

**Evolución y modelo pronóstico  
de los pacientes con diagnóstico  
de  
hemorragia subaracnoidea  
espontánea  
que ingresan en la  
unidad de cuidados intensivos**

Autora: Dña. Mónica Mourelo Fariña

---

Tesis doctoral UDC / Año 2020

Directoras: Rita Galeiras Vázquez y Sonia Pértega Díaz

Tutora: Sonia Pértega Díaz

Programa de doctorado en Ciencias de la Salud



**A Coruña, a 21 de julio de 2020**



**PROGRAMA DE CIENCIAS DE LA SALUD – DEPARTAMENTO DE  
MEDICINA**

Dña. **Rita Galeiras Vázquez**, Doctora en Medicina y Cirugía.

y

Dña. **Sonia Pértega Díaz**, Doctora en Matemáticas y profesora asociada del área de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de A Coruña

**Certifican** que el trabajo titulado:

**“EVOLUCIÓN Y MODELO PRONÓSTICO DE LOS  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE HEMORRAGIA  
SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA QUE INGRESAN  
EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS”**

Que para optar al grado de Doctora presenta Dña. **Mónica Mourelo Fariña**, licenciada en Medicina y Cirugía y Médico Especialista en Medicina Intensiva, ha sido realizado bajo su dirección y **se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el tribunal correspondiente** en la Universidad de A Coruña.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firman la presente

en A Coruña, a 21 de julio de 2020.

**Dra. Rita Galeiras Vázquez**

**Dra. Sonia Pértega Díaz**





*A mis padres,  
por estar siempre a mi lado.*



*“Me lo contaron y lo olvidé.  
Lo vi y lo entendí. Lo hice y lo aprendí”*  
Confucio

*Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a aquellas personas que, en uno u otro momento y de un modo u otro, me acompañaron a lo largo de mi trayectoria profesional, y en especial a aquellas/os que he sentido más cerca durante este largo y enriquecedor camino que es la vida.*

*En primer lugar, desearía expresar mi más profundo agradecimiento a las directoras de esta tesis, la Dra. Rita Galeiras Vázquez y la Dra. Sonia Pértega Díaz, por su confianza en el proyecto, aportando su conocimiento, experiencia y entusiasmo en la puesta a punto de esta tesis. Sin ellas este trabajo no habría llegado a puerto. A Sonia, por su apoyo y comprensión, desde el primer día que decidí iniciar esta andadura. Un cariñoso recuerdo para el Dr. Salvador Pita que contribuyó a dar los primeros pasos en esta tesis.*

*Al Dr. David Freire Moar, que me ha facilitado poder combinar la actividad investigadora con la asistencial, y que a día de hoy sigue colaborando en mi formación y desarrollo.*

*Al Dr. Antonio Rodríguez Sotillo, por su inestimable confianza y apoyo incondicional en mi persona.*

*Al Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, por haber creído en mí y permitirme regresar con premura al hospital en el que siempre quise desarrollar mi actividad asistencial e investigadora.*

*A mis compañeros del Servicio de Medicina Intensiva, y de las Unidades de Lesionados Medulares y Quemados, gracias por la docencia y consejos que me habéis brindado. Y a los Servicios de Neuroradiología, Neurocirugía y Neurología, vuestro trabajo y dedicación fue primordial para la elaboración de esta tesis.*

*A Vanesa, que ha sido compañera y amiga a lo largo de todos estos años. Gracias por haber colaborado en la recogida de datos y haber estado a mi lado siempre que lo he necesitado.*

*A mis amigas/os de viaje, Begoña, Carmela, Lucía, Pablo, Fernando, Paula y Manuel, por acompañarme en los momentos más difíciles de mi vida, y permanecer cerca en la distancia.*

*A Bhoni, tu amor incondicional me ha dado fuerza para avanzar.*

*A mis ahijadas Nuria, Gema y Martina, por hacerme inmensamente feliz y porque juntas somos más fuertes.*

*A mi tío, José Manuel, por creer siempre en mí, y ser un apoyo, amigo y referente en mi vida. A toda mi familia por enseñarme que con esfuerzo nada es inalcanzable.*

*A Manola, mi amiga del alma, y como no a Nico, Loli, Manuela y mi familia de Santiago. Resulta imposible resumir en pocas palabras todo lo que os debo. Gracias por haberme acompañado y ayudado a afrontar las adversidades de la vida. En especial a Manola, por su eterno optimismo, infinitos consejos, inconmensurable cariño y ser partícipe constante de este trabajo. Me siento afortunada al saber que seguiréis ahí para compartir todo lo que queda por venir.*

*A Yolanda, por compartir desde hace tantos años tanto los peores como los mejores momentos de mi vida. Por ser lo mejor que se puede ser: hermana de corazón. Y a su compañero de camino, Santi. He tenido la inmensa suerte de que nuestras vidas no se hayan separado desde el momento en que nos conocimos. Y estoy segura de que así será para siempre.*

*A mi madre y mi padre, con palabras no puedo llegar a expresar todo lo que siento por vosotros, me lo habéis dado todo, y todo lo que soy es gracias a vosotros. Vuestro esfuerzo, dedicación, confianza y amor incondicional ha sido una luz en mi camino. Me habéis transmitido cariño y valentía, y con vuestro apoyo he podido dedicarme a lo que siempre he querido. Gracias por vuestro amor.*

*A todos los pacientes y familiares que hicieron posible que este trabajo pudiese desarrollarse, permitiendo ser un pozo de inspiración constante.*

*Por la paciencia, el aliento, la sabiduría, y el amor.*





## **ÍNDICE**

<b>ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS</b>	17
<b>LISTADO DE ABREVIATURAS</b>	27
<b>RESUMEN DEL ESTUDIO</b>	31
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	39
<b>1.1 Concepto y criterios diagnósticos</b>	41
<b>1.2 Incidencia y epidemiología</b>	44
<b>1.3 Factores de riesgo de la hemorragia subaracnoidea espontánea y ruptura aneurismática</b>	46
<b>1.4 Fisiopatología</b>	49
<b>1.5 Diagnóstico</b>	52
<b>1.5.1 Presentación clínica</b>	52
<b>1.5.2 Pruebas diagnósticas</b>	53
1.5.2.1 Diagnóstico de la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo	53
1.5.2.2 Diagnóstico etiológico	55
1.5.2.3 Diagnóstico de vasoespasmo e isquemia cerebral tardía	61
<b>1.6 Graduación clínica al ingreso</b>	62
<b>1.6.1 Escalas de valoración neurológica</b>	62
1.6.1.1 Escala de Hunt y Hess	62
1.6.1.2 Escala de la World Federation of Neurological Surgeons	63
1.6.1.3 Escala de Fisher	64
1.6.1.4 Escala de coma de Glasgow	65
<b>1.6.2 Escalas de gravedad global en el paciente crítico</b>	66
1.6.2.1 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II	66
1.6.2.2 Sequential Organ Failure Assessment	67
<b>1.7 Manejo clínico</b>	70
<b>1.7.1 Medidas Generales</b>	70
<b>1.7.2 Tratamiento de la lesión aneurismática</b>	73
1.7.2.1 Momento de la intervención	74
1.7.2.2 Tratamiento quirúrgico <i>vs.</i> endovascular	75



<b>1.8 Complicaciones relacionadas con la hemorragia subaracnoidea espontánea</b>	<b>77</b>
<b>1.8.1 Vasoespasmo</b>	<b>78</b>
<b>1.8.2 Hidrocefalia</b>	<b>85</b>
<b>1.8.3 Resangrado</b>	<b>87</b>
<b>1.8.4 Desarrollo de coma</b>	<b>88</b>
<b>1.8.5 Convulsiones</b>	<b>89</b>
<b>1.8.6 Alteraciones sistémicas</b>	<b>90</b>
1.8.6.1 Cardiovasculares	90
1.8.6.2 Neuroendocrinas	91
1.8.6.3 Otras complicaciones médicas	92
<b>1.9 Pronóstico</b>	<b>93</b>
<b>1.9.1 Valoración de la situación funcional</b>	<b>93</b>
<b>1.9.2 Valoración del pronóstico</b>	<b>96</b>
<b>1.10 Seguimiento tras el alta hospitalaria</b>	<b>98</b>
<b>1.11 Estado actual e impacto</b>	<b>100</b>
<b>2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO</b>	<b>103</b>
<b>3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS</b>	<b>107</b>
<b>3.1 Objetivos</b>	<b>109</b>
<b>3.2 Hipótesis</b>	<b>111</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>113</b>
<b>4.1 Ámbito de estudio</b>	<b>115</b>
<b>4.2 Período de estudio</b>	<b>115</b>
<b>4.3 Tipo de estudio</b>	<b>115</b>
<b>4.4 Criterios de inclusión y exclusión</b>	<b>115</b>
<b>4.5 Justificación del tamaño muestral</b>	<b>116</b>
<b>4.6 Fuentes de información</b>	<b>116</b>
<b>4.7 Seguimiento</b>	<b>117</b>
<b>4.8 Protocolo de manejo clínico en la Unidad de Cuidados Intensivos</b>	<b>117</b>
<b>4.9 Mediciones e intervenciones</b>	<b>118</b>
<b>4.10 Definiciones</b>	<b>122</b>
<b>4.11 Análisis estadístico</b>	<b>127</b>
<b>4.12 Aspectos ético-legales</b>	<b>132</b>

