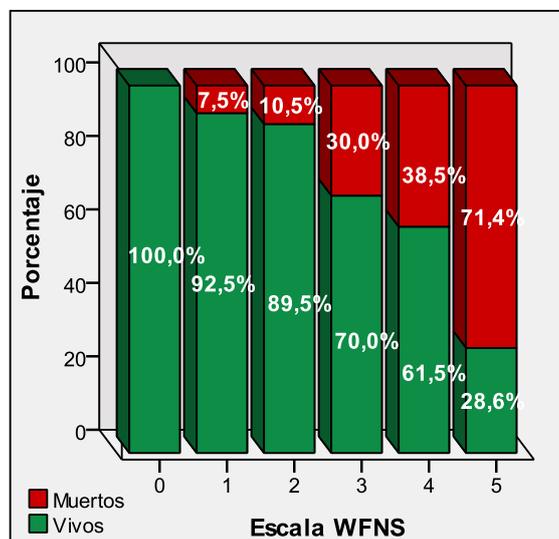


Figura 5.5.13. Distribución de la mortalidad según la escala de WFNS.

5.5.2.3 Escala de Fisher

Al analizar la asociación en la distribución de la mortalidad según los grados de la escala de Fisher, se comprueba que era significativa con una $p = 0.015$.

La progresión de la escala resultó creciente en los primeros 3 grados, experimentando un salto brusco en el tercer grado. En el cuarto grado se observa un aumento de la supervivencia respecto del grado 3 (Figura 5.5.14).

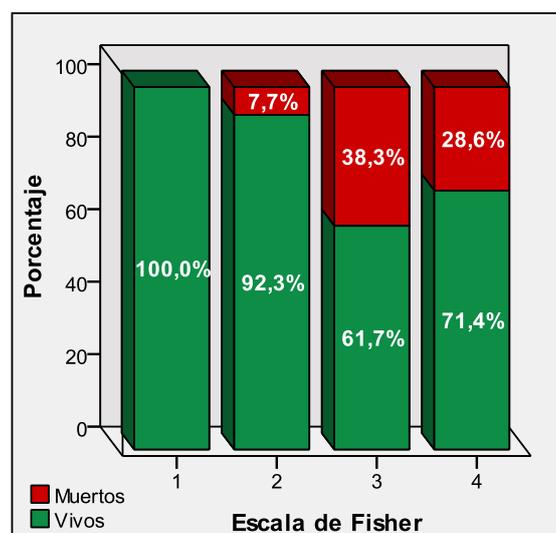


Figura 5.5.14. Distribución de la mortalidad según la escala de Fisher.

5.5.2.4 Escala de Ogilvy y Carter

Se valoró la distribución de la mortalidad en la escala de Ogilvy y Carter, resultando significativa en su conjunto y en cada uno de los diferentes grados, con una significación $p < 0.0001$.

En esta escala se advierte una progresión menos lineal a las observadas para la escala de Hunt y Hess y WFNS, ya que presenta una discordancia entre el grado 0 y 1, con un aumento de la supervivencia del grado 1 respecto al 0, de forma que la mayor gravedad suponía un descenso en la razón de riesgo (Factor protector). En el resto de los grados la mortalidad fue progresivamente ascendente (Figura 5.5.15).

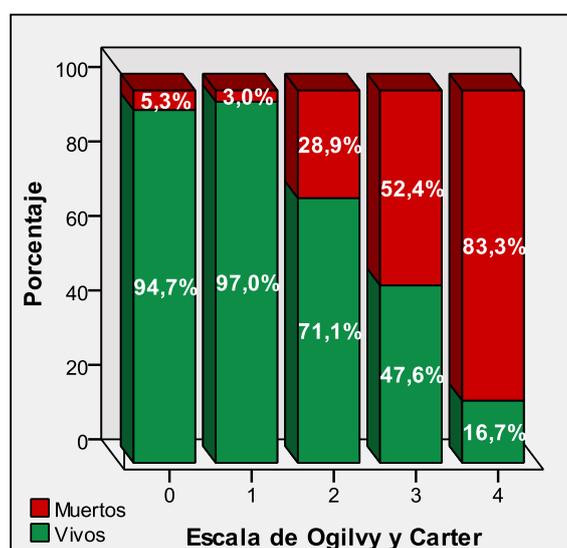


Figura 5.5.15. Distribución de la mortalidad según la escala de Ogilvy y Carter.

5.5.2.5 Escala de coma de Glasgow

Especial interés presenta la determinación del punto de corte en la escala de Glasgow, punto a partir del cual el pronóstico del paciente es de mala evolución. Para su obtención aplicamos el análisis mediante la curva ROC (Figura 5.5.16).

En la población de estudio el porcentaje de pacientes que quedaba debajo del área de la curva ROC fue del 82%, porcentaje de población suficiente para considerar válidos los resultados obtenidos. A partir de la curva ROC hallamos el mejor punto de corte según los criterios de Youden. El valor del GCS buscado será aquel lo suficientemente específico para que detecte aquellos pacientes que van a evolucionar mal sin el riesgo de clasificarlos incorrectamente y con la suficiente sensibilidad para que todos los pacientes que evolucionen mal sean detectados.

Se obtuvo como punto de corte el valor de 13, resultando una Sensibilidad de 0.75 (75%) y una Especificidad de 0.84 (84%) (Tabla 5.5.4).

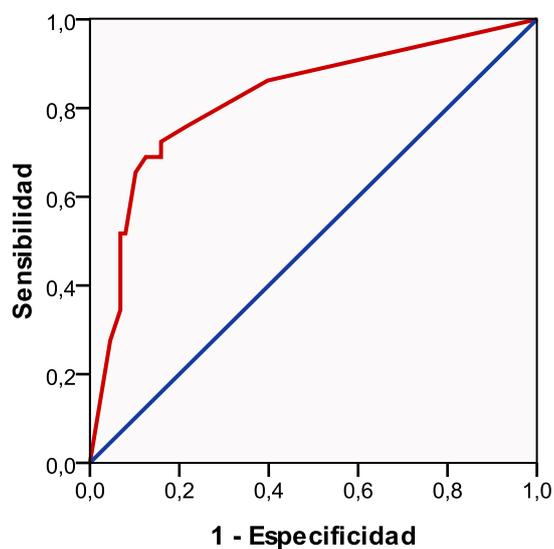


Figura 5.5.16. Curva ROC para la escala de coma de Glasgow.

Cuando se valora, mediante Chi-cuadrado, la probabilidad de morir teniendo un GCS inferior de 13 puntos, se obtuvo una significación $p=0.000$ (Figura 5.5.17).

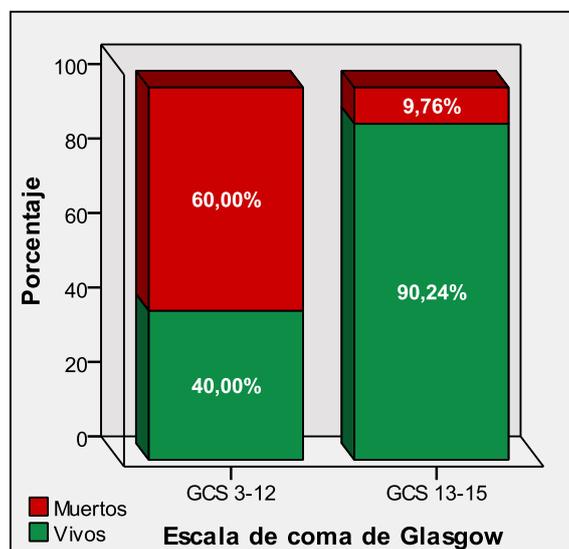


Figura 5.5.17. Distribución muestral en función del punto de corte calculado mediante curva ROC.

Una vez establecido el punto de corte, sensibilidad y especificidad, calculamos los valores predictivos, positivo y negativo, y las razones de verosimilitud para el punto de corte definido (Tabla 5.5.4).

	S	E	VPP	VPN	RVP	RVN
GCS	0.75	0.84	0.6	0.9	4.68	0.29

Tabla 5.5.4. Valores de S, E, VPP, VPN, RVP y RVN para el punto de corte del GCS.

GCS: escala de coma de Glasgow; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; RVP: razón de verosimilitud positiva; RVN: razón de verosimilitud negativa.

La GCS muestra una elevada especificidad (84%) para predecir una mala recuperación funcional, con un alto valor predictivo negativo (90%) y una razón de verosimilitud positiva de 4.68, es decir, existe un riesgo de muerte más de cuatro veces y media superior en los pacientes que presentan una puntuación en la escala de coma de Glasgow en las primeras 24 horas por debajo del punto de corte definido.

5.5.2.6 Escalas de gravedad en fase aguda agrupadas en dos niveles

En la Tabla 5.5.5 se representan la media (desviación estándar) y mediana (extremos) de las diferentes escalas de gravedad de la HSA y generales del paciente crítico en fase aguda respecto la mortalidad.

	Éxito				
	Si		No		p
	Media (DE)	Mediana (extremos)	Media (DE)	Mediana (extremos)	
Hunt y Hess	3.7 (1.1)	4 (2-5)	2.2 (1)	2 (1-5)	0.000
Fisher	3.2 (0.6)	3 (2-4)	2.7 (0.8)	3 (1-4)	0.012
WFNS	3.9 (1.5)	5 (1-5)	1.9 (1.3)	1 (0-5)	0.000
Ogilvy y Carter	2.6 (0.9)	3 (0-4)	1.4 (1.0)	1 (0-4)	0.000
Glasgow	7.9 (4.7)	6 (3-15)	13.4 (3.2)	15 (3-15)	0.000
APACHE II	15.8 (6.3)	16 (1-25)	7.3 (5.1)	6 (0-23)	0.000
SOFA	5.9 (3.4)	6 (0-12)	2.0 (2.6)	1 (0-11)	0.000

Tabla 5.5.5. Escalas de gravedad según mortalidad.

WFNS: escala de World Federation of Neurosurgeons; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; NS: no significativo.

Realizamos un modelo de regresión logística para determinar la correlación entre las escalas de gravedad en fase aguda, tanto específicas de la HSA como generales, con la mortalidad. Los resultados quedan reflejados en la Tabla 5.5.6 Utilizaremos las escalas codificadas, tal y como se han definido en el apartado 5.2.

	OR	IC 95%	Significación
Hunt y Hess (grupo 2)	10.22	3.71-28.17	0.000
Fisher (grupo 2)	6.90	1.94-24.49	0.003
WFNS (grupo 2)	12.23	4.39-34.03	0.000
Ogilvy y Carter (grupo 2)	8.61	3.28-22.65	0.000
Glasgow (grupo 2)	16.68	5.95-46.74	0.000
APACHE II (grupo 2)	9.33	3.50-24.85	0.000
SOFA (grupo 2)	9.6	3.59-25.69	0.000

Tabla 5.5.6. Mortalidad y escalas de gravedad en fase aguda.

WFNS: escala de World Federation of Neurosurgeons; APACHE: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza; NS: no significativo.

Existe un mayor riesgo de muerte, con correlación estadísticamente significativa, en la HSA con grados 3, 4 y 5 de las escalas Hunt y Hess, WFNS y de Ogilvy y Carter, con grados 3 y 4 de la escala de Fisher, aquellos que ingresan con una puntuación en la escala de coma de Glasgow menor de 9 y aquellas con una mayor puntuación en las escalas APACHE II (mayor de 15 puntos) y SOFA (mayor de 5 puntos).

En las Figuras 5.5.18, 5.5.19, 5.5.20, 5.5.21, 5.5.22, 5.5.23 y 5.5.24 se representa la distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según las escalas de gravedad en fase aguda. En el diagrama de barras la distribución es notablemente similar en todas las escalas, mostrando mayor mortalidad en los grados altos de cada escala. Se le aplicó la prueba Chi-cuadrado a estas escalas, presentando en todos los casos una significación menor o igual a 0.001.

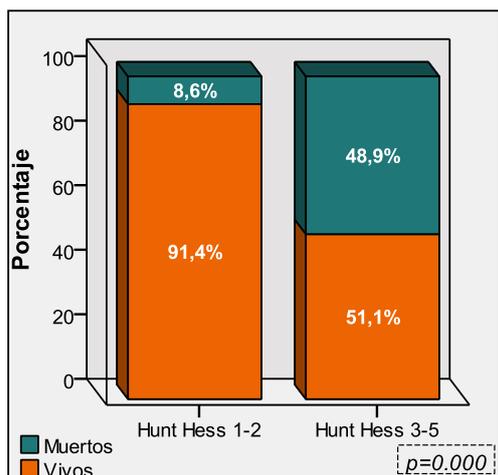


Figura 5.5.18. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala de Hunt y Hess.

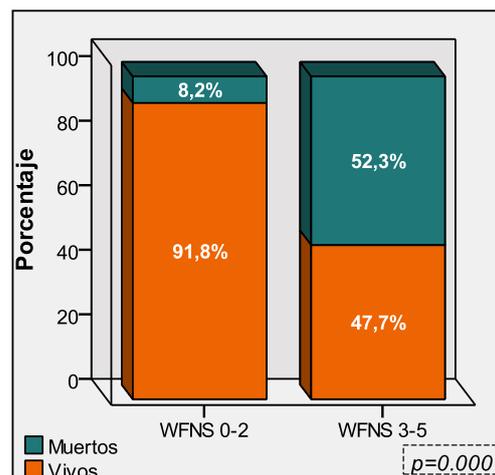


Figura 5.5.19. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala de WFNS.

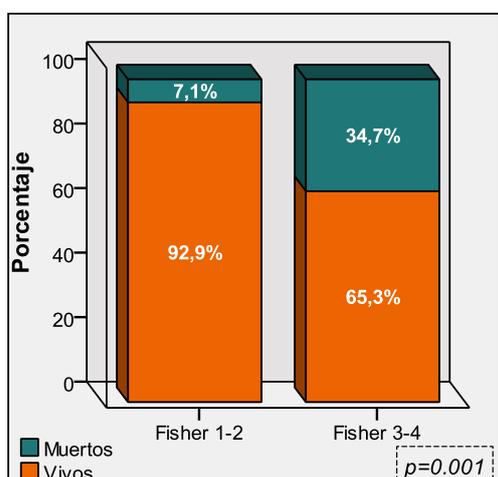


Figura 5.5.20. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala Fisher.