<b>5. RESULTADOS</b>	135
<b>5.1 Ingresos por hemorragia subaracnoidea espontánea en el Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña durante el período 2003-2013</b>	137
<b>5.2 Características sociodemográficas, presentación clínica y manejo diagnóstico-terapéutico</b>	139
<b>5.2.1 Características sociodemográficas y presentación clínica</b>	139
<b>5.2.2 Escalas pronósticas neurológicas y de gravedad global al ingreso en UCI</b>	141
<b>5.2.3 Manejo diagnóstico-terapéutico</b>	143
<b>5.2.4 Análisis según el tipo de lesión</b>	147
5.2.4.1 Características sociodemográficas y presentación clínica	147
5.2.4.2 Escalas pronósticas neurológicas y de gravedad global al ingreso en UCI	148
<b>5.2.5 Evolución en las características sociodemográficas, presentación clínica y manejo diagnóstico-terapéutico durante el período 2003-2013</b>	151
5.2.5.1 Características sociodemográficas y de presentación clínica	151
5.2.5.2 Escalas pronósticas neurológicas y de gravedad global al ingreso en UCI	153
5.2.5.3 Manejo diagnóstico-terapéutico	155
<b>5.3 Determinaciones analíticas y caracterización de la disfunción de órganos desde el ingreso hasta el día 4</b>	157
<b>5.3.1 Determinaciones analíticas durante la estancia en UCI</b>	157
<b>5.3.2 Disfunción de órganos desde el ingreso hasta el día 4</b>	160
<b>5.4 Incidencia de complicaciones y factores asociados</b>	163
<b>5.4.1 Complicaciones neurológicas</b>	163
<b>5.4.2 Complicaciones sistémicas</b>	167

<b>5.4.3 Incidencia de complicaciones según el tipo de lesión</b>	169
<b>5.4.4 Factores asociados a la presencia de complicaciones</b>	171
5.4.4.1 Análisis bivalente	171
5.4.4.2 Análisis multivariante	180
<b>5.5 Estancia, mortalidad intrahospitalaria y factores asociados</b>	183
<b>5.5.1 Estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria</b>	183
<b>5.5.2 Estancia y mortalidad intrahospitalaria según el tipo de lesión</b>	186
<b>5.5.3 Factores relacionados con la mortalidad</b>	192
5.5.3.1 Análisis bivalente	192
5.5.3.2 Análisis multivariante	199
<b>5.6 Discapacidad funcional y seguimiento tras el alta hospitalaria</b>	206
<b>5.7 Supervivencia y factores asociados</b>	210
<b>5.7.1 Análisis según el tipo de lesión</b>	215
<b>5.7.2 Factores asociados con la supervivencia</b>	220
5.7.2.1 Análisis bivalente	220
5.7.2.2 Análisis multivariante	240
<b>5.8 Capacidad de las escalas pronósticas al ingreso para la predicción de mortalidad intrahospitalaria y supervivencia</b>	241
<b>5.9 Desarrollo de escalas pronósticas predictivas en pacientes con hemorragia subaracnoidea espontánea</b>	250
<b>5.9.1 Desarrollo de una escala pronóstica predictiva de mortalidad intrahospitalaria</b>	252
<b>5.9.2 Desarrollo de una escala pronóstica de supervivencia global</b>	259
<b>6. DISCUSIÓN</b>	267
<b>6.1 Características socio-demográficas y presentación clínica</b>	269

<b>6.2</b>	<b>Datos bioquímicos</b>	274
<b>6.3</b>	<b>Complicaciones neurológicas y disfunción de órganos</b>	277
<b>6.4</b>	<b>Mortalidad, estancia y discapacidad</b>	285
<b>6.5</b>	<b>Supervivencia</b>	298
<b>6.6</b>	<b>Validez del modelo predictivo de mortalidad intrahospitalaria</b>	309
<b>6.7</b>	<b>Validez del modelo predictivo desarrollado para predecir supervivencia</b>	314
<b>6.8</b>	<b>Limitaciones del estudio</b>	319
<b>7.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	323
<b>8.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	329
<b>9.</b>	<b>ANEXOS</b>	357

## Índice de Tablas

<b>1.Introducción</b>		<b>página</b>
Tabla 1.1	Escala de Hunt-Hess	63
Tabla 1.2	Escala de la World Federation of Neurological Surgeons	64
Tabla 1.3	Escala de Fisher	64
Tabla 1.4	GCS	65
Tabla 1.5	Escala de valoración APACHE II	68
Tabla 1.6	Escala SOFA	69
Tabla 1.7	Escala de Rankin	95
Tabla 1.8	Escala pronóstica de Glasgow	95
Tabla 1.9	Índice de Barthel	95
<b>5.Resultados</b>		
Tabla 5.1	Características sociodemográficas, antecedentes personales y manifestaciones clínicas de debut en pacientes con HSA	140
Tabla 5.2	Escalas neurológicas y de gravedad al ingreso en UCI	142
Tabla 5.3	Análisis del manejo diagnóstico de los pacientes con HSA y resultados de las pruebas diagnósticas realizadas	145
Tabla 5.4	Manejo terapéutico de la lesión aneurismática	146
Tabla 5.5	Características sociodemográficas, antecedentes personales y manifestaciones clínicas al ingreso, según el tipo de lesión	149
Tabla 5.6	Escalas neurológicas y gravedad al ingreso en UCI, según el tipo de lesión	150
Tabla 5.7	Evolución de las características sociodemográficas de los pacientes y manifestaciones clínicas durante el período de estudio	152
Tabla 5.8	Evolución de las características de los pacientes según las escalas pronósticas al ingreso en UCI por períodos de estudio	154

Tabla 5.9	Evolución de la distribución de pacientes con HSA según el tipo de lesión durante el período de estudio, y manejo terapéutico de las lesiones aneurismáticas	156
Tabla 5.10	Variables de laboratorio durante la estancia en UCI en el global de pacientes	159
Tabla 5.11	Variables de laboratorio durante la estancia en UCI, según el tipo de lesión	159
Tabla 5.12	Valores del SOFA total y componentes, día 0, día 4 y $\Delta$ SOFA día 4-0	161
Tabla 5.13	Valoración de la disfunción de órganos según el tipo de lesión, al ingreso, día 4 y $\Delta$ SOFA día 4-0	162
Tabla 5.14	Incidencia de complicaciones neurológicas y tratamiento durante el ingreso en UCI	165
Tabla 5.15	Incidencia de complicaciones sistémicas durante el ingreso en UCI	168
Tabla 5.16	Incidencia de complicaciones durante el ingreso, según el tipo de lesión	170
Tabla 5.17	Incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con la HSA según diferentes factores. Variables cualitativas	175
Tabla 5.18	Incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con la HSA según los diferentes factores. Variables cuantitativas	176
Tabla 5.19	Incidencia de coma y presencia de disfunción orgánica durante el ingreso en UCI según diferentes factores. Variables cualitativas.	178
Tabla 5.20	Incidencia de coma y presencia de disfunción orgánica durante el ingreso en UCI según diferentes factores. Variables cuantitativas	179
Tabla 5.21	Modelos de regresión logística para predecir complicaciones ajustando por características sociodemográficas al ingreso, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas y tipo de lesión	182
Tabla 5.22	Estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria	183

Tabla 5.23	Estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria, según el tipo de lesión	187
Tabla 5.24	Incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria y probabilidad de recibir el alta hospitalaria, según el tipo de lesión.	190
Tabla 5.25	Mortalidad intrahospitalaria según características sociodemográficas y la presentación clínica al ingreso	195
Tabla 5.26	Mortalidad intrahospitalaria según las escalas de pronóstico neurológico y de gravedad global al ingreso en UCI	196
Tabla 5.27	Mortalidad intrahospitalaria según el nivel de consciencia, tanto en el debut como al ingreso	197
Tabla 5.28	Mortalidad intrahospitalaria según el manejo de la lesión aneurismática y las complicaciones presentadas durante el ingreso hospitalario	198
Tabla 5.29	Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas y las manifestaciones clínicas de debut	202
Tabla 5.30	Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut y escalas pronósticas al ingreso	202
Tabla 5.31	Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas neurológicas, APACHE II en las primeras 24 horas y componentes del SOFA total día 0	203
Tabla 5.32	Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas y complicaciones desarrolladas durante el ingreso	203
Tabla 5.33	Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características	204

	sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas (neuroológicas, APACHE II primeras 24 h y componentes del SOFA día 0) y complicaciones desarrolladas durante el ingreso	
Tabla 5.34	Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas, complicaciones y tipo de lesión	204
Tabla 5.35	Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas, complicaciones y $\Delta$ SOFA día 4-0	205
Tabla 5.36	Discapacidad funcional de los pacientes con HSA tras el ingreso en UCI y alta hospitalaria.	207
Tabla 5.37	Discapacidad funcional de los pacientes con HSA tras el ingreso en UCI y el alta hospitalaria, según el tipo de lesión	209
Tabla 5.38	Mortalidad tras el alta hospitalaria. Causa de muerte y momento en el que se produce durante el seguimiento tras el alta hospitalaria	213
Tabla 5.39	Probabilidad de supervivencia, según el tipo de lesión	215
Tabla 5.40	Causa de muerte y momento en el que se produce durante el seguimiento tras el alta hospitalaria, según el tipo de lesión	218
Tabla 5.41	Probabilidad de supervivencia desde el ingreso según variables demográficas y escalas pronósticas	222
Tabla 5.42	Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según características sociodemográficas y presentación clínica al ingreso	223
Tabla 5.43	Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario en pacientes con HSA según las escalas pronósticas al ingreso y la presencia de complicaciones	233
Tabla 5.44	Modelo de regresión de Cox para predecir supervivencia ajustando por características sociodemográficas,	240



	manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas, complicaciones durante el ingreso y tipo de lesión.	
Tabla 5.45	Capacidad de las escalas neurológicas/globales al ingreso en UCI para predecir supervivencia.	249
Tabla 5.46	Análisis multivariante para identificar variables de debut o inmediatas al ingreso asociadas a la mortalidad intrahospitalaria (regresión logística) y supervivencia global (regresión de Cox) en pacientes con HSA	251
Tabla 5.47	Modelo final de regresión logística multivariante para predecir mortalidad intrahospitalaria a partir de variables al debut e inmediatas al ingreso.	254
Tabla 5.48	Escala de predicción de mortalidad intrahospitalaria basada en puntos.	256
Tabla 5.49	Modelo final de regresión de Cox multivariante para predecir la supervivencia global ajustando por variables al debut o inmediatamente al ingreso	261



## Índice de Figuras

<b>1.Introducción</b>		<b>página</b>
Figura 1.1	Imagen de TAC: HSA patrón aneurismático con distribución difusa de la sangre y edema cerebral severo, posiblemente secundaria a rotura de aneurisma en arteria cerebral media izquierda: HSA-Aneurismática	42
Figura 1.2	HSA patrón aneurismático subtipo HSA-Idiopática. (A) Imagen de TAC: distribución de sangre a nivel de cisura interhemisférica frontal y valle silviano derecho. (B) Imagen de angioRMC: no se demuestra lesión causante de sangrado a nivel del Polígono de Willis	43
Figura 1.3	Esquema del Polígono de Willis y localizaciones aneurismáticas más frecuentes	48
Figura 1.4	Relación entre la PPC y la PIC	50
Figura 1.5	Algoritmo diagnóstico en función del subtipo de HSA	56
Figura 1.6	DSA en la que se observa un aneurisma a nivel de la bifurcación de la ACM derecha tras realizar tratamiento endovascular	57
Figura 1.7	(A) TAC en la que se demuestra HSA afectando a cisterna quiasmática y prepontina: HSA-PM. (B) No se identifican aneurismas o MAV a nivel del árbol arterial intracraneal, por lo que en el contexto clínico del paciente pudiera tratarse de una HSA-PM.	60
Figura 1.8	En la imagen de TAC se observa un infarto isquémico temporo-fronto-insular izquierdo, probablemente secundario a vasoespasmo	80
Figura 1.9	Imagen de TAC en la que se observa HSA difusa abierta a ventrículos con incipiente dilatación ventricular	86
Figura 1.10	Imagen de angioRMC realizada en el seguimiento al año: se observa cierre completo del aneurisma en la ACM derecha, sin remanente aneurismático	99

## 5. Resultados

Figura 5.1	Número de pacientes con HSA ingresados en la UCI-CHUAC durante el período 2003-2013	138
Figura 5.2	Distribución según el área de referencia de los pacientes con HSA ingresados en la UCI-CHUAC durante el período 2003-2013	138
Figura 5.3	Distribución de los pacientes con HSA según los hallazgos de las pruebas diagnósticas	144
Figura 5.4	Tiempo hasta el tratamiento de la lesión aneurismática	146
Figura 5.5	Incidencia diaria de complicaciones relacionadas directamente con la HSA.	166
Figura 5.6	Incidencia de las complicaciones neurológicas relacionadas con la HSA según las diferentes escalas de pronóstico neurológico	177
Figura 5.7	Distribución de los pacientes fallecidos durante su ingreso hospitalario, según el número de días transcurridos desde el ingreso hasta el fallecimiento.	184
Figura 5.8	Incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria y probabilidad de recibir el alta hospitalaria	185
Figura 5.9	Incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria y probabilidad de recibir el alta hospitalaria, según el tipo de lesión.	188
Figura 5.10	Incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria y probabilidad de recibir el alta hospitalaria, según el tipo de lesión.	191
Figura 5.11	Mortalidad intrahospitalaria según las escalas de pronóstico neurológico al ingreso	197
Figura 5.12	Probabilidad de supervivencia global de los pacientes desde su ingreso	211
Figura 5.13	Probabilidad de supervivencia global desde el alta hospitalaria	212
Figura 5.14	Mortalidad acumulada por causas relacionadas con la HSA y no relacionadas durante el tiempo de seguimiento tras el alta hospitalaria.	214

Figura 5.15	Probabilidad de supervivencia según el tipo de lesión. <b>(A)</b> Desde el ingreso hospitalario. <b>(B)</b> Desde el alta hospitalaria	216
Figura 5.16	Mortalidad acumulada por causas relacionadas con la HSA y no relacionadas tras el alta hospitalaria, según el tipo de lesión	219
Figura 5.17	Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según la edad y sexo	224
Figura 5.18	Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según la demora en llegar al hospital	225
Figura 5.19	Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario en función de los antecedentes personales	226
Figura 5.20	Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según las manifestaciones clínicas de debut	230
Figura 5.21	Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según las escalas pronósticas al ingreso	231
Figura 5.22	Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario en función de la presencia o no de complicaciones	237
Figura 5.23	Capacidad de las escalas neurológicas al ingreso en UCI para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curvas ROC y área bajo las curvas	242
Figura 5.24	Capacidad de las escalas de valoración global al ingreso en UCI para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curvas ROC y área bajo las curvas	243
Figura 5.25	Capacidad de los componentes del SOFA día 0 para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curvas ROC y área bajo las curvas	244
Figura 5.26	Puntuación de la escala HAIR en pacientes fallecidos y no fallecidos durante el ingreso hospitalario	245
Figura 5.27	Capacidad de la escala HAIR al ingreso en UCI para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curva ROC y área bajo la curva	246
Figura 5.28	Puntuación de la escala FRESH en pacientes fallecidos y no fallecidos durante el ingreso hospitalario	247

Figura 5.29	Capacidad de la escala FRESH al ingreso en UCI para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curva ROC y área bajo la curva	248
Figura 5.30	Riesgo estimado de mortalidad intrahospitalaria según los valores de SOFA total día 0 y APACHE II en las primeras 24 horas	253
Figura 5.31	Análisis de discriminación y calibración de la escala de mortalidad intrahospitalaria basado en la ecuación (1)	255
Figura 5.32	Curva ROC y área bajo la curva para la escala de predicción de mortalidad intrahospitalaria basada en puntos.	257
Figura 5.33	Calibración la escala de predicción de mortalidad intrahospitalaria basada en puntos	258
Figura 5.34	Riesgo estimado de muerte en el seguimiento según la edad y los valores de APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0	260
Figura 5.35	Nomograma para predecir la supervivencia estimada en pacientes ingresados por HSA	263
Figura 5.36	Calibración del nomograma de predicción de supervivencia a diferentes tiempos.	264

## Listado de Abreviaturas

<b>AcerA</b>	Arteria cerebral anterior
<b>AcomA</b>	Arteria comunicante anterior
<b>ACM</b>	Arteria cerebral media
<b>AcerP</b>	Arteria cerebral posterior
<b>AcomP</b>	Arteria comunicante posterior
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular
<b>AHA</b>	American Heart Association
<b>AngioRMC</b>	Arteriografía cerebral mediante resonancia magnética
<b>AngioTAC</b>	Arteriografía cerebral mediante TAC helicoidal multicorte con reconstrucción tridimensional
<b>APACHE</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>BIACP</b>	Balón intra-aórtico de contrapulsación
<b>CHUAC</b>	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
<b>DCI</b>	Delayed Cerebral Ischemia (Isquemia Cerebral Tardía)
<b>DI</b>	Diabetes insípida
<b>DSA</b>	Digital subtraction angiography (Arteriografía de sustracción digital)
<b>DTC</b>	Doppler transcraneal
<b>DVE</b>	Drenaje ventricular externo
<b>ECG</b>	Electrocardiograma
<b>EEG</b>	Electroencefalograma
<b>FLAIR</b>	Fluid Attenuated Inversion Recovery
<b>FMO</b>	Fracaso Multiorgánico
<b>FRCV</b>	Factores de riesgo cardiovascular
<b>FSC</b>	Flujo sanguíneo cerebral
<b>GC</b>	Gasto cardíaco
<b>GCS</b>	Glasgow coma scale
<b>GOS</b>	Glasgow outcome scale
<b>H-H</b>	Escala de Hunt-Hess
<b>HSA</b>	Hemorragia subaracnoidea espontánea
<b>HSA-A</b>	Hemorragia subaracnoidea espontánea subtipo aneurismático
<b>HSA-I</b>	Hemorragia subaracnoidea espontánea subtipo idiopático