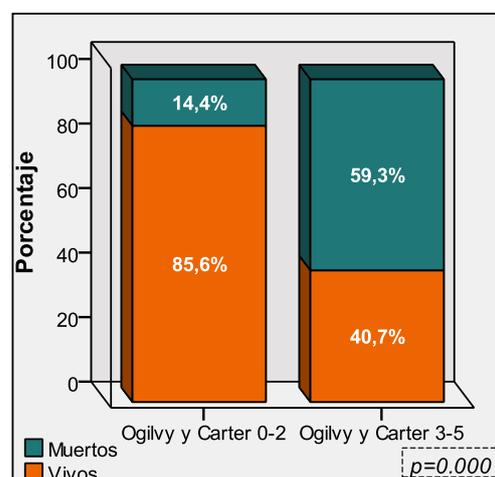


Figura 5.5.21. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala de Ogilvy y Carter.

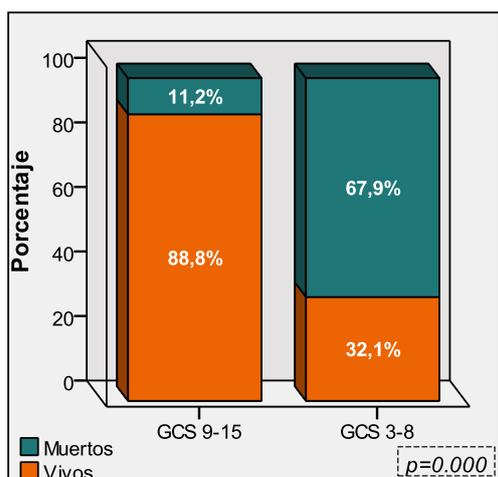


Figura 5.5.22. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala de Glasgow.

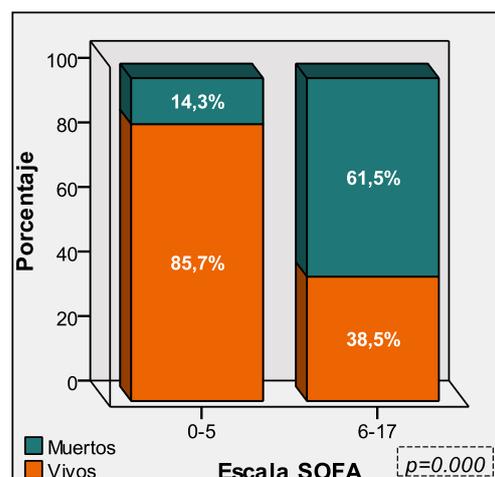


Figura 5.5.23. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala SOFA.

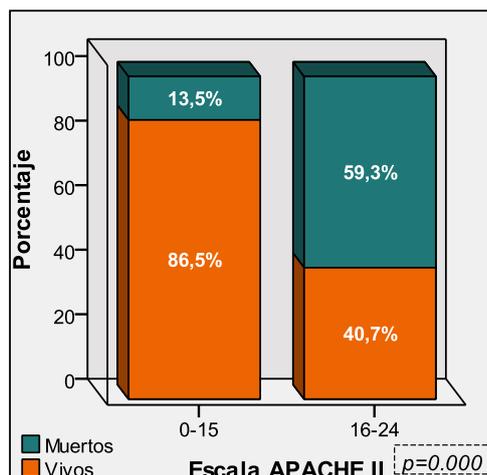


Figura 5.5.24. Distribución de la mortalidad agrupada en dos niveles según la escala APACHE II.

5.5.2.7 Sensibilidad y especificidad pronóstica de las escalas de la HSA aguda aneurismática agrupadas en dos niveles

El análisis de la sensibilidad y la especificidad de las escalas clínicas estudiadas, que son las de uso más habitual, aportan datos de especial interés.

La sensibilidad es la capacidad de la prueba aplicada de predecir proporción de supervivencia diagnosticada por las diferentes escalas y la especificidad es la capacidad de predecir el aumento del riesgo de mortalidad. Se procedió a determinar la sensibilidad y especificidad de las escalas de gravedad de la HSA agrupadas en dos niveles (Tabla 5.5.7).

	Sensibilidad	Especificidad
Hunt y Hess	0.8	0.77
WFNS	0.8	0.77
Fisher	0.89	0.45
Ogilvy y Carter	0.55	0.88
Glasgow	0.65	0.9

Tabla 5.5.7. Sensibilidad y especificidad de las escalas agrupadas en dos niveles.
WFNS: escala de World Federation of Neurosurgeons.

Las escalas de Hunt y Hess y WFNS muestran un rendimiento exactamente igual, con una alta sensibilidad y especificidad. Las escalas de Ogilvy y Carter y de Glasgow muestran un alto grado especificidad y una sensibilidad más baja, luego el

poder predictivo de mortalidad es alto para estas dos escalas. La escala de Fisher muestra alta sensibilidad y baja especificidad.

5.6 REANUDACIÓN DE LA ACTIVIDAD LABORAL

Se preguntó a los pacientes por su capacidad para la reanudación de la actividad laboral previa al episodio de HSA a los 6, 12 y 24 meses.

En las Figuras 5.6.1, 5.6.2 y 5.6.3 se representa el porcentaje de pacientes que recuperaron su trabajo previo según sexo a los 6, 12 y 24 meses.

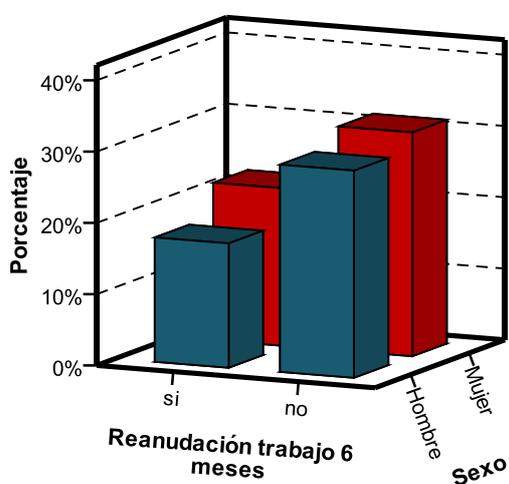


Figura 5.6.1. Reanudación trabajo a los 6 meses según sexo.

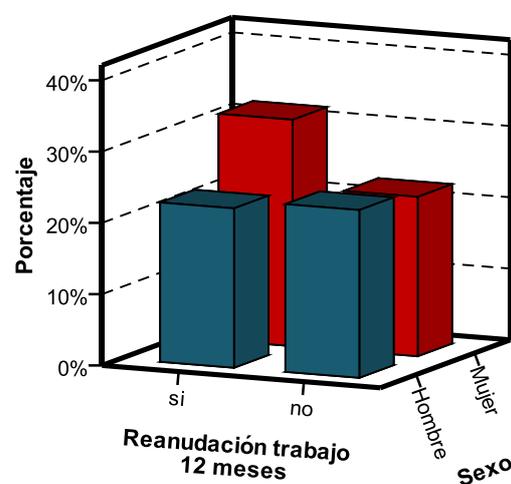


Figura 5.6.2. Reanudación trabajo a los 12 meses según sexo.

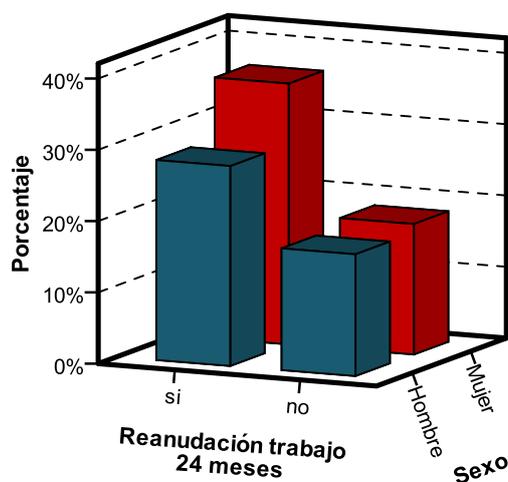


Figura 5.6.3. Reanudación trabajo a los 24 meses según sexo.

Del total de pacientes que sobrevivieron a los 6 meses, el 39.5% había reanudado su trabajo. A los 12 meses el 54.1% y a los 24 meses el 64.6% (45% del total) recuperó su actividad laboral previa. La incorporación de las mujeres a la vida laboral fue más rápida que la de los hombres, en los tres periodos preguntados.

Los casos excluidos del análisis fueron los pacientes fallecidos. A los jubilados se les preguntó si habían recuperado su actividad habitual previa, es decir, si tenían la misma capacidad de realizar las actividades del día a día que realizaban previamente. Debido a la imposibilidad de contacto vía telefónica con 2 de los pacientes, no obtuvimos ésta información tras el alta hospitalaria. En 5 de los pacientes con los que establecimos contacto a los 6 y 12 meses, no se pudo contactar a los 24 meses.

5.6.1 ANÁLISIS DE LAS DIFERENTES VARIABLES EVOLUTIVAS

- Edad, sexo y antecedentes personales: no hubo diferencias significativas.
- Complicaciones: la presencia de alguna complicación influyó de manera significativa a la hora de recuperar la actividad laboral a los 6, a los 12 y a los 24 meses ($p < 0.001$). Las complicaciones que influyeron de forma significativa a los 6 meses fueron hidrocefalia ($p < 0.005$), infarto cerebral ($p < 0.05$) e infección en UCI ($p < 0.005$). A los 12 y 24 meses fueron significativas hidrocefalia ($p < 0.0001$), edema cerebral ($p < 0.05$), infarto cerebral ($p < 0.02$), aparición de convulsiones en la evolución ($p < 0.05$) e infección en UCI ($p < 0.0001$).
- Marcadores de inflamación y nutricionales: Los parámetros que resultaron estadísticamente significativos en los tres períodos para las primeras 24 horas de ingreso fueron: PCR ($p < 0.02$), transferrina ($p < 0.05$), LDH ($p < 0.05$) y albúmina ($p < 0.04$). A las 72 horas: fibrinógeno ($p < 0.05$), glucosa ($p < 0.01$), PCR ($p < 0.0001$), procalcitonina ($p < 0.04$), hierro ($p < 0.05$), transferrina ($p < 0.05$), hemoglobina glicosilada ($p < 0.05$), haptoglobina ($p < 0.05$), prealbúmina ($p < 0.05$), insulinemia ($p < 0.05$) y péptido C ($p < 0.02$).

5.6.2 ANÁLISIS DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD

Se analizó la distribución de la reanudación de la actividad laboral basada en las escalas de Hunt y Hess, WFNS, Fisher y Ogilvy y Carter mediante la prueba de chi-cuadrado con tendencia lineal. Hubo asociación significativa con una $p < 0.0001$ para la

escala de Hunt y Hess, y una $p < 0.001$ para las escalas de WFNS y Ogilvy y Carter. No resultó significativo para la escala de Fisher.

En las Figuras 5.6.4, 5.6.5, 5.6.6 y 5.6.7 se representa la distribución del diagrama de barras de los pacientes clasificados por estas escalas. Hay una concordancia respecto los grados y la reanudación del trabajo previo, observando como a mayor grado en las escalas de Hunt y Hess, WFNS y Ogilvy y Carter, hay menor reanudación del trabajo previo.

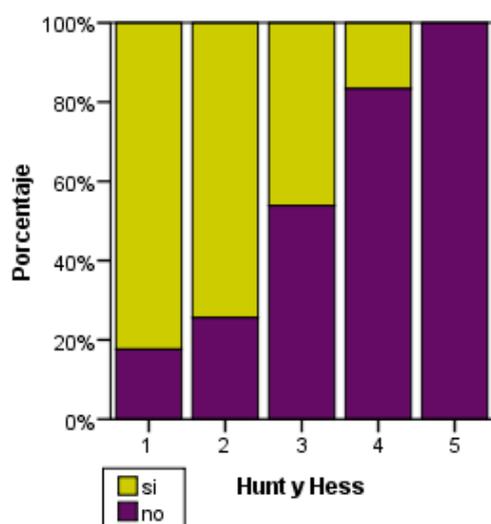


Figura 5.6.4. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala de Hunt y Hess.

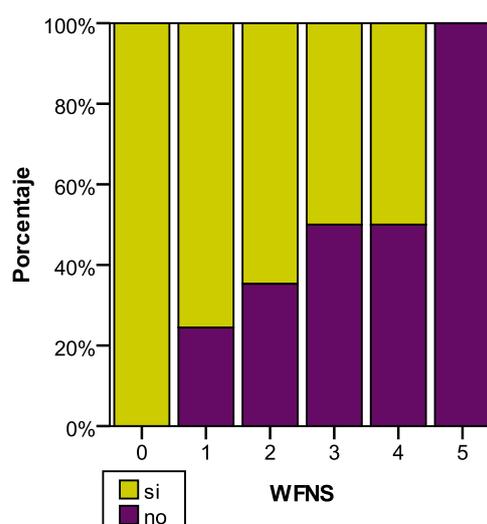


Figura 5.6.5. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala WFNS.

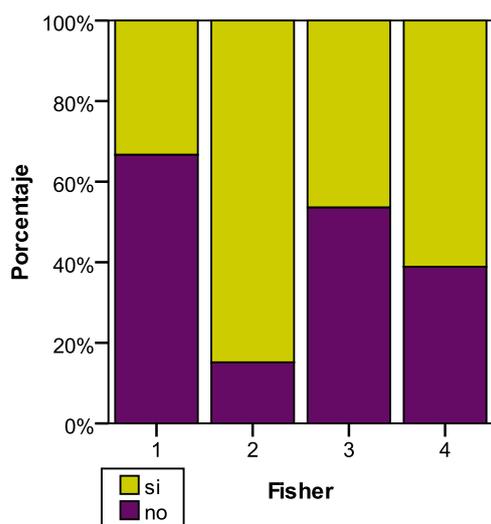


Figura 5.6.6. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala de Fisher.