<b>HSA-PM</b>	Hemorragia subaracnoidea espontánea subtipo perimesencefálico
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial
<b>HTIC</b>	Hipertensión intracraneal
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>I.Charlson</b>	Índice de Comorbilidad de Charlson
<b>ISAT</b>	International subarchnoid aneurysm trial
<b>LCR</b>	Líquido cefalorraquídeo
<b>MAV</b>	Malformación arteriovenosa
<b>ON</b>	Óxido nítrico
<b>PA</b>	Presión arterial
<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PIC</b>	Presión intracraneal
<b>PPC</b>	Presión perfusión cerebral
<b>PL</b>	Punción lumbar
<b>RMC</b>	Resonancia magnética nuclear cerebral
<b>RR</b>	Riesgo relativo
<b>RVC</b>	Resistencia vascular cerebral
<b>SDRA</b>	Síndrome de distress respiratorio del adulto
<b>SIRS</b>	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
<b>SIADH</b>	Secreción inadecuada de hormona antidiurética
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central
<b>SOFA</b>	Sequential Organ Failure Assessment
<b>TAC</b>	Tomografía axial computerizada craneal
<b>TCE</b>	Traumatismo craneoencefálico
<b>TEP</b>	Tromboembolismo pulmonar
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>UCI</b>	Unidad/-es de Cuidados Intensivos
<b>VM</b>	Ventilación mecánica
<b>WFNS</b>	Escala de la World Federation of Neurological Surgeons







## **RESUMEN DEL ESTUDIO**



## RESUMEN

### Objetivos

- Determinar el pronóstico de pacientes ingresados por una hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA) y factores asociados.
- Desarrollar modelos predictivos al ingreso de mortalidad intrahospitalaria y supervivencia a largo plazo en estos pacientes.

### Material y métodos

Estudio de seguimiento retrospectivo de los pacientes ingresados en 2003-2013 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña con HSA. Se analizaron características demográficas, comorbilidad, clínica de debut, escalas pronósticas al ingreso, manejo diagnóstico-terapéutico, complicaciones, mortalidad intrahospitalaria y supervivencia a los 10 años tras el diagnóstico.

### Resultados

Se incluyeron 536 pacientes (Edad:  $56,9 \pm 14,1$  años, 59,3% mujeres, índice de Charlson  $0,7 \pm 1,1$ ), siendo las manifestaciones más frecuentes cefalea (76,5%), mareo (54,1%) y coma (34,0%). En el 78,1% de casos se constató presencia de aneurisma (HSA-A), en un 17,9% no se encontró causa (HSA-I), el 3,2% presentó sangrado perimesencefálico (HSA-PM).

Un 53,7% presentaron complicaciones neurológicas durante su ingreso y un 48,9% complicaciones sistémicas, más frecuentes en HSA-A. La mortalidad intrahospitalaria fue del 27,8%, y la probabilidad global de supervivencia desde el ingreso fue del 62,8% a los 5 años y del 59,1% a los 10 años.

Las variables predictoras de mortalidad intrahospitalaria fueron el coma de debut (OR=1,87), una puntuación 3-4 en la escala de Fisher (OR=2,26), la escala APACHE II en las primeras 24 horas (OR=1,05) y el SOFA total día 0 (OR=1,19), asociándose las mismas variables, junto con la edad, a la supervivencia a largo plazo.

Se construyeron dos modelos predictivos de mortalidad intrahospitalaria y supervivencia, con adecuada calibración y capacidad discriminativa.

### **Conclusiones**

Los pacientes con HSA son jóvenes, con escasa comorbilidad e importante impacto pronóstico dependiente de la clínica de debut, gravedad al ingreso y complicaciones durante la estancia. En función del subtipo presentan características y pronóstico diferenciado. Los modelos predictivos propuestos mejoran la capacidad pronóstica de otras escalas publicadas.

## RESUMO

### Obxectivos

- Determinar o prognóstico de doentes ingresados por unha hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA) e factores asociados.
- Desenrolar modelos predictivos ao ingreso de mortalidade intrahospitalaria e supervivencia a longo prazo nestes doentes.

### Material e métodos

Estudo de seguimento retrospectivo dos doentes ingresados en 2003-2013 na Unidade de Coidados Intensivos do Complexo Hospitalario Universitario da Coruña con HSA. Analizáronse características demográficas, comorbilidade, clínica de debut, escalas pronósticas ao ingreso, manexo diagnóstico-terapéutico, complicacións, mortalidade intrahospitalaria e supervivencia aos 10 anos tras o diagnóstico.

### Resultados

Incluíronse 536 doentes (Idade:  $56,9 \pm 14,1$  anos, 59,3% mulleres, índice de Charlson  $0,7 \pm 1,1$ ), sendo as manifestacións máis frecuentes cefalea (76,5%), mareo (54,1%) e coma (34,0%). No 78,1% de casos constatouse presenza de aneurisma (HSA-A), nun 17,9% non se atopou causa (HSA-I), o 3,2% presentou sangrado perimesencefálico (HSA-PM).

Un 53,7% presentaron complicacións neurolóxicas durante o seu ingreso e un 48,9% algunha complicación sistémica, máis frecuentes na HSA-A. A mortalidade intrahospitalaria foi do 27,8%, e a probabilidade global de supervivencia desde o ingreso foi do 62,8% aos 5 anos o do 59,1% aos 10 anos.

As variables predictoras de mortalidade intrahospitalaria foron o coma de debut (OR=1,87), unha puntuación 3-4 na escala de Fisher (OR=2,26), a escala APACHE II nas primeiras 24 horas (OR=1,05) e o SOFA total día 0 (OR=1,19), asociándose as mesmas variables, xunto coa idade, á supervivencia a longo prazo.

Construíronse dous modelos predictivos de mortalidade intrahospitalaria e supervivencia, con axeitada calibración e capacidade discriminativa.

### **Conclusiones**

Os doentes con HSA son novos, con escasa comorbilidade e importante impacto pronóstico dependente da clínica de debut, gravidade ao ingreso e complicacións durante a estancia. En función do subtipo os doentes presentan características e pronóstico diferenciado. Os modelos predictivos propostos melloran a capacidade pronóstica doutras escalas publicadas.



## ABSTRACT

### Objectives

- To determine the prognosis of patients admitted by spontaneous subarachnoid haemorrhage (SAH) and associated factors.
- To develop predictive models at admission of in-hospital mortality and at long-term survival in these patients.

### Material and methods

Retrospective follow-up study of patients admitted in 2003-2013 to the Intensive Care Unit of the Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña with SAH. We analyzed on demographic characteristics, comorbidity, clinical debut, prognostic scores at admission, diagnostic-therapeutic management, complications, in-hospital mortality and survival at 10 years after diagnosis.

### Results

We included 536 patients (Age: 56.9±14.1 years, 59.3% women, Charlson index 0.7±1.1), the most frequent manifestations being headache (76.5%), dizziness (54.1%) and coma (34.0%). The presence of aneurysms (SAH-A) was found in 78.1% of cases, idiopathic etiologic (SAH-I) was found in 17.9%, and 3.2% presented perimesencephalic bleeding (SAH-PM).

Neurological complications occurred in 53.7% of cases during admission and 48.9% of cases presented systemic complication, which were more frequent in SAH-A. In-hospital mortality was 27.8% and probability of survival since admission was 62.8% at 5 years and 59,1% at 10 years.

The predictive variables of in-hospital mortality were debut coma (OR=1.87), a score of 3-4 on the Fisher scale (OR=2.26), the APACHE II scale in the first 24 hours (OR=1.05) and total SOFA day 0 (OR=1.19), the same variables together with age, being associated with long-term survival.

Two predictive models of in-hospital mortality and survival were constructed, with adequate calibration and discriminating capacity.

## **Conclusions**

Patients with SAH are young, with low comorbidity and significant prognostic impact depending on the clinic of debut, severity on admission and complications during the stay. Depending on the subtype, patients have different characteristics and prognosis. The proposed prediction models improve the predictive capacity of other published scales.

## **1.INTRODUCCIÓN**

---



## 1.1. CONCEPTO Y CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

La hemorragia subaracnoidea es un tipo de hemorragia intracraneal en la que se produce una extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo o leptomeníngeo de los hemisferios cerebrales, contenida entre la aracnoides y la piamadre (1-3). Forma parte de la patología vascular cerebral, representando un pequeño porcentaje de los accidentes cerebrovasculares (ACV) agudos (5-10%) (1-6). La etiología principal es la postraumática (TCE) seguida de la hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA), cuya causa más frecuente es la ruptura de un aneurisma cerebral. Otras etiologías con menor relevancia son: malformación arterio-venosa (MAV), angioma, vasculitis, tumoraciones, disecciones arteriales, discrasias sanguíneas, apoplejías hipofisarias, trombosis de senos duros, consumo de drogas (cocaína),... (2).

En función de la distribución de la sangre a nivel del líquido cefalorraquídeo (LCR) en las cisuras se pueden diferenciar dos patrones de sangrado:

- **Patrón aneurismático**, el sangrado ocurre en las cisuras principales, ya que la mayoría de los aneurismas se ubican en las grandes arterias del Polígono de Willis (2, 7-9). Este patrón agrupa al subtipo aneurismático (**HSA-A**) secundario a la ruptura de un aneurisma cerebral (80-85% de los casos), y al subtipo idiopático (**HSA-I**) cuando no se demuestra etiología del sangrado en las pruebas de imagen (15-25% de los casos) (10-14) (Figura 1.1 y Figura 1.2).
- **Patrón perimesencefálico (HSA-PM)**, se caracteriza por la distribución característica de la sangre a nivel de las cisternas de la base del cráneo, con o sin extensión a la porción basal de la cisura de Silvio. Van Gijn y cols. (2) fueron los primeros en describir este patrón, aunque fueron Rinkel y cols. (12) los que establecieron los criterios diagnósticos de esta entidad.

**Figura 1.1.** Imagen de TAC: HSA patrón aneurismático con distribución difusa de la sangre y edema cerebral severo, posiblemente secundaria a rotura de aneurisma en la arteria cerebral media izquierda: **HSA-Aneurismática.**

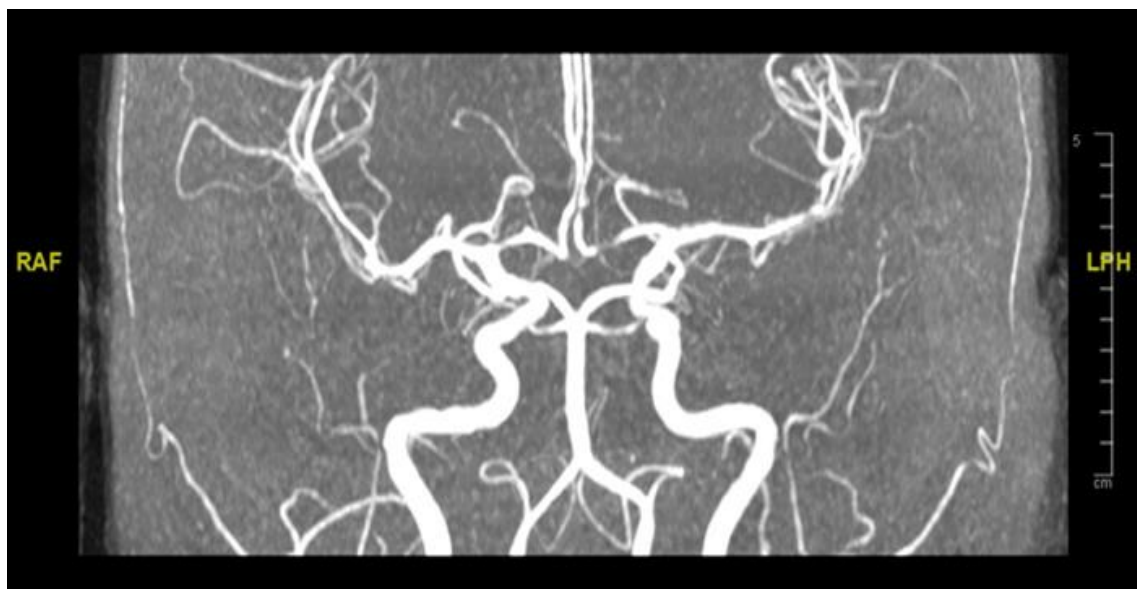


**Figura 1.2.** HSA patrón aneurismático subtipo **HSA-Idiopática.** **(A)** Imagen de TAC: Distribución de sangre a nivel de cisura interhemisférica frontal y valle silviano derecho. **(B)** Imagen de AngioRMC: no se demuestra lesión causante de sangrado a nivel del Polígono de Willis.

**(A)**



**(B)**



### **1.2. INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia de la HSA ha permanecido estable a lo largo de los últimos 30-40 años (oscila entre 2 y 22 casos/100000 habitantes/año)(1, 7), al contrario que los otros tipos de ictus, cuya incidencia global ha disminuido en la última década, al controlar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), principalmente hipertensión arterial (HTA) y hábito tabáquico (15). En un metaanálisis realizado en los años 90 se describe un descenso de tan sólo un 0,9% (16), a diferencia de estudios recientes en los que se observa un incremento en el número de casos de HSA, sobre todo a expensas de la HSA-I, en probable relación con el uso de tratamiento antiagregante/anticoagulante (17-19).

La estimación de la incidencia en la población mundial presenta variabilidad regional, al estar influenciada por factores genéticos, de tal forma que en el centro y sur del continente americano la incidencia es inferior a la media, y en poblaciones como Finlandia y Japón las cifras se duplican llegando a cifras de 22,7 y 19,7 casos/100000 habitantes/año respectivamente (16, 20). Es interesante destacar que aunque estos dos últimos países presentan una mayor incidencia de HSA, por el contrario no presentan una mayor incidencia de aneurismas, lo que indica que en estas poblaciones el riesgo de ruptura aneurismática es mayor (21).

La incidencia aumenta con la edad, siendo más alta entre los 40 y los 60 años, observándose en los últimos años un incremento en la media de edad de los pacientes. En un estudio llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud se demostró que la incidencia anual ajustada a la edad variaba hasta 10 veces entre países (22). Por todo ello, el aumento en la edad junto con el nivel de renta «per cápita» del país tienen impacto en las tasas de supervivencia (1, 20, 23). En cuanto al sexo es más común en mujeres (ratio 3:2) (14, 16) fundamentalmente en edad fértil, lo que sugiere la presencia de un factor hormonal (24). Esta relación con el sexo se invierte en el caso de la HSA-I y HSA-PM (25), lo que indica que el estado hormonal puede influir sobre todo en el desarrollo de lesiones aneurismáticas. Ciertas situaciones como el ejercicio físico, las relaciones sexuales, esfuerzos intensos o una situación de estrés



pueden favorecer el sangrado, aunque no son factores necesarios (2). Por último, se ha descrito variabilidad estacional (mayor incidencia en invierno) y circadiana en la presentación de la HSA (26-28).

En España no existen datos epidemiológicos generales sobre la incidencia de la HSA, aunque sí datos referidos a alguna comunidad autónoma. Sevillano y cols. (29) publican los primeros datos en nuestro país con una incidencia media de 7 casos/100.000 habitantes/año (edad media 59 años y 54% mujeres). En estudios posteriores Muñoz-Sánchez y cols. (30) describen una incidencia de 5,7 casos/100.000 habitantes/año (grupo de máximo riesgo 55-74 años) (31). Por último, en el 2008 la Sociedad Española de Neurocirugía, constató unos 4000 casos anuales de HSA, con un incremento en la incidencia a partir de los 50 años, siendo la proporción de mujeres ligeramente superior, y sin describir diferencias respecto al día de la semana, el mes o la estación del año (9, 32).

Las tasas de mortalidad varían ampliamente entre los distintos estudios epidemiológicos, siendo en nuestro país similar a la descrita en series internacionales (1, 7, 9). En las tres últimas décadas se ha observado un descenso de la mortalidad global en países industrializados, llegando al 17% (20, 33), sobre todo a expensas de los avances en el tratamiento de la lesión aneurismática (7, 34, 35). La mayor parte de los pacientes mueren durante el primer mes, cerca del 45%, y de ellos, un 25% mueren en las primeras 24 horas (22). Un porcentaje no despreciable (10-15%) de pacientes no reconoce la naturaleza de sus síntomas, por lo que no acude al médico, falleciendo antes de recibir atención médica o en las primeras 24 horas, lo que repercute en la incidencia y puede llegar a incrementar por cuatro el riesgo de muerte o discapacidad (2, 15, 22, 33, 36, 37). En función del subtipo de HSA existen diferencias en el pronóstico. Los pacientes con HSA-A son los que presentan mayor mortalidad pudiendo llegar al 50%, y en el caso de la HSA-PM el pronóstico es excelente con una supervivencia cercana al 100% (2, 38).

### 1.3. FACTORES DE RIESGO DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA Y RUPTURA ANEURISMÁTICA

Los factores de riesgo con mayor relevancia en estos pacientes son:

- **HTA.** Es el factor de riesgo susceptible de ser modificado más importante para evitar el desarrollo de lesiones aneurismáticas (1). Feigin y cols. (39) describen en pacientes con antecedente de HTA un aumento del riesgo de HSA de aproximadamente 2.5 veces.
- **Consumo de Tóxicos.** El tabaco y el consumo moderado-severo de alcohol, son importantes factores de riesgo modificables (23). En la literatura se describe riesgo relativo menor en pacientes exfumadores que fumadores, lo que de forma indirecta sugiere que el abandono del hábito tabáquico disminuye el riesgo de HSA (39).