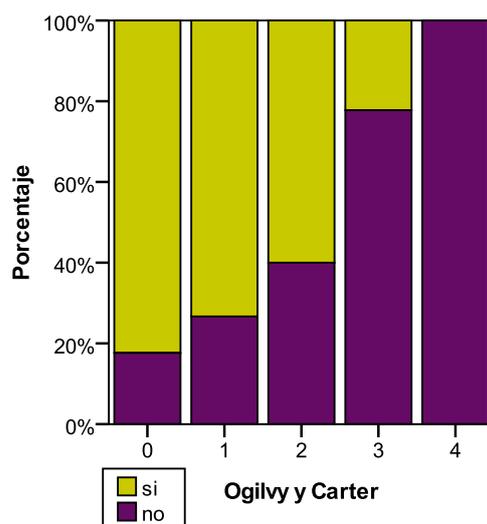


Figura 5.6.7. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala de Ogilvy y Carter.

Analizamos la escala de coma de Glasgow (Figura 5.6.8) según la reanudación del trabajo previo a los 24 meses, dividiendo ésta escala en dos grupos según el punto de corte calculado en el apartado 5.5.2.5, por debajo del cual aumenta la mortalidad. Constatamos una diferencia significativa en función del punto de corte establecido previamente.

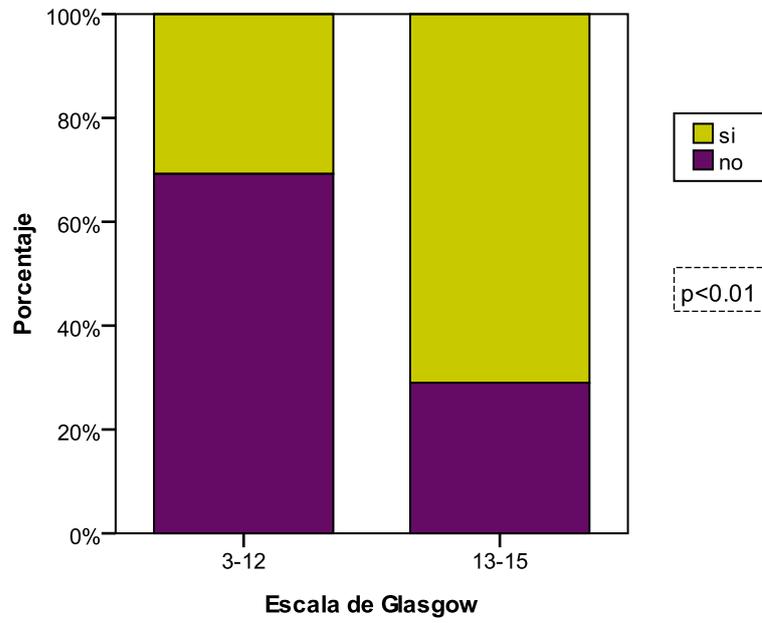


Figura 5.6.8. Reanudación del trabajo a los 24 meses según escala de coma de Glasgow agrupada en dos niveles

6. DISCUSIÓN

El objetivo principal de esta Tesis Doctoral ha sido encontrar herramientas pronósticas, como son las escalas de gravedad en fase aguda, que ayuden en el manejo y tratamiento de los pacientes con HSA espontánea aneurismática.

A la vez que se procedía a la validación de estas escalas, se recogieron múltiples variables para valorar su posible relación con el pronóstico. No se pretendía construir un modelo probabilístico propio ya que, incluso con un período de recogida prolongado, el número de pacientes que podían ser incluidos en un solo centro era limitado; sin embargo, se intentaron detectar las variables relacionadas con la morbilidad y mortalidad, para conseguir un mejor conocimiento de la realidad en nuestro medio e intentar establecer conclusiones prácticas.

6.1 ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN Y MÉTODO

Se trata de un estudio con recogida consecutiva de pacientes, longitudinal de seguimiento, prospectivo y observacional. Al ser un estudio realizado en un sólo centro, para que el tamaño de la muestra fuese adecuado (119 pacientes) se precisó de un periodo de 4 años para la recogida de casos (2007-2011) y 2 años más para la encuesta de seguimiento.

Es una serie de ámbito hospitalario, es decir, un porcentaje de pacientes no han sido incluidos en la misma por haber fallecido antes de llegar al hospital. Dicho porcentaje oscila entre un 8% y un 15%, según lo publicado en algunas series^{4,11,13}. En la mayoría de los estudios realizados en nuestro medio se hace constar únicamente la mortalidad intrahospitalaria, por la dificultad en detectar y diagnosticar los casos que fallecen en el medio extrahospitalario²²⁻²⁴.

Los criterios de inclusión fueron estrictos, y la recogida de datos fue realizada por un solo investigador reduciendo por tanto, al mínimo, la pérdida de pacientes y el error en la interpretación de los datos.

6.2 ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

6.2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

Las variables poblacionales descriptivas de la distribución por edad siguieron una distribución normal. La edad de aparición de la enfermedad (edad media de 55

años) está dentro de las descritas en las publicaciones especializadas sobre el tema, tanto a nivel nacional como internacional^{14,18,22,23,93,98}.

El sexo no tuvo una incidencia significativa en la aparición de la hemorragia subaracnoidea espontánea. La incidencia claramente superior de HSA espontánea en el sexo femenino es una aseveración que se repite en diferentes textos fundamentada en los resultados de diversos estudios^{14,17}, no obstante, otras publicaciones lo cuestionan^{13,22,23}. Nuestros resultados van en línea con estos últimos estudios, pues, aunque hay un ligero predominio en mujeres, no hemos observado una diferencia significativa entre sexos. El grupo sevillano de Muñoz-Sánchez en su publicación en 2009²⁴, que fue una actualización de los resultados de su estudio multicéntrico andaluz sobre HSA espontánea, incluso describió que una de las variables no modificables de riesgo independiente para la mortalidad era el sexo masculino. Estos resultados han sido corroborados en estudios más recientes, donde el sexo masculino se asocia a peor pronóstico⁹⁵.

Dado que generalmente los pacientes con HSA aneurismática es una población joven, los antecedentes personales y la comorbilidad presente en el momento de ingreso hospitalario no suelen ser muy frecuentes ni muy severos. En nuestra muestra el antecedente más predominante fue la hipertensión arterial (40.3%), seguido del hábito tabáquico que presentaba un 38.7% de los pacientes. Ambos son considerados los principales factores de riesgo modificables de la HSA^{3,24,25}. Nuestros resultados coinciden con lo publicado al respecto, ya el grupo de Kassell¹² en 1990 detectó la HTA como el antecedente más frecuente, y a nivel español otras series han publicado una frecuencia de 31-36% para la HTA y un 30-35% para el tabaquismo^{22,23}. La diabetes estuvo presente en el 5,9%, y varias series interpretan su probable papel como factor protector a la hora de presentar HSA²⁵.

En nuestra investigación, el diagnóstico se hizo mediante estudios de tomografía axial computerizada en el 100% de los casos siguiendo las guías vigentes^{3,41}. En la mayoría de pacientes de este estudio el diagnóstico etiológico se llevó a cabo mediante arteriografías, a pesar de lo cual hay un porcentaje del 7,6% en que no se efectuó esta exploración. La causa principal fue su fallecimiento antes de realizar el procedimiento diagnóstico o terapéutico.

La mayoría de los aneurismas son únicos, con un porcentaje de aneurismas múltiples del 19,8%, dato que coincide con el 19% que evidenció el grupo de Kassell (*International Cooperative Study Group*), con el 19% publicado por el Grupo de Trabajo de Patología Vasculare de la Sociedad Española de Neurocirugía en 2008 y con el 20% publicado por el grupo de Vivancos en la Guía de actuación clínica en la HSA^{3,12,18}.

La etiología del sangrado aneurismático en cuanto a su localización, coincide en nuestro estudio con las publicaciones actuales que refieren el aumento de la incidencia de los aneurismas en la localización de la arteria comunicante anterior^{3,12,18,99}. La segunda localización más frecuente fue la arteria comunicante posterior (28.4%), dato que hasta ahora no se había registrado con un porcentaje tan alto, ya que la mayoría de estudios sugieren una segunda localización más frecuente en la arteria cerebral media (20-30%) seguido de un 8-15% de aneurismas en la circulación posterior^{3,12,18,109}.

El tratamiento endovascular se realizó en el 90,3% de los aneurismas. La exclusión precoz del aneurisma mediante técnicas endovasculares con *coils* se considera actualmente el primer escalón terapéutico^{5,88}, razón por la cual la gran mayoría de nuestros pacientes fue tratado de este modo. El motivo principal por el cual algunos pacientes precisaron la técnica quirúrgica mediante *clipping*, fue la dificultad en la embolización por las características anatómicas del aneurisma.

Otro de los factores analizados es la latencia, definida como el tiempo que tarda el paciente en acudir al hospital y ser diagnosticado o tratado desde el momento en que se iniciaron los síntomas de la enfermedad o desde su llegada al hospital. Este factor es objeto de análisis en la mayoría de los trabajos en que se relacionan factores que empeoran la evolución de la HSA. Desde el trabajo de W. E. Hunt en 1968, se le concede un papel primordial a los tiempos en que los neurocirujanos intervienen al paciente y excluyen el aneurisma^{34,35}. No es hasta 1981 cuando Kassell, con un estudio de 333 pacientes, destaca la importancia del tiempo transcurrido hasta el procedimiento quirúrgico para el resultado funcional¹¹¹. Este establece los tiempos de corte entre 1 y 3 días para un primer grupo y para el segundo grupo entre 4 y 7 días. Los resultados son controvertidos ya que deberían ser matizados por la gravedad al ingreso y el método quirúrgico utilizado, pero tanto el aumento de la mortalidad como el mayor grado de dependencia para las actividades habituales de aquellos que no habían fallecido, están ligados al primer grupo, en los que el periodo de latencia es

menor. La explicación a este resultado sería que los pacientes que antes llegan a centros hospitalarios son pacientes más graves y con peor grado neurológico.

Posteriormente, el estudio realizado por Miyazaki¹¹² en 2006 pone de manifiesto que el retraso en el ingreso hospitalario tras una HSA aneurismática se relaciona con peor pronóstico. En nuestro caso, el 80% de pacientes acudieron al hospital en las primeras 24 horas desde el inicio de los síntomas, y la mediana de la latencia hasta la llegada al hospital fue de 2 horas. No se relacionó con la mortalidad en el análisis estadístico ninguna de las latencias, tanto diagnósticas como terapéuticas.

La complicación neurológica más grave es el resangrado, que acontece en el 13,4% de los pacientes, siendo la más frecuente el infarto cerebral, en un 26,9%. Si consideramos el global de las complicaciones, la más frecuente fue la infección intrahospitalaria en un 32%. Nuestros resultados son equivalentes a los hallados por Kassell¹² en 1990 y por el grupo sevillano de Muñoz-Sánchez²⁴ en 2009. En éste último, hubo resangrado en un 14,4%, deterioro neurológico isquémico en un 33,2%, e hidrocefalia en un 34%. Sin embargo, el estudio de 1999 de Sevillano²² y cols. obtuvo un menor porcentaje de complicaciones, bien por el número reducido de pacientes o bien porque analizaron todas las HSA sin especificar si las complicaciones se debían al origen aneurismático del sangrado, que como ya hemos mencionado se asocia a más complicaciones y peor pronóstico que las HSA de cualquier otra etiología.

La mortalidad global de nuestra serie fue del 24,8%, de los cuales la mayoría fallecieron durante su ingreso en UCI (17,1%). Si comparamos esta serie con otras de la literatura podemos comprobar cómo la situación en nuestro hospital es muy similar a la de otros hospitales de ámbito nacional, e incluso internacional, siempre que los mismos se enfoquen al estudio de todos los casos y no de una serie seleccionada.

Así, comparando nuestra serie con registros nacionales como el multicéntrico andaluz de Muñoz-Sánchez^{23,24}, recogido durante 20 meses en 29 hospitales públicos, el porcentaje de mortalidad intrahospitalaria es similar en ambas series, aunque ligeramente mayor para el grupo de Muñoz-Sánchez (30%). Lagares y su Grupo de Trabajo de Patología Vasculard de la Sociedad Española de Neurocirugía¹⁸, en su serie multicéntrica de pacientes con HSA entre 2004 y 2007, obtuvieron un 26% de mortalidad en pacientes con HSA aneurismática.

A nivel internacional, en el *International Cooperative Study* de Kassell¹² la mortalidad también alcanzó el 26%, al igual que amplio número de publicaciones que sitúan la mortalidad intrahospitalaria de la HSA aneurismática en un 18-30%^{93,99,113,114}. Nuestros resultados son equiparables a los encontrados en meta-análisis publicados más recientemente, que muestran una mortalidad del 25-30% calculada a los 30 días de evolución en países de alta renta per cápita⁷, y el grupo de Vivancos ya publica en las Guías de actuación clínica en la HSA de 2014 una mortalidad global al alta hospitalaria del 26% para la HSA de origen aneurismático³.

6.2.2 DISTRIBUCIÓN DE LA GRAVEDAD SEGÚN LAS ESCALAS EN FASE AGUDA

Este estudio aporta como novedad la comparación entre las distintas escalas clínicas y anatomoradiológicas actualmente en uso, incluyendo la escala de Glasgow.

Es importante señalar que algunas de las escalas aplicadas (Fisher, Hunt y Hess) fueron diseñadas para determinar otros riesgos que no eran pronosticar la mala evolución en términos de morbilidad. La escala de Hunt y Hess inicialmente fue descrita como escala de riesgo quirúrgico, y la escala radiológica de Fisher fue diseñada inicialmente y se validó para el riesgo de vasoespasmos. Ambas escalas se venían aplicando a la detección del riesgo de mala evolución^{8,34,37}.

A pesar de los puristas, en este estudio se acepta que la primera, aunque pueda medir los riesgos quirúrgicos, no cabe duda que también presenta y cuantifica un aumento en la gravedad del paciente y puede por consiguiente ser considerada como escala pronóstica. En el caso de la escala de Fisher, el aumento del sangrado incrementa directamente el riesgo de mala evolución y por ende la mortalidad, por tanto puede ser igualmente considerada como escala de gravedad. Estudios posteriores incluyen esta escala como factor que determina no solo el peor pronóstico sino también mayor mortalidad^{12,22-24,33,99}.

Hemos constatado que, en la hemorragia subaracnoidea espontánea, la distribución de la gravedad clínica difiere según la escala de gravedad utilizada (Hunt y Hess, World Federation of Neurological Surgeons, Fisher, Ogilvy y Carter y la escala de coma de Glasgow) y por tanto no pueden superponerse. Si se reagrupan los grados a dos niveles en todas las escalas y se observa la distribución, siguen manteniéndose discrepancias entre éstas, aunque se aprecia una mayor similitud en la distribución

entre las escalas de Hunt y Hess y WFNS y por otro lado entre las escalas de Ogilvy y Carter y la GCS, y todas ellas con porcentajes más altos en los grados bajos de gravedad. La escala de Fisher es la que difiere más, con un mayor porcentaje de pacientes en los grados altos.

En lo concerniente a la literatura publicada sobre las escalas más utilizadas en la HSA, se observa que se ha prestado más atención a crear nuevas escalas que a validar las ya existentes⁸. La mayoría de las escalas publicadas se basan en opiniones expertas de los autores y se aplican a un número reducido de pacientes, normalmente pertenecientes a una sola institución. Sólo un escaso número de estudios se han realizado para comparar las distintas escalas, sin que existan estudios prospectivos, controlados y de comparación.

La distribución de las escalas de gravedad en fase aguda varía mucho en los diferentes estudios, bien porque los pacientes incluidos presentaban HSA de cualquier origen, además del aneurismático, bien porque algunos estudios no incluyeron pacientes con mal estado neurológico, bien porque también se analizaron resultados de aneurismas no rotos, o bien porque algunas series incluyen sólo pacientes sometidos a cirugía, y, en muchos casos, las escalas de gravedad se evaluaron justamente antes de la intervención quirúrgica y no en el momento de ingreso hospitalario.

La distribución de los grados clínicos en nuestro estudio es equivalente a los publicados en otras series, indicando que la población descrita en esta tesis es comparable a las publicaciones previas. A nivel nacional, Lagares y colaboradores¹⁸ publicaron una distribución con un 32% de pacientes en los grados 4 y 5 de la WFNS y un 72% en los grados 3 y 4 de la escala de Fisher, lo cual se aproxima a nuestros resultados, con un porcentaje de pacientes del 28.5 para grados 4 y 5 de WFNS y del 64.7 para los grados 3 y 4 de la escala de Fisher. Sevillano²² y Orozco-Gimenez¹⁰⁹ también obtuvieron una distribución en la escala de Hunt y Hess muy similar a la nuestra, con un 55-60% de pacientes que se encontraban en los grados 1 y 2 y un 16-18% en los grados 4 y 5, frente al 60.5% y 22.7% de nuestra muestra respectivamente. El grupo de Muñoz-Sánchez²³, en su primera publicación de 2003 en la que incluyó 85 pacientes con HSA, detectó un 59.8% en los grados 3-5 de la escala de Hunt y Hess. Lo

que llama la atención de los resultados de este grupo es el alto porcentaje de pacientes que presentaron grados 3 y 4 de la escala Fisher, que alcanzaron el 80%.

A nivel internacional, el ISAT obtuvo un 88% de pacientes en los grados 1 y 2 de la escala WFNS y un porcentaje muy bajo en los grados altos (grados 4 y 5 en el 5%)⁹³, al igual que el grupo australiano de Hackett⁹⁸, con un 3% de pacientes correspondientes a los grados 4 y 5 de Hunt y Hess. Llama la atención estos resultados porque ambos estudios recogen pacientes con HSA de origen aneurismático, pero se podría explicar en el caso del ISAT debido a que un 93% de los aneurismas responsables eran menores de 10mm de diámetro y un 97% estaban localizados en la circulación anterior, factores que han sido propuestos históricamente como predictores de buen pronóstico^{12,33,38,78,115,116}. En el caso del grupo australiano, la razón probablemente sea que los pacientes analizados en las escalas de gravedad fueron los que estaban vivos al año, sin considerar los pacientes fallecidos precozmente.

Otros estudios internacionales se aproximan más a nuestros resultados^{95,108,113,114,117}.

No podemos comparar la distribución de la escala de Ogilvy y Carter de nuestro estudio con otras publicaciones porque a nivel general ha sido poco utilizada, existiendo un número reducido de artículos al respecto, que en la mayoría de los casos se limitan al grupo de Ogilvy. Aún así, nuestra distribución es equivalente a la obtenida por este grupo¹¹⁶.

Pocos estudios detallan la medida de la GCS en la HSA aneurismática, a pesar de que es una escala ampliamente utilizada en estos pacientes y ha demostrado relacionarse con el pronóstico^{95,118,119}. Takagi y Tamura¹¹⁹ en 1999 publicaron una revisión retrospectiva entre el año 1981 y 1994 de 1398 pacientes con HSA aneurismática, con el objetivo de crear una nueva escala de HSA basada en el nivel de GCS preoperatorio. La media de la escala de coma de Glasgow resultó en 12.52, similar a la obtenida en nuestra muestra (12.04).

6.2.3 PRONÓSTICO A CORTO, MEDIO Y LARGO PLAZO

La morbilidad y situación funcional de los pacientes de nuestra serie la evaluamos mediante las escalas de uso más habitual y universal en la HSA aneurismática, que son la escala modificada de Rankin y la escala GOS. Evaluamos

también el Índice de Barthel por su mayor estratificación y analizar la capacidad para llevar a cabo diferentes actividades. Hicimos una valoración en tres periodos de tiempo diferentes, a los 6, 12 y 24 meses, para evaluar la capacidad de recuperación en la calidad de vida a lo largo del tiempo. Pocos estudios analizan estas tres escalas a la vez. Nosotros decidimos tenerlas en cuenta a todas ellas por la gran discrepancia que existe actualmente a la hora de tomar una u otra escala como referencia del estado funcional y la calidad de vida de los enfermos.

En nuestra serie se aprecia una mejoría progresiva en el conjunto global de las tres escalas analizadas conforme pasa el tiempo, con una mayor diferencia entre los 6 y 12 meses que entre los 12 y 24 meses. La mayoría de estudios analizan una de estas tres escalas de calidad de vida, y en el momento del alta hospitalaria o tras un periodo de tiempo desde el inicio de la HSA, pero sin uniformidad en los tiempos de seguimiento y con pérdida de pacientes durante el proceso. A su vez, los criterios para la clasificación de pacientes con pronóstico favorable varían sustancialmente de unas series a otras, de hecho, muchos de los puntos de corte se han seleccionado arbitrariamente y nunca han sido validados.

En este estudio, a los 12 meses del episodio los pacientes presentaban una recuperación completa (definida como una puntuación en la *Glasgow Outcome Scale* de 5) en el 51% de los casos. Hasta el 64% de los pacientes alcanzaban el grado de independencia (0-2 puntos en la escala de Rankin modificada), dato que concuerda con los resultados Internacionales^{5,7,12,51,99,113,120}. A los 2 años, un 58% alcanzó una recuperación completa (GOS 5) y un 10% presentaba una discapacidad moderada o severa (evaluado por la escala de Rankin y el Índice de Barthel).

El grupo de Molineux^{51,93} en el ISAT estudió la evolución de pacientes con HSA aneurismática asignados aleatoriamente a *clipping* o *coiling* a los 2 meses, al año y a los 5 años. A nivel global, en ambos grupos, los resultados se acercan a los nuestros tras un año desde la HSA, pero por separado, la mortalidad o dependencia del grupo de tratamiento endovascular fue del 23.5% y en el grupo tratado quirúrgicamente del 30.9%, con una reducción del riesgo absoluto del 7.4%. A los 5 años el porcentaje de supervivientes que eran independientes no difirió entre grupos (endovascular 83% y neuroquirúrgicos 82%).

Los resultados obtenidos en cuanto al pronóstico son difícilmente comparables a otras series españolas porque no hay mucha literatura publicada al respecto. El grupo de Katati⁹⁷ realizó un estudio con el objetivo de determinar la existencia de diferencias en la calidad de vida en función de la modalidad de tratamiento que recibieran los pacientes con aneurismas cerebrales (cirugía o embolización). Las limitaciones para este estudio son que es retrospectivo, no aleatorizado y que los pacientes recibieron tratamiento quirúrgico o endovascular según su adecuación. El mismo grupo también publicó un artículo en el que, de los pacientes tratados quirúrgicamente, el porcentaje de pacientes sin ninguna afectación neuropsicológica era del 35.7%, mientras que en el grupo de pacientes embolizados este porcentaje ascendía al 43.2%¹⁰⁹. Los análisis mostraron una ejecución mejor en el grupo de tratamiento endovascular respecto al quirúrgico, sólo en memoria visual y en el recuerdo con claves de la memoria verbal, por lo que concluyeron que en la explicación del deterioro neuropsicológico parece más importante el propio efecto de la hemorragia que la modalidad de intervención. Este estudio tiene las mismas limitaciones que el anterior.

El proyecto andaluz de Muñoz-Sánchez^{23,24} analizó la GOS en el momento del alta hospitalaria y el Índice de Barthel a los 12 meses. Los resultados que obtuvieron en la GOS no son comparables a los nuestros debido al momento de la evolución en el que se aplicó la escala, a pesar lo cual hay cierta aproximación con nuestros resultados a los 6 meses. Constataron un 47,2% de pacientes funcionalmente independientes en el momento del alta (GOS 4-5). Nuestros resultados a los 6 meses muestran, en general, una menor severidad en la dependencia de los sujetos, debido probablemente a que el periodo de tiempo desde el alta hospitalaria hasta los 6 meses permite cierto grado de recuperación de los supervivientes. Respecto al Índice de Barthel a los 12 meses, un 75.9% presentaba dependencia leve o ninguna, equiparable a nuestro resultado del 79.7%, mientras que un 10.3% presentaba una discapacidad severa o estado vegetativo, frente a un 6.6% de nuestro estudio.

En el estudio multicéntrico de la Sociedad española de Neurocirugía¹⁸ un 40% de los enfermos con HSA aneurismática presentaron una buena evolución a 6 meses (GOS de 5 puntos), también equiparable a nuestros resultados.

6.3 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LOS ANTECEDENTES PERSONALES, COMPLICACIONES Y DATOS BIOQUÍMICOS

6.3.1 EDAD, SEXO Y ANTECEDENTES PERSONALES

✘ Edad:

En nuestro estudio, es un factor que incrementa el riesgo de mortalidad. Estos resultados son similares a los expuestos por Sevillano²² y Muñoz^{23,24}. Se ha descrito en la bibliografía médica como factor de riesgo para la mortalidad, en aquellas personas con hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática, el aumento progresivo de la edad, y muchos estudios avalan esta relación^{12,19,33,115,116,120}.

✘ Sexo:

No evidenciamos correlación entre el sexo con la mortalidad ni morbilidad, pero el sexo masculino sí se relacionó con una mejor recuperación según la escala modificada de Rankin al analizarlo según la media de días de estancia en UCI. Varios autores han obtenido mayor riesgo de mortalidad según el sexo. Muñoz obtuvo un incremento en la mortalidad en el análisis multivariante para el sexo masculino²⁴, al igual que recientemente el grupo de Ayling⁹⁵, que encontró relación entre el sexo masculino y peor pronóstico según la escala GOS extendida a los 3 meses. Ni el gran estudio de Kassell¹², ni Risselada¹¹⁵ con los pacientes incluidos en el *ISAT*, ni Scharbrodt⁹⁹ encontraron relación.

✘ Hipertensión arterial:

El antecedente de hipertensión arterial, en pacientes con HSA espontánea aneurismática, es otro de los factores de riesgo para el incremento de la mortalidad. Además, en nuestra serie, su presencia se relacionó con la morbilidad, con una peor recuperación funcional de los pacientes evaluados según la escala modificada de Rankin y la escala GOS a corto y largo plazo. No se relacionó con el Índice de Barthel, lo cual se podría interpretar como que en los supervivientes a la HSA este antecedente no supone un factor determinante para su evolución en el desarrollo de las actividades del día a día, quedando más patente su correlación con la mortalidad.

Estos resultados concuerdan con los estudios de Adrian Qureshi²¹, publicado en *Neurosurgery* en 2001, y el de Valery Feigin²⁵, publicado en *Stroke* en 2005. En ambos

se describen aumentos de 2,5 veces en el riesgo de mortalidad, incluso en éste último detectado en zonas geográficas muy distantes y con otros hábitos de vida como son Asia y el área del Pacífico. El proyecto EHSA de Muñoz²⁴ demuestra esta relación con la mortalidad, mientras que Ayling⁹⁵ no pudo demostrar su capacidad pronóstica en 2015. Kassell¹² obtuvo mayor mortalidad con la tensión arterial alta en el momento del ingreso hospitalario y la presencia de antecedentes personales en general, sin especificarlos.

Además de la HTA, estos estudios presentan otros elementos de riesgo cardiovascular que generan afectación a nivel de las diferentes capas de las arterias. El hábito tabáquico, el consumo de sustancias psicotropas de abuso (cocaína), incluso la asociación de cafeína y nicotina, se asocian a crisis hipertensivas clínicas y subclínicas y generan aneurismas con especial tendencia a la ruptura^{3,21,25}. En nuestro estudio ni el tabaquismo ni el consumo de drogas ni la dislipemia se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad ni morbilidad. Scharbrodt⁹⁹ en 2009 tampoco pudo determinar la influencia de la localización del aneurisma, ni del tipo de tratamiento (quirúrgico o endovascular), del vasoespasma, de la historia de tabaquismo, diabetes mellitus o hipercolesterolemia, en el pronóstico.