Además, sustancias simpaticomiméticas (anfetaminas, cocaína, pseudoefedrina, anorexígenos y descongestionantes nasales) se relaciona con la ocurrencia de HSA al elevar de forma brusca la presión arterial (PA) tras la intensa vasoconstricción que producen.

- **Sexo.** La incidencia en mujeres suele ser mayor que en hombres, a expensas de una mayor presencia de lesiones aneurismáticas, lo que puede relacionarse con un factor hormonal (39).
- **Historia familiar.** El antecedente familiar de HSA en familiares de primer grado, sobre todo en el subtipo de HSA-A, aumenta el riesgo de presentar HSA a lo largo de su vida de 4 a 12 veces con respecto a la población general. Este probable factor genético influye en la alta variabilidad de la incidencia entre países (22, 39, 40).
- **Síndromes genéticos.** La poliquistosis renal con herencia autosómica dominante se asocia de forma significativa a la presencia de aneurismas intracraneales con una prevalencia entre 2 y 4 veces más alta que en la población general (40, 41). Lo mismo ocurre, aunque de forma más

débil, con el Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, el Síndrome de Marfan, la neurofibromatosis tipo I y la displasia fibromuscular (41).

- **Factores medioambientales.** La influencia de la presión atmosférica en la incidencia de la HSA, mayor en invierno y primavera, se ha puesto de manifiesto en la literatura (42). Sin embargo, estudios recientes cuestionan dicha correlación y concluyen que la variabilidad estacional tiene una causa multifactorial en la que los factores meteorológicos pueden jugar un papel (28, 42). Además, se describe una curva de presentación bimodal que se relaciona con la variabilidad circadiana de las cifras de PA (26-28).

Los factores de riesgo descritos se pueden dividir en modificables, sobre los que se puede actuar, y no modificables. Entre los modificables se encuentra la HTA, el tabaco y el alcohol; y entre los no modificables se describe el antecedente de HSA en familiar de primer grado, y las enfermedades del tejido conectivo (39). La presencia de factores no modificables plantea el reto de cómo actuar sobre ellos, para ello se valora el seguimiento de la población en riesgo, ya que representa alrededor del 10% de todos los episodios de HSA. La rentabilidad del seguimiento en pacientes que no han tenido HSA es cuestionable, ya que las pruebas de imagen tienen un rendimiento limitado, y no están exentas de riesgos (43). Además, la presencia de un aneurisma asintomático no necesariamente ocasiona una ruptura durante la vida, por lo que la decisión de realizar controles dependerá del riesgo de ruptura aneurismática y experiencia del equipo que trate la lesión (2).

Los factores de riesgo descritos en función del subtipo de HSA son similares en el caso de la HSA-A y HSA-I. En el caso de la HSA-PM los datos son contradictorios, aunque podrían ser menos relevantes dado su carácter benigno (44, 45).

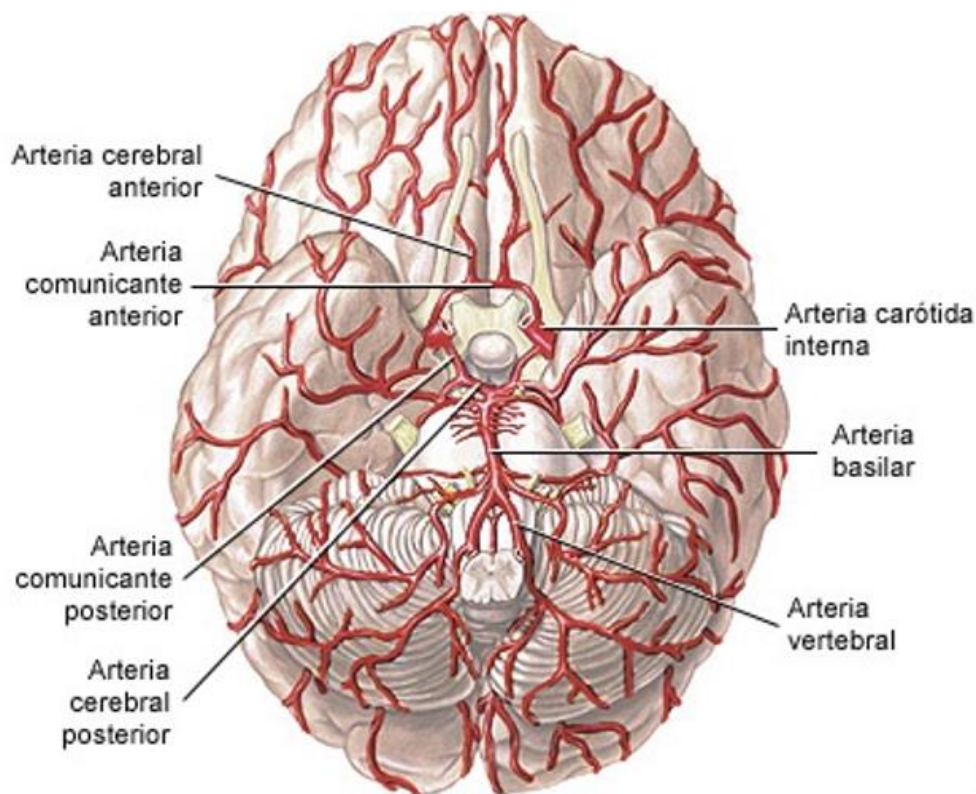
### **Factores de riesgo de ruptura aneurismática**

La mayoría de los estudios realizados para determinar los factores de riesgo se han realizado en pacientes con presencia de lesión aneurismática,

tratando de determinar cuáles contribuyen al desarrollo de la lesión y cuales se asocian con el riesgo de ruptura aneurismática, entre los que destacan:

- **Localización, tamaño y tipo de aneurisma.** La mayoría de los aneurismas se forman en la circulación anterior del Polígono de Willis (Figura 1.3), localizándose únicamente un 12% a nivel del sistema vertebro-basilar. En relación con el riesgo de ruptura, Wiebers y cols. (43) describen que a igual tamaño del aneurisma el riesgo de ruptura es mayor en la circulación posterior (tronco basilar, arteria cerebral posterior (AcerP) y origen de la arteria comunicante posterior (AcomP)). En la literatura existen resultados discrepantes, describiendo una incidencia similar de ruptura tanto a nivel de la circulación anterior como posterior (21, 46, 47). Independientemente de la localización, el riesgo es mayor en el caso de los aneurismas gigantes (>2,5 cm), y aquellos con morfología sacular (21, 43, 47).

**Figura 1.3.** Esquema del Polígono de Willis y localizaciones aneurismáticas más frecuentes.



Tomada de: Todd R. Olson. (2001) A.D.A.M Atlas de anatomía humana. Editorial: Masson.

- Otros factores menos relevantes son: sexo femenino, factores genéticos (más riesgo de ruptura en poblaciones de Japón y Finlandia), simpaticomiméticos, mayor edad, HTA y hábito tabáquico (21). Los factores de riesgo anteriores, junto con la historia familiar de enfermedad cerebrovascular y la postmenopausia, se consideran además factores de riesgo para la presentación de aneurismas múltiples, asociándose con un aumento de la mortalidad a largo plazo (48).

#### **1.4. FISIOPATOLOGÍA**

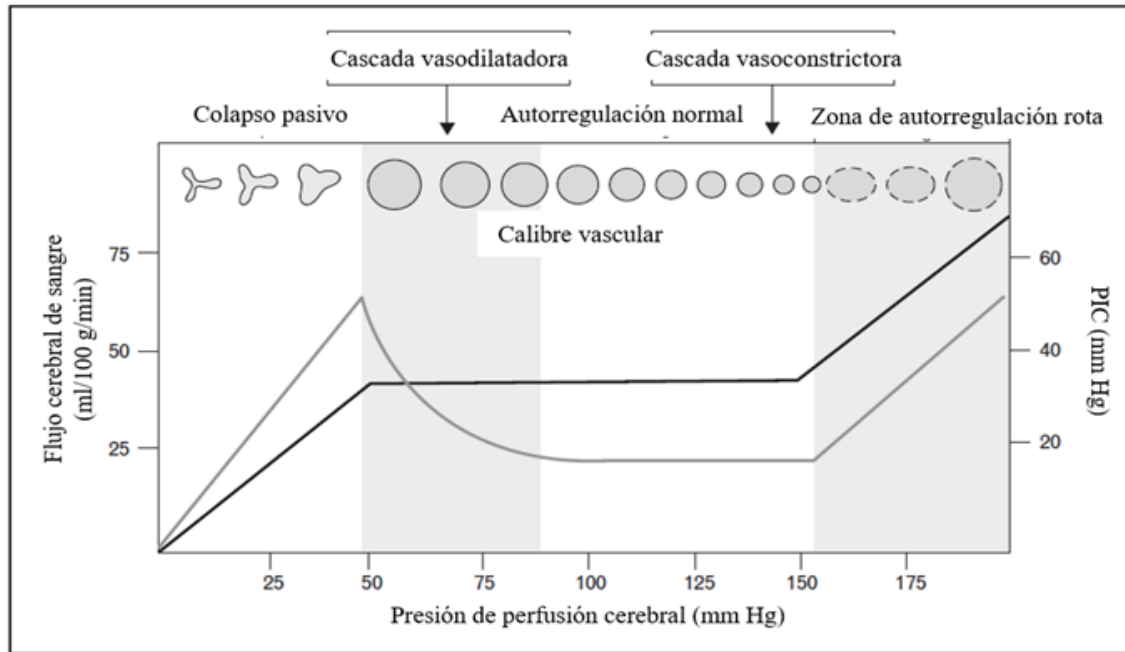
Independientemente del subtipo de HSA existe una **vía fisiopatológica común** que se relaciona con:

Primero, el efecto expansivo de la sangre en el espacio subaracnoideo provoca un aumento de la presión en las cisternas basales a través de las arterias perforantes o los agujeros de Luschka-Magendie, siendo responsable de la clínica de cefalea brusca e intensa (49). Además, el encéfalo, LCR y sangre forman parte de un sistema con escasa capacidad de distensibilidad volumétrica y adaptabilidad espacial, cuya suma de presiones va a determinar el nivel de presión intracraneal (PIC). Existe una relación directa entre la PIC, el flujo sanguíneo cerebral (FSC), la presión arterial media (PAM) y la resistencia vascular cerebral (RVC):

$$FSC=(PAM-PIC) /RVC$$

Para mantener un rango de normalidad es necesario que cuando uno de los componentes aumenta se acompañe de una reducción equivalente en los otros (similar a una curva de presión/volumen) mediante mecanismos de autorregulación cerebral. En el momento en que se sobrepasan dichos mecanismos, pequeños cambios de volumen producen importantes elevaciones de la PIC, que si son significativas o mantenidas en el tiempo disminuye el FSC y, por tanto, la presión de perfusión cerebral (PPC), favoreciendo la isquemia (49, 50) (Figura 1.4).

**Figura 1.4. Relación entre la PPC y la PIC.**



PIC: presión intracraneal.

Tomado de: Wartenberg KE. *Critical care of poor-grade subarachnoid hemorrhage*. Current Opinion Critical Care 2011;17(2):85-93

Segundo, el efecto local de la sangre reduce la disponibilidad de óxido nítrico (ON) alterando la homeostasis y función glial, lo que provoca un fracaso metabólico celular generando radicales libres. Además, se produce la activación de vías inflamatorias e inmunes que, a través de enzimas proteolíticas (colagenasa y caspasa) y antígenos de la barrera endotelial, disminuyen la perfusión microvascular e incrementan la permeabilidad vascular, produciendo edema cerebral citotóxico, iónico y vasogénico (51). A lo anterior se añade la activación del sistema de coagulación, agregación plaquetaria y junto con la vasoconstricción aguda favorece la isquemia y apoptosis neuronal (50).

En las primeras 72 horas se produce un daño cerebral precoz por muerte neuronal, y posteriormente un daño tardío con la presencia de lesiones isquémicas (51, 52). La progresión conduce a la atrofia cerebral secundaria responsable de los déficit neuropsicológicos a largo plazo (53). Este daño celular por hipoperfusión ocurre también en otros órganos, lo que ocasiona disfunción orgánica a nivel cardiovascular, pulmonar y renal (7).

La **vía fisiopatológica específica** es la responsable de la extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo en función del subtipo, siendo desconocida en la HSA-I. Así:

En pacientes con **HSA-A** se caracteriza por la presencia de la lesión aneurismática, que se define como la dilatación permanente y localizada de una arteria cerebral, con al menos un aumento del 50% del diámetro considerado normal para dicha arteria. La fisiopatología de la formación del aneurisma es multifactorial y tiene aspectos controvertidos. 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. El estrés hemodinámico favorece el crecimiento y ruptura aneurismática, por eso la cúpula se dirige en la dirección del mayor impacto hemodinámico, y la mayoría de los aneurismas se forman a nivel de las ramificaciones y bifurcaciones de grandes arterias del Polígono de Willis (Figura 1.3).

En el subtipo de **HSA-PM** la localización del sangrado delante del tronco cerebral, y en particular de la protuberancia, se pone en relación con las estructuras vasculares que se encuentran a dicho nivel (arteria basilar, vena ponto-mesencefálica y las arterias perforantes) (12). Existen estudios que apoyan la teoría de una mínima fuga arterial en relación con la presencia de HTA, probablemente localizada en arterias perforantes (44). Otros autores postulan fuentes de sangrado alternativas, como en las venas localizadas anteriores a la protuberancia o AcomPs, en arterias perforantes ventriculoestriadas o talámicas y MAV de tronco (25, 54). La teoría más ampliamente aceptada es que sea un sangrado de baja presión (venoso o capilar), basándose en la clínica leve (inicio gradual de la cefalea) y curso benigno (ausencia de complicaciones) (10, 25, 55).



### **1.5. DIAGNÓSTICO**

El correcto diagnóstico es uno de los aspectos más relevantes en estos pacientes, un retraso o no diagnóstico se asocia con mayor probabilidad de muerte o discapacidad (36). Por ello, se han desarrollado diferentes algoritmos diagnósticos en función de la presentación clínica y pruebas de imagen (56, 57). A pesar de ello, un 12-25% de los pacientes no reconocen la naturaleza de sus síntomas y no acuden al médico, falleciendo antes de llegar al hospital (2, 15, 22); y en hasta un 5% de los pacientes que acuden a urgencias con cefalea y nivel de consciencia normal son infradiagnosticados en el primer contacto con un profesional, al atribuir los síntomas a otras patologías como migraña, sinusitis, cefalea tensional, y otras etiologías menos frecuentes (14, 36, 37, 58-60).

#### **1.5.1. Presentación clínica**

El síntoma más frecuente y característico, en el paciente consciente, es la cefalea intensa de inicio brusco, que ocurre en hasta un 90% de los pacientes, siendo referida como “el peor dolor de cabeza de toda mi vida”. En un número importante de casos se relaciona con un desencadenante, como diferentes actividades como el ejercicio físico, las relaciones sexuales, los esfuerzos intensos o una situación de estrés, aunque no son factores necesarios (8, 14). Puede estar precedido en días o semanas por leves cefaleas, en hasta un 40% de los pacientes, que representan sangrados menores que son la expresión del inicio de la ruptura del aneurisma, y se denomina “cefalea centinela”, excepcional en la HSA-I (61-63).

En aproximadamente la mitad de los pacientes, a las 3-12 horas tras el comienzo de la cefalea se pueden asociar signos y síntomas de irritación meníngea por la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo como: náuseas, vómitos, rigidez de nuca y fotofobia (8, 57). Con frecuencia en las primeras 24 horas se producen convulsiones, aunque no está claro si representan verdaderas crisis comiciales o pueden ser un reflejo del ascenso repentino de la PIC. Esto ocurre de forma característica en la hemorragia



intraparenquimatosa/subdural, aneurismas a nivel de la arteria cerebral media (ACM) y arteria comunicante anterior (AcomA) (7, 59, 64).

Dentro de las manifestaciones con mayor relevancia pronóstica se encuentra el bajo nivel de consciencia, que depende del volumen y localización del sangrado (65, 66). Otras manifestaciones menos frecuentes son los déficits neurológicos focales en el momento inicial (<10% de los casos) que se relacionan con extensión parenquimatosa de la hemorragia o lesión cerebral isquémica, y pueden orientar a la localización de la lesión (parálisis del III par craneal puede indicar localización en la carótida interna intracraneal o AcomP, la heminegligencia ocurre en aneurismas de la AcomA,...); así como la presencia de sangre intraocular secundaria a la obstrucción de la vena central de la retina (Síndrome de Terson) (67).

Los diferentes subtipos de HSA tienen una presentación clínica similar, aunque difieren en la gravedad. La presentación de mayor gravedad la tienen los pacientes con HSA-A, al presentar mayor frecuencia de pérdida de conocimiento y convulsiones en el momento del sangrado con respecto a la HSA-I (61, 62). La diferencia más relevante la presentan los pacientes con HSA-PM al tener una presentación clínica benigna con sintomatología leve, siendo excepcional el bajo nivel de consciencia, convulsiones o incluso síntomas de irritación meníngea (68).

### **1.5.2. Pruebas diagnósticas**

El diagnóstico de los pacientes con HSA abarca diferentes aspectos, siendo el más relevante el propio diagnóstico del sangrado, seguido por el diagnóstico etiológico y el de las complicaciones que ocasiona.