✘ Diabetes mellitus:

Hemos demostrado que los pacientes diabéticos mostraron una mayor dependencia para las actividades del día a día a los 6, 12 y 24 meses, según el índice de Barthel. Ni la escala modificada de Rankin ni la GOS ni la mortalidad mostraron relación con la diabetes, por lo que parece que el antecedente de diabetes mellitus influye en los supervivientes de la HSA de forma negativa.

Hay una literatura muy escasa en lo concerniente a este hallazgo en cuanto a la HSA espontánea. La hiperglucemia es uno de los parámetros que más se está estudiando en los últimos años, resultando ser un buen marcador pronóstico y jugando un importante papel en la patogénesis de la respuesta inflamatoria tras una hemorragia cerebral aguda, tal y como señala Collier¹²¹. El grupo de Scharbrodt⁹⁹ no encontró relación entre la diabetes y el pronóstico medido por el cuestionario SF-36, si bien es cierto que no incluyeron pacientes con grado 5 de la escala de Hunt y Hess, lo cual

hemos visto que puede alterar los resultados, ya que estos pacientes pueden sobrevivir al episodio y permanecer con un grado de dependencia moderada o severa.

6.3.2 COMPLICACIONES

La presencia de alguna complicación durante la evolución hospitalaria del paciente con HSA aneurismática influyó en las tres escalas de calidad de vida analizadas. Individualmente, tanto la escala modificada de Rankin como la GOS, demostraron una mayor dependencia y discapacidad entre los pacientes que presentaron resangrado, infarto cerebral, hidrocefalia, edema cerebral e infección en UCI, tanto a corto como a medio y largo plazo. La presencia de convulsiones también supuso una mayor dependencia según la escala de Rankin en los tres periodos, y según la GOS a los 24 meses.

Nuestros resultados corroboran lo publicado al respecto. En cuanto a las complicaciones, se consideran como factores independientes más importantes para determinar el pronóstico el resangrado, el vasoespasmó y la isquemia cerebral^{12,38,47,48,50,59,60,78,95,99,120,122}. La presencia de convulsiones también predice un mal pronóstico, ya que se ha demostrado que pacientes que sufrieron algún episodio convulsivo tras la HSA presentaban discapacidad funcional moderada-severa a los 12 meses, peor calidad de vida y síntomas de ansiedad^{30,76}. También la hidrocefalia y la derivación ventrículo-peritoneal se han relacionado con la escala GOS⁹⁹.

El Índice de Barthel en nuestra muestra, sin embargo, se correlaciona con el edema cerebral y la infección en UCI, ambas indicando mayor dependencia para las actividades básicas de la vida diaria en aquellos pacientes que las sufrieron y sobrevivieron al episodio.

La única complicación en la que demostramos la influencia del sexo fue ante la presencia de infección, siendo los hombres infectados los que presentaron peor pronóstico a corto, medio y largo plazo. Muy pocos estudios han tenido en cuenta la relación entre las complicaciones infecciosas del paciente con HSA grave y el pronóstico^{120,122}.

En cuanto a la mortalidad, los tres factores de causa cerebral que la incrementaron de forma importante en nuestra muestra fueron el resangrado, el edema cerebral, el infarto cerebral y la presencia de alguna complicación en la

embolización. Se ha visto que la mortalidad entre los pacientes que resangran es el doble que en aquellos en los que no se presenta esta complicación⁴⁹. El grupo de Kassell¹² publicó que las mayores causas de muerte y discapacidad fueron, en orden descendente: el vasoespasmo, los efectos directos del daño neurológico inicial, el resangrado y las complicaciones quirúrgicas.

Rosengart¹⁰¹ realizó en 2007 un estudio donde describieron los factores pronósticos en pacientes con HSA aneurismática sometidos a clipaje neuroquirúrgico, los cuales, en grado decreciente de importancia, fueron: el infarto cerebral, el estado neurológico en el ingreso, la edad, la fiebre, la hemorragia intraventricular, el vasoespasmo, el hematoma intracerebral y el antecedente de hipertensión arterial. Estos resultados son superponibles a los nuestros, salvo por el vasoespasmo, que en nuestra serie no resultó influir en morbilidad ni mortalidad, aunque si mostró una tendencia a la significación estadística en relación a la mortalidad ($p= 0.052$).

A nivel nacional, Muñoz²⁴ publicó como factores de riesgo de mortalidad no modificables, la hidrocefalia, el resangrado y el deterioro neurológico isquémico.

Es interesante reseñar que el vasoespasmo no resulte significativo en nuestro estudio. La explicación puede estar en que hay un número insuficiente de sonografías, consecuencia de que la técnica es muy especializada y su utilización se restringe a personal entrenado. También podría explicarse por un tamaño pequeño de la muestra. Scharbrodt⁹⁹ tampoco obtuvo relación entre el pronóstico medido por el cuestionario SF-36 y el vasoespasmo.

6.3.3 DATOS BIOQUÍMICOS

Analíticamente, en cuanto a los reactantes de fase aguda, se observaron dos grupos claramente diferenciados: a) los marcadores de inflamación clásicos o positivos, como fibrinógeno, procalcitonina, PCR, ferritina y haptoglobina, en los que se objetivó un aumento progresivamente creciente y estadísticamente significativo de sus niveles plasmáticos durante los primeros tres días de ingreso (Tabla 5.3.1); y b) los marcadores metabólico-nutricionales o proteínas viscerales o marcadores de inflamación negativos, como albúmina, prealbúmina, transferrina y proteínas totales, en los que se observó una disminución progresiva y estadísticamente significativa de sus niveles plasmáticos durante los primeros tres días de ingreso (Tabla 5.3.1). Los niveles de

glucemia descendieron por el control más exhaustivo en UCI y la administración de insulina.

En nuestra serie observamos como un peor estado clínico, evaluado según la escala de Hunt y Hess, la escala de coma de Glasgow, la WFNS y la escala de Ogilvy y Carter, se relaciona con un aumento en los niveles de glucosa, PCR y haptoglobina al tercer día. El incremento del fibrinógeno al tercer día también se correlacionó con peor grado neurológico según la escala de Hunt y Hess, la escala de coma de Glasgow y la WFNS. Valores más elevados de glucemia en el ingreso se correlacionaron con peor grado en la escala de Hunt y Hess. Varios investigadores han relacionado el estado clínico en el momento del ingreso hospitalario con los niveles de PCR^{120,122-125}, pero el resto de parámetros no han sido estudiados ampliamente.

En cuanto a las escalas pronósticas, los niveles plasmáticos de glucosa y transferrina en las primeras 24 horas fueron los únicos parámetros que se correlacionaron con las tres escalas de calidad de vida evaluadas, a corto, medio y largo plazo. Es cierto que la escala modificada de Rankin y la GOS coincidieron también en que un peor pronóstico se relaciona con niveles elevados de PCR y LDH, y niveles más bajos de hierro y albúmina en las primeras 24 horas. Esto no resultó para el Índice de Barthel, probablemente porque al no analizar fallecidos los factores pronósticos cambian.

En cuanto a los parámetros analizados al tercer día, un mal pronóstico a los 6, 12 y 24 meses, según las tres escalas de calidad de vida, se correlacionó con niveles elevados del recuento de leucocitos, glucemia y PCR. La escala modificada de Rankin y la GOS se relacionaron además con los niveles de procalcitonina, haptoglobina, hierro, proteínas totales, albúmina y prealbúmina; y el Índice de Barthel con el fibrinógeno. Por ello, se puede concluir que en los supervivientes, en cuanto a calidad de dependencia para las actividades habituales del día a día, los factores pronósticos más influyentes fueron la glucemia y la transferrina en el momento de ingreso; y el recuento de leucocitos, la glucemia, la PCR y el fibrinógeno al tercer día de evolución. Considerando globalmente el pronóstico, en términos de morbimortalidad, hay más factores predictores. De hecho, la diferencia entre estos parámetros y los grupos de las escalas de calidad de vida a largo plazo, es más marcada entre aquellos pacientes que

son capaces de realizar las actividades habituales sin ayuda y los que tienen cualquier grado de dependencia, que entre pacientes con dependencia moderada y aquellos con dependencia severa o fallecidos.

La literatura existente al respecto es muy limitada en cuanto que la mayoría son pequeños estudios, realizados en un solo centro y con pocos pacientes incluidos. En general, varios autores coinciden en que los niveles plasmáticos de PCR influyen en el pronóstico de forma negativa^{120,122-126}, y éste ha sido el parámetro analítico más estudiado en cuanto a pronóstico en la HSA aneurismática.

Romero¹²⁵ estableció una correlación inversa entre los niveles séricos de PCR y la escala GOS, y una correlación directa entre la PCR y la escala modificada de Rankin, igual a lo obtenido en nuestros resultados. El grupo de Badjatia¹²² en 2015, también obtuvo relación entre la PCR y la escala modificada de Rankin a los 3 meses de evolución. Muroi¹²⁰ estableció una relación entre la elevación de IL-6 (Interleukina-6), de PCR y del recuento de leucocitos con el mal pronóstico según la GOS a 3 meses, lo que refleja la severidad del estrés de la respuesta inflamatoria durante el curso de la enfermedad. En este estudio, la IL-6 y el recuento de leucocitos se asociaron con pronóstico desfavorable tras el ajuste de factores de confusión (pero no la PCR). Csajbok y colaboradores¹²³ han publicado en 2015 un artículo en el que determinaron que pacientes con un incremento mayor en los niveles de PCR tuvieron peor pronóstico neurológico a un año, y en el análisis de regresión logística la elevación de la PCR en el segundo día fue un marcador pronóstico independiente.

Los autores de la reciente publicación del ensayo clínico *STASH*, donde se evalúa el efecto de la simvastatina en el pronóstico, han avanzado los resultados del análisis de diferentes marcadores bioquímicos (PCR, bilirrubina, GPT, fosfatasas alcalinas, albúmina, glucosa, magnesio, creatin-kinasa, sodio, potasio, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, hematocrito, hemoglobina, recuento leucocitos, plaquetas y fibrinógeno) en los primeros tres días de ingreso hospitalario con respecto a su predicción pronóstica¹²⁶. Altos niveles de PCR, creatin-kinasa, glucosa y recuento de leucocitos, y bajos niveles de albúmina, se asociaron a mal pronóstico al alta según la escala modificada de Rankin, lo cual es totalmente coincidente con nuestros resultados.

Desafortunadamente, la significación clínica de la elevación de la PCR en pacientes con HSA se confunde por el hecho de que la mayoría de estos pacientes

pueden presentar infecciones sistémicas concomitantes o condiciones patológicas que podrían resultar en un incremento de las concentraciones séricas de PCR, al igual que la manipulación quirúrgica. Aún así, nuestros resultados muestran una elevación precoz de la PCR en los fallecidos, lo que sugiere que la respuesta inflamatoria sistémica juega un papel importante en estos pacientes con HSA.

Claassen⁴⁴ publicó en 2004 un estudio de cohortes donde identificó que la hiperglucemia ($\text{Glu} > 180 \text{mg/dL}$) se asociaba de forma independiente al riesgo de mortalidad o discapacidad a los 3 meses tras la HSA. En un metaanálisis de 2009 donde se realizó una revisión de todos los estudios publicados en cuanto a la glucemia en pacientes con HSA aneurismática y su relación con el pronóstico, la proporción de pacientes con hiperglucemia en el momento del ingreso fue del 69%, lo cual se asoció con mal pronóstico a los 3 y 6 meses, aunque no se pudo analizar como factor independiente por las características de los estudios analizados⁴⁵. Dankbaar et al⁴⁶ estudiaron el efecto de la hiperglucemia al ingreso y durante la hospitalización en relación al desarrollo de vasoespasmo sintomático y al pronóstico. Encontraron hiperglucemia en el 67,6% de pacientes en el momento del ingreso hospitalario, sin que se relacionase con el vasoespasmo o el pronóstico en el análisis multivariante. El antecedente personal de diabetes mellitus tampoco se relacionó con la aparición de vasoespasmo.

El grupo de Muroi¹²⁷ analizó la procalcitonina y estableció que, aunque sus niveles en las primeras 24 horas pueden reflejar la severidad de la respuesta inicial al estrés, sería de poca ayuda para la predicción del pronóstico de la HSA. Obtuvieron niveles plasmáticos más altos en pacientes con mayor gravedad clínica según la WFNS y peor pronóstico según la GOS a 3 meses, pero la curva ROC no resultó idónea para la procalcitonina y la GOS. Previamente este autor había afirmado en 2013 que la procalcitonina se asociaba a grados altos de la WFNS pero no a mal pronóstico, ya que no se pudo establecer una asociación significativa en el análisis de regresión¹²⁰. En nuestro estudio, no obtuvimos relación entre la procalcitonina y ninguna de las escalas de gravedad en fase aguda, tampoco en sus valores en las primeras 24 horas con el pronóstico o la mortalidad. Sí pudimos establecer la relación en sus valores analizados al tercer día con la morbimortalidad, ya que la elevada especificidad del 96% para

predecir la mortalidad resultó en una probabilidad de morir de casi 12 veces superior en aquellos pacientes con niveles por encima de 0.41 ng/ml.

En términos de mortalidad, los marcadores inflamatorios y parámetros nutrometabólicos que influyeron fueron: en las primeras 24 horas, el Índice de Quick, la glucosa, procalcitonina, PCR, hierro, LDH, fosfatasa alcalina, homocisteína, albúmina y prealbúmina; a las 72 horas, el recuento de leucocitos, glucemia, procalcitonina, PCR, hierro, homocisteína, albúmina, transferrina y proteínas totales. En general, los parámetros de inflamación estaban más altos y los parámetros nutrometabólicos más bajos en el grupo de pacientes que fallecieron.

Los resultados muestran que tanto la glucemia como la PCR en el momento del ingreso hospitalario son muy sensibles (90%) pero poco específicas, sin ser excesivamente buenas para predecir la mortalidad en la HSA. A las 72 horas, niveles por encima del punto de corte de 108.5mg/dL para la glucemia, y 41.5mg/dL para la PCR, presentan similares sensibilidad y especificidad (75% y 60% respectivamente), con elevado VPN para predecir la mortalidad.

Frecuentemente y de forma impredecible, la asociación entre los niveles de PCR y la mortalidad puede estar influenciada por otros parámetros. De hecho, la PCR representa un marcador inflamatorio sensible pero no específico¹²⁵, como ha quedado reflejado en nuestro trabajo. Sería necesario realizar un estudio a larga escala, multicéntrico y prospectivo, para validar nuestros resultados y determinar el papel de la PCR sérica en la identificación de pacientes con alto riesgo de presentar mala evolución tras la HSA.

Respecto de los parámetros nutrometabólicos, la transferrina, las proteínas totales y la albúmina al tercer día, resultan en una sensibilidad en torno al 90% y una especificidad de casi el 70%, con un elevado VPN para predecir la mortalidad, demostrando que son una buenas pruebas diagnósticas (área bajo la curva 0.8) (Tablas 5.3.3 y 5.3.5).

Podemos afirmar, tras la revisión llevada a cabo y en base a nuestros resultados, que determinados marcadores pueden ayudar a conocer con mayor precisión los procesos implicados en el daño cerebral y sistémico tras la HSA aneurismática aguda. Se ha demostrado que éstos marcadores predicen un mal

pronóstico clínico, estando asociados con el deterioro neurológico y una mayor mortalidad. Estamos de acuerdo con algunos de los trabajos citados en que son una herramienta más que ayuda al diagnóstico y sirven como guía de manejo de estos pacientes, constituyendo un respaldo a las técnicas tradicionales, como la evaluación clínica y el uso de la TC.

6.4 ANÁLISIS DE LA CAPACIDAD PRONÓSTICA DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD

Como se menciona en la justificación de este trabajo, tradicionalmente se han dedicado grandes esfuerzos al estudio del ictus isquémico, siendo menores los trabajos dirigidos al conocimiento de la hemorragia cerebral en general. En el caso de la hemorragia subaracnoidea la tendencia actual es a la publicación de escalas pronósticas que ayuden al manejo y conocimiento evolutivo de estos enfermos, ya que se ha demostrado el alto grado de discapacidad y mortalidad a corto y largo plazo. Hay gran cantidad de estudios dedicados a crear nuevas escalas de predicción pronóstica en la HSA, pero ninguna ha sido aceptada universalmente.

6.4.1 PROGRESIVIDAD DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD EN EL PRONÓSTICO DE MORBILIDAD

En lo referente a la relación entre las escalas de gravedad en fase aguda y el pronóstico, los estudios existentes son limitados. En nuestra serie, tanto la escala de Coma de Glasgow, la de Hunt y Hess, la WFNS, la Fisher y la de Ogilvy y Carter han demostrado tener relación con el pronóstico a largo plazo en la HSA aneurismática, medido mediante la escala de Rankin y la GOS. En relación al Índice de Barthel, las escalas de gravedad en fase aguda que resultaron influir en la capacidad de realizar las actividades básicas del día a día a largo plazo, han sido la escala de Hunt y Hess, la de Fisher y la de Ogilvy y Carter. Las escalas del paciente crítico APACHE II y SOFA también han demostrado tener valor pronóstico según las tres escalas de calidad de vida.

A nivel internacional muchos estudios confirman la capacidad de predicción pronóstica de la GCS, la escala de Hunt y Hess y la WFNS, principalmente según la GOS y, en menor número de casos, según la escala modificada de Rankin^{12,22,33,94,95,99,108,116-}

^{120,122,128}. A nivel nacional, tanto el grupo de Sevillano²² como el de Muñoz^{23,24}, demostraron que el grado clínico evaluado por la escala de Hunt y Hess, y en el estudio de Muñoz también la escala de Coma de Glasgow, se asociaron a mal pronóstico, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad.

La comparación de la escala de Hunt y Hess, GCS y la escala de WFNS en una serie de 185 pacientes con HSA mostró que la escala de Hunt y Hess tiene el mayor poder predictivo para el pronóstico a los 6 meses, evaluado según la escala GOS¹²⁸. Los autores destacaron que bastantes pacientes con alto grado en la escala consiguieron buena recuperación y, por tanto, las escalas de gravedad al ingreso no son suficientemente exactas para basar las decisiones terapéuticas en ellas.

Hay que reseñar la publicación de Takagi y Tamura¹¹⁹ en 1999 en el *Journal of Neurosurgery*, en la que desarrollan una escala basada en la GCS y en la GOS. Estos determinan “puntos de corte” en los que la escala de puntuaciones se pone en correlación con resultados clínicos, usando un análisis retrospectivo de 1389 pacientes consecutivos con HSA espontánea aneurismática. También obtuvieron una buena correlación entre la WFNS y la GOS a 6 meses.

Gotoh y cols.¹¹⁸ analizaron la fuerza pronóstica de la GCS en una serie de 765 pacientes con HSA que se sometieron a cirugía (el GCS se evaluó justo previo a la cirugía). El pronóstico fue evaluado a los 6 meses con la GOS. Hubo una fuerte correlación entre el nivel alto en la GCS y mejor pronóstico, sin embargo, se obtuvieron únicamente diferencias significativas respecto del pronóstico entre la puntuación de 14 y de 15 en la GCS, sin diferencias entre otros grados adyacentes. Por ello, recomienda reevaluar la escala WFNS, ya que las diferencias en el pronóstico no fueron claras entre el nivel 13 y el 12 o entre el 7 y el 6, con los cuales se diferencian los grados 3 y 4 y los grados 4 y 5 de la WFNS, respectivamente.

Oshiro¹¹⁷ propuso una compresión de los 13 grados de la GCS en 5 grados, en un intento de corregir la ausencia de significación pronóstica entre grados adyacentes. Los autores aplicaron la escala de GCS en cinco niveles retrospectivamente a 291 pacientes y la compararon con la WFNS y la escala de Hunt y Hess. La escala de GCS en cinco niveles fue el predictor más fuerte de GOS al alta. Por otro lado, la escala de Hunt y Hess fue el predictor más fuerte de mortalidad, aunque se considera de menor importancia porque el pronóstico de los pacientes con HSA se distribuye desde

recuperación completa a fallecimiento. Las tres escalas tuvieron alta concordancia entre ellas. Sin embargo, hay que tener en cuenta que este análisis se basó en la GOS al alta, que puede ser un punto inadecuado para determinar el pronóstico final en la HSA. Otro inconveniente es que los métodos para determinar los puntos de corte de este sistema no se publicaron.

Más recientemente, el grupo de Ayling⁹⁵, en un intento de evaluar la GCS perioperatoria en pacientes con HSA aneurismática, analizaron su relación con la técnica empleada (*clipping* o *coiling*) y el pronóstico (GOS a los 3 meses). Los pacientes con tratamiento quirúrgico presentaron un mayor descenso en el GCS postoperatorio que los sometidos a terapia endovascular, y a su vez, el descenso del GCS postoperatorio se asoció fuertemente a baja puntuación en la escala GOS a los 3 meses. Este grupo no obtuvo relación entre el pronóstico y la escala WFNS, ni la técnica terapéutica empleada (endovascular o quirúrgica).

La escala Fisher ha demostrado en varios estudios tener capacidad pronóstica^{33,95,99,116}. En nuestro estudio, las características anatómo-radiológicas según la escala de Fisher, además de influir en la mortalidad influyeron también en la calidad de vida a largo plazo de forma sustancial.

En cuanto a la escala de Ogilvy y Carter hay muy poca literatura al respecto.

En conclusión, hay gran variedad de escalas que ayudan a clarificar la gravedad y el pronóstico de la HSA, pero es vital conocer las limitaciones de cada una. El pronóstico de la HSA aneurismática viene determinado principalmente por la severidad del sangrado inicial, pero la posibilidad de complicaciones asociadas al proceso de la HSA (resangrado, isquemia, hidrocefalia, edema cerebral, convulsiones, infección) y al tratamiento en sí, también influyen de forma significativa en el pronóstico.

6.4.2 PROGRESIVIDAD DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD EN EL PRONÓSTICO DE MORTALIDAD

Se utilizó como índice de gravedad de sangrado la escala de Hunt y Hess, la WFNS, la escala de Fisher, la de Ogilvy y Carter y la GCS. Tras analizar la progresividad entre los distintos grados (escalonamiento) de las escalas, nuestros resultados muestran que la escala de Hunt y Hess y la WFNS presentan más idoneidad en predecir

el riesgo de mortalidad. Sin embargo, éstas escalas presentan una escasa progresión en los tres primeros grados de las mismas y por el contrario en los grados superiores (4 y 5) la progresión se hace en escalones con diferencias muy pronunciadas.

Estos resultados coinciden con los de Oshiro y Tamargo¹¹⁷, publicados en *Neurosurgery* en 1997, donde se compara la escala de Hunt y Hess, WFNS y el GCS segmentada en cinco niveles, estando la principal diferencia con el nuestro en la metodología, en la segmentación de la GCS en varios niveles y el punto de corte de la GCS que predice mal pronóstico. En este trabajo no explica la elección de los puntos de corte en la GCS. Nosotros, sin embargo, para valorar el punto de la escala de Glasgow a partir del cual se producía un mayor aumento de la mortalidad, aplicamos los cálculos con la curva ROC obteniendo el valor de 13 puntos. Estos autores concluyen que la escala de Hunt y Hess era la que mejor predecía la mortalidad, seguida de la GCS en cinco niveles y en tercer lugar la escala de WFNS.

En el estudio propuesto por Hunt W. E. y Hess R. M.³⁴ en el *Journal of Neurosurgery* en 1968, el escalonamiento o progresión de la mortalidad era más homogéneo y comparativamente los diferentes niveles presentaban una mayor diferencia entre los pasos. Posiblemente la explicación a esta disparidad en los resultados se deba al tiempo transcurrido, cuarenta años de diferencia, en los que las nuevas tecnologías utilizadas para el diagnóstico y los avances en el tratamiento han sido muy importantes.

Otros estudios han demostrado la correlación entre la mortalidad y la escala de Hunt y Hess¹⁰⁸ y la WFNS¹¹⁵. Risselada¹¹⁵ estableció en 2010, con los pacientes recogidos del ISAT, que el mayor predictor de letalidad a los 60 días fue la escala de WFNS, seguido de la edad, el tamaño de la luz del aneurisma y el grado de la escala de Fisher.

La escala de Ogilvy y Carter, en nuestro trabajo, presentó menor riesgo de mortalidad en el segundo escalón que en el primero. La inversión de la tendencia creciente, parece ser consecuencia de la subjetividad en la valoración de la gravedad que tiene un fuerte peso en esta escala. Ya Ogilvy y Carter³³ lo ponen de manifiesto en 1998, por lo que las dificultades en la progresividad en los escalones primero y segundo no es una referencia nueva.

Pocos estudios intentan establecer puntos de corte en la escala de Coma de Glasgow que permitan predecir una mala evolución del paciente con HSA espontánea aneurismática. En nuestro estudio, el punto de corte en el que se predice una mayor mortalidad del paciente con sangrado subaracnoideo espontáneo como causa de la ruptura de un aneurisma en la GCS está en 13 puntos.

6.4.3 ANÁLISIS DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LAS ESCALAS DE GRAVEDAD EN DOS NIVELES

Si analizamos las escalas clínicas de uso más habitual divididas en dos niveles, observamos que la capacidad de predicción de la mortalidad (especificidad) es alta en todas ellas salvo en la escala de Fisher. Sus especificidades oscilan entre el 77 y el 90%, mientras que la escala de Fisher es un 45%. Ésta escala, sin embargo, predice mejor la supervivencia (sensibilidad) de los pacientes, con un porcentaje que alcanza el 89%. Tanto la escala de Hunt y Hess, como la WFNS, también predicen la supervivencia con un porcentaje del 80%. La escala de coma de Glasgow estratificada en dos niveles (3 a 8 puntos y 9 a 15 puntos) predice la mortalidad en un 90% con una sensibilidad del 65%, sin embargo, según la distribución descrita para el punto de corte por debajo del cual aumenta el riesgo de mortalidad (13 puntos), presenta una especificidad del 84% con una sensibilidad del 75%.

La alta especificidad de las escalas de Hunt y Hess, WFNS, Ogilvy y Carter y GCS, representa un dato muy importante, ya que el médico al recibir al paciente agudo, y sobre todo en los grados de mayor afectación neurológica, le interesa conocer el riesgo de muerte para ir adecuando las medidas terapéuticas a cada caso concreto.

La escala Fisher, no diseñada inicialmente para pronóstico clínico sino para valorar el riesgo de desarrollar vasoespasmó, se ha visto que guarda correlación con la evolución de los pacientes. En efecto, Ogilvy³³ en 1998, al evaluar los resultados relacionando la escala de Hunt y Hess, la escala de Fisher y la GCS, concluye que la edad, la escala Hunt y Hess, la escala Fisher y el tamaño del aneurisma son factores pronóstico de riesgo para la evolución de la HSA. También Kassell¹² en 1990, después Rosen⁸, y más recientemente Ayling⁹⁵, analizan factores anatomoradiológicos que constituyen la escala Fisher, como son el tamaño del coágulo aneurismático y la existencia de hematoma intraventricular o intracerebral, aunque no la mencionan

como tal. A nivel nacional también hay varios autores que, si no mencionan la escala Fisher, si establecen como factor de riesgo de mortalidad la cuantía y características del sangrado en la TC inicial²²⁻²⁴.

En conclusión, hemos confirmado que la distribución de la gravedad según las distintas escalas es diferente, pero si las agrupamos en dos niveles la distribución tiende a asimilarse y, por tanto, sería posible realizar la comparación de la gravedad en las muestras donde se utilicen las escalas habituales (Hunt y Hess, WFNS, Ogilvy y Carter y GCS). En el caso de la escala de Fisher habría que realizar más estudios para confirmar su relación con la mortalidad y morbilidad.

Una escala ideal debe tener una correlación significativa con el pronóstico y diferencias significativas en el pronóstico entre sus grados, ser fácil de usar y tener baja variabilidad inter e intraobservador, además de ser capaz de aplicarse retrospectivamente. Debido a las limitaciones de las escalas actuales, no hay razón para proponer adoptar una escala de HSA a nivel universal. Indudablemente, será necesario proponer nuevas escalas que gradúen la HSA.

6.5 RELACIÓN DE LAS DIFERENTES VARIABLES CON LA REANUDACIÓN DE LA ACTIVIDAD LABORAL

Tras analizar las distintas escalas de calidad de vida y pronóstico funcional, y cerciorarnos de sus limitaciones, quizás deberíamos preguntarnos si la medida más simple y significativa del efecto de estos déficits sea si el paciente es capaz de volver a realizar su actividad profesional tal y como la realizaba previo al episodio de HSA espontánea. En cuanto a esta cuestión, la literatura publicada hasta ahora estima que de los pacientes que eran trabajadores activos antes de la HSA, hasta un 40% fueron incapaces de recuperar su profesión previa tras la HSA^{98,100,107}, dato que concuerda con nuestros resultados a los 6 meses.

El grupo australiano de Hackett⁹⁸ publicó que, de los pacientes que tenían una vida laboral activa previo a la HSA, dos tercios habían recuperado su posición un año más tarde, después de una media de 20 semanas. Un 56% sobrevivieron al año, con una recuperación incompleta en el 46%, consistente en problemas de memoria, estado de ánimo, lenguaje y auto-cuidado. Un 4% de los pacientes requerían

institucionalización y el 10% reportaron ser dependientes en las actividades de la vida diaria. Lo que llama la atención de este estudio es la alta mortalidad y la rápida recuperación de la actividad laboral de los supervivientes.

En nuestro estudio, a los dos años de evolución, de los pacientes que sobrevivieron a la HSA, un 64.6% había reanudado su trabajo tal y como lo hacía previo al episodio. Este dato es difícilmente comparable con otras publicaciones relacionadas porque el tiempo de evolución es prolongado, y la mayoría de los autores evalúan esta cuestión a los 6 meses o, a lo sumo, a los 12 meses de la HSA.

El grupo de Carter y Ogilvy¹²⁹ analizó la morbilidad y mortalidad en un periodo de tiempo desde 1 a 5 años de evolución tras el tratamiento de la HSA aneurismática. La media de seguimiento fue 2.75 años, con una tasa global de regreso al trabajo a jornada completa del 67%, lo cual concuerda con nuestro dato a los 2 años. La tasa de regreso al trabajo a jornada completa se relacionó con el grado neurológico inicial, evaluado según la escala de Hunt y Hess, resultado también coincidente con nuestro trabajo. El fracaso en regresar al trabajo fue multifactorial, y se relacionó de forma independiente con la edad, discapacidad física, depresión, y la presentación clínica inicial. El inconveniente que presenta este estudio es que sólo analizaron pacientes con buen grado clínico inicial (grados 1-3 de la escala de Hunt y Hess).

Otro estudio que analizó la actividad laboral tras un periodo de tiempo prolongado fue el de Wermer¹⁰⁰, con una media de seguimiento 8.9 años. De los pacientes empleados, el 26% habían dejado de trabajar, y el 24% trabajaban pocas horas o tenían una profesión con menos responsabilidad, como resultado de la fatiga y las dificultades cognitivas. De media, los pacientes volvieron al trabajo a los 9.4 meses tras el alta hospitalaria, y sólo el 25% refirieron una recuperación completa sin presentar ningún problema psicosocial o neurológico. Este grupo sólo incluyó en el estudio pacientes con HSA tratados con *clipping* y que eran independientes (puntuación en la escala modificada de Rankin menor o igual a 3 tras el tratamiento).

6.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

En nuestro estudio existen limitaciones a señalar. La principal de ellas es que se trata de un análisis realizado en un solo centro, con la limitación en el número de

pacientes reclutados que supone, así como la lógica idiosincrasia en los protocolos terapéuticos de actuación, tanto en los servicios de Neurocirugía, como de Radiología intervencionista y de la UCI del Hospital Clínico de Valencia, que dificultan la extrapolación de los resultados a otros centros pero que pueden reforzar las conclusiones para una aplicación práctica en el nuestro.

La recogida de los datos fue realizada por un solo investigador, el doctorando de esta tesis, lo que da homogeneidad en la interpretación a la hora de la recogida de las variables de cada índice, pero podría haberse añadido una valoración aleatoria por otro observador en al menos un 25 % de los casos para realizar una correlación y valorar así mejor el grado de fiabilidad en la recolección de los datos.

Se podría cuestionar la reducción de las agrupaciones de las escalas a dos niveles o grados, dado que la simplificación realizada aunque incrementa la diferencia en el escalonamiento, implica a su vez agrupar a pacientes con características clínicas bastantes diferentes. No obstante, la potencia de las escalas es mayor cuanto más capaz es de discernir con pocos tramos.

La muestra poblacional experimentó variaciones inherentes a determinados marcadores de inflamación y nutricionales que no fueron determinados en el momento preciso. Por ello, la muestra disminuyó en número de pacientes en el análisis estadístico de determinados marcadores.

Un número sustancial de pacientes, equivalente al 7.6%, no tuvieron estudio angiográfico para identificar la etiología del sangrado. La ausencia de éste se justifica por la mortalidad precoz, previa a la realización de la angiografía.

Respecto a la demora sin prueba de imagen, en la bibliografía consultada se aconseja un tiempo máximo de espera para realizar este procedimiento radiográfico de 24 horas e incluso de 12 horas, si no se dispone de un equipo suficientemente entrenado en las horas fuera de la atención ordinaria¹⁵. En el caso de nuestro estudio se realizó la angiografía en una media de 66 horas. El retraso en realizar esta prueba, se debió en parte a la mala situación clínica de los pacientes y en parte a la limitación de profesional entrenado para su realización.

Uno de los inconvenientes que ha presentado el estudio es la determinación de los factores anatomoradiológicos que se relacionaban con el pronóstico de las escalas, específicamente con las características del aneurisma roto. Con el estudio en proceso,

el servicio de Radiología del Hospital Clínico cambió el sistema informático de visualización de pruebas de imagen, y con ello también se modificó el sistema de unidades de medida, con lo que no pudimos seguir adelante con la toma de las dimensiones del aneurisma y el porcentaje de aneurisma tratado, que en un principio nos habíamos planteado relacionar con la recanalización aneurismática y con el pronóstico a largo plazo.

7. CONCLUSIONES

1. En la Hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática la distribución de la gravedad clínica difiere según la escala utilizada, Hunt y Hess, WFNS, Fisher y Ogilvy y Carter, por lo que los resultados obtenidos en diferentes muestras de HSA espontánea aneurismática no son comparables si no se estudia la misma escala de gravedad. Las escalas de Hunt y Hess y WFNS presentan el escalonamiento más idóneo en el riesgo de mortalidad.
2. Las escalas de gravedad Hunt y Hess, WFNS, Fisher, Ogilvy y Carter y de Coma de Glasgow, se correlacionan con el pronóstico a largo plazo en la HSA aneurismática, medido mediante la escala modificada de Rankin y GOS. En relación a los supervivientes a los 2 años del evento, las escalas de Hunt y Hess, Fisher y de Ogilvy y Carter son predictoras de la recuperación funcional evaluada por el Índice de Barthel; y la escala de Hunt y Hess es la más idónea para predecir la reanudación de la vida laboral tras la HSA aneurismática.
3. Factores asociados al incremento de mortalidad como factores independientes de riesgo son: la edad, el antecedente de HTA, el resangrado, el edema cerebral, el infarto cerebral y la complicación durante la embolización del aneurisma.
4. Las complicaciones asociadas al proceso de la HSA que más influyeron en el pronóstico, en cuanto a calidad de vida se refiere, son el resangrado, infarto cerebral, hidrocefalia, edema cerebral, infección en UCI y la aparición de convulsiones en la evolución. La diabetes mellitus se asocia a mayor dependencia para la realización de las actividades habituales de los supervivientes.
5. Los marcadores bioquímicos que predijeron el pronóstico en términos de situación funcional y calidad de vida tras la HSA aneurismática, evaluado mediante la escala modificada de Rankin, la GOS y el Índice de Barthel, son la glucemia y la transferrina en las primeras 24 horas, y la glucemia y la PCR al tercer día.
6. El mejor marcador bioquímico en la HSA aneurismática en términos de mortalidad, es la medición de la procalcitonina a las 72 horas de evolución del episodio de HSA aneurismática. La glucosa y la proteína C reactiva monitorizadas en los tres primeros días, y la transferrina, la albúmina y las proteínas totales evaluadas a las 72 horas de ingreso, son marcadores pronósticos de mortalidad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Arian F, Sarabia R, Horcajadas A, et al. Hemorragia subaracnoidea aneurismática: guía de tratamiento del Grupo de Patología Vascolar de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurocirugía* 2011;22(2):93-115.
2. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al; Neurocritical Care Society. Critical Care Management of Patients Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care* 2011;15(2):211-40.
3. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al, por el Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la SEN. Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Sistemática diagnóstica y tratamiento. *Neurología* 2014;29(6):353-70.
4. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke* 1989;20(6):718-24.
5. Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: population-based study and systematic review. *Neurology* 2010;74(19):1494-501.
6. Stegmayr B, Eriksson M, Asplund K. Declining mortality from subarachnoid hemorrhage: changes in incidence and case fatality from 1985 through 2000. *Stroke* 2004;35(9):2059-63.
7. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* 2011;10(4): 349-56.
8. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care* 2005;2(2):110-8.
9. Ropper AH, Zervas NT. Outcome 1 year after SAH from cerebral aneurysm: management morbidity, mortality, and functional status in 112 consecutive good-risk patients. *J Neurosurg* 1984;60(5):909-15.
10. Campi A, Ramzi N, Molyneux AJ, Summers PE, Kerr RS, Sneade M, et al. Retreatment of ruptured cerebral aneurysms in patients randomized by coiling or clipping in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Stroke* 2007;38(5):1538-44.
11. Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 2007;369(9558):306-18.
12. Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg* 1990;73(1):18-36.
13. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke* 2000;31(5):1054-61.
14. Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124(Pt 2):249-78.

15. Kowalski RG, Claassen J, Kreiter KT, Bates JE, Ostapkovich ND, Connolly ES, et al. Initial misdiagnosis and outcome after subarachnoid hemorrhage. *JAMA* 2004;291(7):866-9.
16. Edlow JA. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2005;2(2):99-109.
17. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Incidence of subarachnoid hemorrhage: role of region, year, and rate of computed tomography: a meta-analysis. *Stroke* 1996;27(4):625-9.
18. Lagares A, de Toledo P, Fernández-Alén JA, Ibáñez J, Arian F, Sarabia R, et al. Base de datos multicéntrica de hemorragia subaracnoidea espontánea del Grupo de Trabajo de Patología Vasculard de la Sociedad Española de Neurocirugía: presentación, criterios de inclusión y desarrollo de una base de datos en internet. *Neurocirugía* 2008;19(5):405-15.
19. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol* 2009;8(7):635-42.
20. Okamoto K, Horisawa R, Kawamura T, Asai A, Ogino M, Takagi T, et al. Menstrual and reproductive factors for subarachnoid hemorrhage risk in women: a case-control study in Nagoya, Japan. *Stroke* 2001;32(12):2841-4.
21. Qureshi AI, Suri MF, Yahia AM, Suarez JI, Guterman LR, Hopkins LN, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2001;49(3):607-12.
22. Sevillano MD, Nombela L, Duarte J. Epidemiological, clinical and prognostic aspects of subarachnoid hemorrhage in Segovia. *Rev Neurol* 1999;29(10):957-61.
23. Muñoz-Sánchez MA, García-Alfaro C, Muñoz-López A, Guerrero-López F, Jiménez-Moragas JM, Murillo-Cabezas F, et al. Proyecto EHSA: estudio de hemorragias subaracnoideas espontáneas en Andalucía. Indidencia y resultados. *Rev Neurol* 2003;36(4): 301-6.
24. Muñoz-Sánchez MA, Cayuela-Domínguez A, Murillo-Cabezas F, Navarrete-Navarro P, Muñoz-López A, Guerrero-López F, et al; Grupo EHSA. Mejora de los resultados en la hemorragia subaracnoidea espontánea: proyecto EHSA. *Rev Neurol* 2009;49(8):399-404.
25. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 2005;36(12):2773-80.
26. Gallerani M, Portaluppi F, Maida G, Chiericato A, Calzolari F, Trapella G, et al. Circadian and circannual rhythmicity in the occurrence of subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1996;27(10):1793-7.
27. Buxton N, Liu C, Dasic D, Moody P, Hope DT. Relationship of aneurysmal subarachnoid hemorrhage to changes in atmospheric pressure: results of a prospective study. *J Neurosurg* 2001;95(3):391-2.

28. Baño-Ruiz E, Abarca-Olivas J, Duart-Clemente JM, Ballenilla-Marco F, García P, Botella-Asunción C. Influencia de los cambios de presión atmosférica y otras variables meteorológicas en la incidencia de la hemorragia subaracnoidea. *Neurocirugía* 2010;21(1):14-21.
29. Ingelmo Ingelmo I, Rama-Maceiras P, Hernández-Palazón J, Fàbregas Julià N. Recomendaciones - Guía de práctica clínica en la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma intracraneal. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2010;57 Suppl 2:S2-3.
30. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55(9):1315-20.
31. Inagawa T. Ultra-early rebleeding within six hours after aneurismal rupture. *Surg Neurol* 1994;42(2):130-4.
32. Korogi Y, Takahashi M, Katada K, Ogura Y, Hasuo K, Ochi M, et al. Intracranial aneurysms: detection with three-dimensional CT angiography with volume rendering--comparison with conventional angiographic and surgical findings. *Radiology* 1999;211(2):497-506.
33. Ogilvy CS, Carter BS. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998;42(5):959-68.
34. Hunt W E, Hess RM. Surgical Risk as Related to Time of Intervention in the Repair of Intracranial Aneurysms. *J Neurosurg* 1968;28(1):14-20.
35. Hunt WE, Kosnik EJ. Timing and Perioperative Care in Intracranial Aneurysm Surgery. *Clin Neurosurg* 1974;21:79-89.
36. Drake C. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg* 1988;68(6):985-6.
37. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6(1):1-9.
38. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* 2001;32(9):2012-20.
39. Macdonald RL. Management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Rev* 2006;29(3):179-93.
40. Teasdale GM, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2(7872):81-4.
41. Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for

- healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2012;43(6):1711-37.
42. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000277.
43. Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011;42(1):227-76.
44. Claassen J, Vu A, Kreiter KT, Kowalski RG, Du EY, Ostapkovich N, et al. Effect of acute physiologic derangements on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2004;32(3):832-8.
45. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Coert B, et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40(6):e424-30.
46. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care* 2010;14(1):R23.
47. Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, et al: Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med* 1995;23(6):1007-17.
48. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 1996;84(1):35-42.
49. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol* 2005;62(3):410-6.
50. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 1990;73(1):37-47.
51. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005;366(9488):809-17.

52. Johnston SC, Dowd CF, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler GR, Gress DR, et al. Predictors of rehemorrhage after treatment of ruptured intracranial aneurysms: the Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment (CARAT) study. *Stroke* 2008;39(1):120-5.
53. Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001245.
54. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39(9):2617-21.
55. Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardelt AA, Fisher WS 3rd. Short-term antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage: effects on rehemorrhage, cerebral ischemia, and hydrocephalus. *Neurosurgery* 2010;67(4):935-9.
56. Komiyama M, Tamura K, Nagata Y, Fu Y, Yagura H, Yasui T. Aneurysmal rupture during angiography. *Neurosurgery* 1993;33(5):798-803.
57. Kusumi M, Yamada M, Kitahara T, Endo M, Kan S, Iida H, et al. Rerupture of cerebral aneurysms during angiography—a retrospective study of 13 patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 2005;147(8):831-7.
58. Ecker A, Riemenschneider PA. Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 1951;8(6):660-7.
59. Lennihan L, Mayer SA, Fink ME, Beckford A, Paik MC, Zhang H, et al. Effect of hypervolemic therapy on cerebral blood flow after subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke* 2000;31(2):383-91.
60. Egge A, Waterloo K, Sjöholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery* 2001;49(3):593-605.
61. Keyrouz SG, Diringner MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care* 2007;11(4):220.
62. Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Goldenberg FD, Frank JI, et al. Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke* 2004;35(11):2506-11.
63. Hasan D, Vermeulen M, Wijndicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Effect of fluid intake and antihypertensive treatment on cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 1989; 20(11):1511-5.
64. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijndicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an

- outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* 2010;41(10):2391-5.
65. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2007;35(8):1844-51.
66. Hamada JI, Kai Y, Morioka M, Yano S, Mizuno T, Hirano T, et al. Effect on cerebral vasospasm of coil embolization followed by microcatheter intrathecal urokinase infusion into the cisterna magna: a prospective randomized study. *Stroke* 2003;34(11):2549-54.
67. Kramer AH, Fletcher JJ. Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care* 2011;14(3):489-99.
68. Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care* 2011;15(2):336-41.
69. Tseng MY, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, et al. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke* 2005;36(8):1627-32.
70. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke* 2005;36(9):2024-6.
71. Chou SH, Smith EE, Badjatia N, Nogueira RG, Sims JR 2nd, Ogilvy CS, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of simvastatin in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2008;39(10):2891-3.
72. Sillberg VA, Wells GA, Perry JJ. Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke* 2008;39(9):2622-6.
73. Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Effect of statin treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis update. *Stroke* 2009;41(1):e47-52.
74. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD; STASH Collaborators. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(7):666-75.

75. de Oliveira JG, Beck J, Setzer M, Gerlach R, Vatter H, Seifert V, et al. Risk of shunt-dependent hydrocephalus after occlusion of ruptured intracranial aneurysms by surgical clipping or endovascular coiling: a single-institution series and meta-analysis. *Neurosurgery* 2007;61(5):924-33.
76. Claassen J, Peery S, Kreiter KT, Hirsch LJ, Du EY, Connolly ES, et al. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2003;60(2):208-14.
77. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JJ, Goldenberg FD, et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg* 2007;107(2):253-60.
78. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* 2006;34(3):617-23.
79. Audibert G, Steinmann G, de Talancé N, Laurens MH, Dao P, Baumann A, et al. Endocrine response after severe subarachnoid hemorrhage related to sodium and blood volume regulation. *Anesth Analg* 2009;108(6):1922-8.
80. Hravnak M, Frangiskakis JM, Crago EA, Chang Y, Tanabe M, Gorcsan J 3rd, et al. Elevated cardiac troponin I and relationship to persistence of electrocardiographic and echocardiographic abnormalities after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2009;40(11):3478-84.
81. Banki N, Kopelnik A, Tung P, Lawton MT, Gress D, Drew B, et al. Prospective analysis of prevalence, distribution, and rate of recovery of left ventricular systolic dysfunction in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 2006;105(1):15-20.
82. Dorhout Mees SM, Molyneux AJ, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJ. Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Stroke* 2012;43(8):2126-9.
83. Guglielmi G, Vinuela F, Sepetka I, Macellari V. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 1: Electrochemical basis, technique, and experimental results. *J Neurosurg* 1991;75(1):1-7.
84. Meilán Martínez A, Murias Quintana E, Gil García A, Vega Valdés P, Saiz Ayala A. Técnicas asistidas para el tratamiento endovascular de aneurismas cerebrales complejos o atípicos. *Radiología* 2013;55(2):118-29.
85. Lieber BB, Sadasivan C. Endoluminal scaffolds for vascular reconstruction and exclusion of aneurysms from the cerebral circulation. *Stroke* 2010;41(10 Suppl):S21-5.
86. Pierot L. Flow diverter stents in the treatment of intracranial aneurysms: where are we? *J Neuroradiol* 2011;38(1):40-6.

87. Molyneux AJ, Cekirge S, Saatci I, Gál G. Cerebral Aneurysm Multicenter European Onyx (CAMEO) trial: results of a prospective observational study in 20 European centers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(1):39-51.
88. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002;360(9342):1267-74.
89. Choi DS, Kim MC, Lee SK, Willinsky RA, Terbrugge KG. Clinical and angiographic long-term follow-up of completely coiled intracranial aneurysms using endovascular technique. *J Neurosurg* 2010;112(3):575-81.
90. Viñuela F, Duckwiler G, Mawad M. Guglielmi detachable coil embolization of acute intracranial aneurysm: perioperative anatomical and clinical outcome in 403 patients. *J Neurosurg* 1997;86(3):475-82.
91. Shankar JJ, Lum C, Parikh N, dos Santos M. Long-term prospective follow-up of intracranial aneurysms treated with endovascular coiling using contrast-enhanced MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31(7):1211-5.
92. Britz GW. ISAT trial: coiling or clipping for intracranial aneurysms? *Lancet* 2005;366(9488):783-5.
93. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009;8(5):427-33.
94. Koivisto T, Vanninen R, Hurskainen H, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Outcomes of early endovascular versus surgical treatment of ruptured cerebral aneurysms. A prospective randomized study. *Stroke* 2000;31(19):2369-77.
95. Ayling OG, Ibrahim GM, Drake B, Torner JC, Macdonald RL. Operative complications and differences in outcome after clipping and coiling of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg* 2015;123(3):621-8.
96. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2009;65(6):1043-50.
97. Katati MJ, Santiago-Ramajo S, Saura E, Jorques A, Pérez-García M, Martín-Linares JM, et al. Calidad de vida en pacientes con aneurismas intracraneales: Cirugía versus tratamiento endovascular. *Neurocirugía* 2006;17(4):325-32.

98. Hackett ML, Anderson CS. Health outcomes 1 year after subarachnoid hemorrhage: An international population-based study. The Australian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study Group. *Neurology* 2000;55(5):658-62.
99. Scharbrodt W, Stein M, Schreiber V, Böker DK, Oertel MF. The prediction of long-term outcome after subarachnoid hemorrhage as measured by the Short Form-36 Health Survey. *J Clin Neurosci* 2009;16(11):1409-13.
100. Wermer MJH, Kool H, Albrecht KW, Rinkel GJE; Aneurysm Screening after Treatment for Ruptured Aneurysms Study Group. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. *Neurosurgery* 2007;60(1):91-7.
101. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2007;38(8):2315-21.
102. Fernández-Concepción O, Fiallo-Sánchez MC, Alvarez-González MA, Roca MA, Concepción-Rojas M, Chávez L. La calidad de vida del paciente con accidente cerebrovascular: una visión desde sus posibles factores determinantes. *Rev Neurol* 2001;32(8):725-31.
103. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. Prognosis. *Scott Med J* 1957;2(5):200-15.
104. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1(7905):480-4.
105. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
106. 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.
107. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 2010;41(8):e519-36.
108. Kim DH, Haney CL, van Ginhoven G. Utility of outcome measures after treatment for intracranial aneurysms: a prospective trial involving 520 patients. *Stroke* 2005;36(4):792-6.
109. Orozco-Giménez C, Katati MJ, Vilar R, Meersmans M, Pérez García M, Martín JM, et al. Alteraciones neuropsicológicas en pacientes con aneurismas cerebrales: Tratamiento quirúrgico versus tratamiento endovascular. *Neurocirugía* 2006;17(1):34-44.
110. Kothari RU, Brott T, Broderick JP, Barsan WG, Sauerbeck LR, Zuccarello M, et al. The ABCs of Measuring Intracerebral Hemorrhage Volumes. *Stroke* 1996;27(8):1304-5.

111. Kassell NF, Adams HP Jr, Torner JC, Sahas AL. Influence of timing of admission after aneurysmal subarachnoid hemorrhage on overall outcome: report of the cooperative aneurysm study. *Stroke* 1981;12(5):620-3.
112. Miyazaki T, Ohta F, Moritake K, Nagase A, Kagawa T. The key to improving prognosis for aneurysmal subarachnoid hemorrhage remains in the pre-hospitalization period. *Surg Neurol* 2006;65(4):360-5.
113. Lafuente J, Maurice-Williams RS. Ruptured intracranial aneurysms: the outcome of surgical treatment in experienced hands in the period prior to the advent of endovascular coiling. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(12):1680-4.
114. Mayer SA, Kreiter KT, Copeland D, Bernardini GL, Bates JE, Peery S, et al. Global and domain-specific cognitive impairment and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2002;59(11):1750-8.
115. Risselada R, Lingsma HF, Bauer-Mehren A, Friedrich CM, Molyneux AJ, Kerr RS, et al. Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Eur J Epidemiol* 2010;25(4):261-6.
116. Ogilvy CS, Cheung AC, Mitha AP, Hoh BL, Carter BS. Outcomes for surgical and endovascular management of intracranial aneurysms using a comprehensive grading system. *Neurosurgery* 2006;59(5):1037-42.
117. Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery* 1997;41(1):140-7.
118. Gotoh O, Tamura A, Yasui N, Suzuki A, Hadeishi H, Sano K. Glasgow Coma Scale in the prediction of outcome after early aneurysm surgery. *Neurosurgery* 1996;39(1):19-24.
119. Takagi K, Tamura A, Nakagomi T, Nakayama H, Gotoh O, Kawai K, et al. How should a subarachnoid hemorrhage grading scale be determined? A combinatorial approach based solely on the Glasgow Coma Scale. *J Neurosurg* 1999;90(4):680-7.
120. Muroi C, Hugelshofer M, Seule M, Tastan I, Fujioka M, Mishima K, et al. Correlation among systemic inflammatory parameter, occurrence of delayed neurological deficits, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2013;72(3):367-75.
121. Collier B, Dossett LA, May AK, Diaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr Clin Pract* 2008;23(1):3-15.
122. Badjatia N, Monahan A, Carpenter A, Zimmerman J, Schmidt JM, Claassen J, et al. Inflammation, negative nitrogen balance, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2015;84(7):680-7.

123. Csajbok LZ, Nylén K, Öst M, Sonander H, Nellgård B. In-hospital C-reactive protein predicts outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage treated by endovascular coiling. *Acta Anaesthesiol Scand* 2015;59(2):255-64.
124. Jeon YT, Lee JH, Lee H, Lee HK, Hwang JW, Lim YJ, et al. The postoperative C-reactive protein level can be a useful prognostic factor for poor outcome and symptomatic vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* 2012;24(4):317-24.
125. Romero FR, Bertolini Ede F, Figueiredo EG, Teixeira MJ. Serum C-reactive protein levels predict neurological outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Arq Neuropsiquiatr* 2012;70(3):202-5.
126. Turner CL, Budohoski K, Smith C, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ; STASH collaborators. Elevated Baseline C-Reactive Protein as a Predictor of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From the Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (STASH) Trial. *Neurosurgery* 2015. [In Press]
127. Muroi C, Lemb JB, Hugelshofer M, Seule M, Bellut D, Keller E. Early systemic procalcitonin levels in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* 2014;21(1):73-7.
128. Aulmann C, Steudl WI, Feldmann U. Validation of the prognostic accuracy of neurosurgical admission scales after rupture of cerebral aneurysms. *Zentralbl Neurochir* 1998;59(3):171-80.
129. Carter BS, Buckley D, Ferraro R, Rordorf G, Ogilvy CS. Factors associated with reintegration to normal living after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 2000;46(6):1326-33.