#### *1.5.2.1. Diagnóstico de la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo.*

En la aproximación diagnóstica se describen tres vías o modalidades:

La primera, es la **tomografía axial computerizada craneal sin contraste (TAC)**, es la prueba de elección y por tanto la primera que debe realizarse (1, 7). La sangre aparece como hiperséñal en el espacio subaracnoideo,

involucrando las cisternas basales, cisura silviana, surcos interhemisféricos y laterales (69). La capacidad de detectarla es proporcional al sangrado, al tiempo transcurrido desde el inicio de la clínica y al hematocrito (menor cuando es extremadamente bajo) (2). El sesgo de tiempo, es debido a que la circulación normal del LCR cambia el volumen (150 ml) tres veces al día, de forma que la sensibilidad disminuye con el tiempo al existir un efecto de lavado de sangre (59). En las primeras 12 horas, la sensibilidad de la TAC es del 98-100%, siendo en torno al 95% en las primeras 24 horas y decrece con el tiempo por el efecto de la reabsorción de la sangre, siendo del 60% a los 5 días y a la semana aproximadamente del 50% (9, 70).

En el diagnóstico también influye la resolución de la TAC, junto con la experiencia del radiólogo. La evolución tecnológica ha desarrollado la TAC multicorte con una mejor resolución de imagen, menos artefactos y mayor rapidez, siendo el método ideal de screening en pacientes con sospecha de HSA. Existen raros casos de falsos positivos, por ello los pacientes que en la TAC se observa HSA debe asumirse que tienen dicha patología (1, 7, 71). La evidencia reciente sugiere que, en pacientes con cefalea brusca sin alteraciones neurológicas y con un nivel de consciencia normal, el uso de la TAC cerebral en las primeras 6 horas del inicio de la clínica tiene un valor predictivo negativo cercano al 100% para descartar HSA, siempre que la imagen sea técnicamente adecuada y la interprete un radiólogo con experiencia (56, 72, 73). La TAC también aporta información sobre la presencia de complicaciones (hidrocefalia, hematomas intraparenquimatosos, isquemia...), orienta el pronóstico al cuantificar el depósito hemático (escala de Fisher: Tabla 1.3), y aproxima el lugar más probable de la lesión en función de la extensión y localización del sangrado (14, 74).

La segunda vía en la aproximación diagnóstica es la **Punción Lumbar (PL)** en pacientes con alta sospecha clínica y TAC negativo (1, 75). La PL se considera la prueba “gold standard” para descartar HSA. Los resultados del análisis de LCR son tiempo dependiente, debe realizarse entre las 6 y 12 horas desde el inicio de los síntomas para permitir que la sangre se difunda en el espacio subaracnoideo y que se produzca la degradación de la hemoglobina a

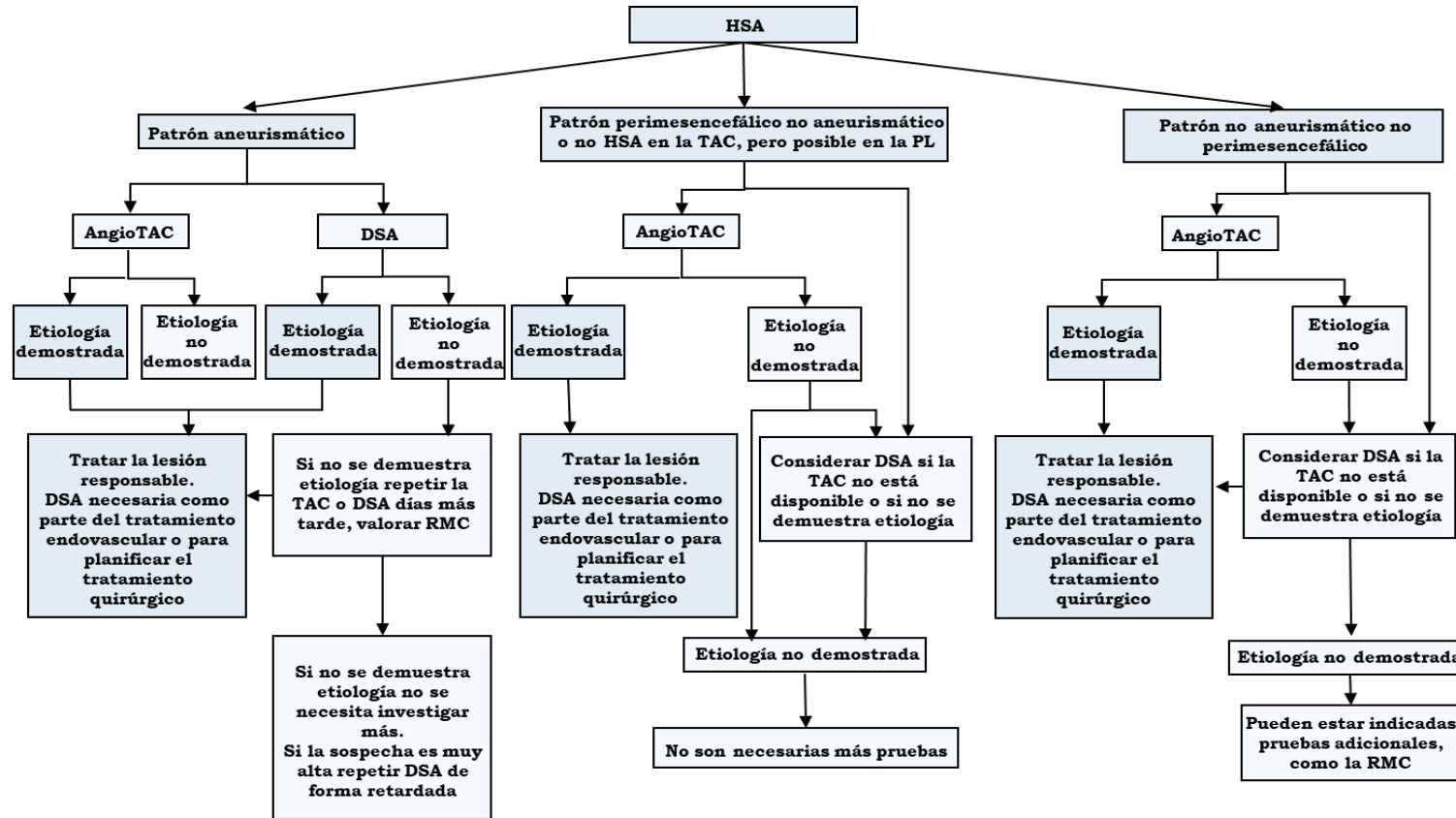
bilirrubina (xantocromía), lo que permite diferenciar la HSA de una PL traumática (59).

Por último, la **resonancia magnética nuclear cerebral** (RMC), constituye una alternativa a las mismas y se considera la tercera aproximación al diagnóstico de HSA. Desde la introducción de imágenes con secuencia FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) su sensibilidad se ha igualado a la de la TAC, siendo superior en las primeras 48 horas (99%), disminuyendo al 33% en los primeros 5 días. Si se combina la secuencia FLAIR con T2 la rentabilidad de la prueba de imagen aumenta, con una sensibilidad del 99% en los primeros 15 días tras el inicio de los síntomas (76), pudiendo detectar la presencia de aneurismas inestables (77). Las limitaciones en la fase aguda son: baja disponibilidad, dificultades logísticas (necesidad de sedación, dificultades para la monitorización...), alta sensibilidad a los artefactos de movimiento, tiempo prolongado para la adquisición de imágenes y alto coste. La RMC constituye una alternativa para identificar el origen de la HSA en el caso de múltiples aneurismas en la arteriografía cerebral arterial de sustracción digital y rotación tridimensional (Digital subtraction angiography: DSA) y en aquellos casos en los que exista contraindicación para la realización de la TAC o DSA. Al igual que con la TAC, si se utiliza la RMC como primer test, si es negativo, sería necesario realizar una PL (1).

#### 1.5.2.2 Diagnóstico etiológico

Una vez realizado el diagnóstico de HSA, y tan pronto como sea posible, debe realizarse un diagnóstico etiológico en el que influye el tamaño y localización de la lesión aneurismática, así como la experiencia del radiólogo. Para facilitar una correcta clasificación etiológica en función de las pruebas de imagen, se han desarrollado algoritmos como el propuesto por MacDonald y cols. (78), que estandariza el manejo y seguimiento de los pacientes en función de su etiología (Figura 1.5).

**Figura 1.5.** Algoritmo diagnóstico en función del subtipo de HSA.



HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; TAC: Tomografía axial computarizada craneal; PL: Punción lumbar; DSA: Arteriografía de sustracción digital; RMC: Resonancia magnética nuclear cerebral.

Tomado de: Macdonald RL, Schweizer TA. *Spontaneous subarachnoid haemorrhage*. Lancet. 2017; 389: 655-66.

La **DSA** es la prueba “gold estándar” para el diagnóstico etiológico por su rentabilidad diagnóstica y porque permite el tratamiento de la lesión aneurismática involucrada en el sangrado en el mismo procedimiento (Figura 1.6). El momento óptimo para realizarla es entre las primeras 6 a 72 horas tras la HSA, ya que en las primeras 6 horas se ha visto que aumenta el riesgo de sangrado (79). En hasta un 15-20% de los casos se diagnostican múltiples aneurismas (80). Sin embargo, la DSA es invasiva, costosa, consume más tiempo y es necesario que la realicen profesionales expertos.

**Figura 1.6.** DSA en la que se observa un aneurisma a nivel de la bifurcación de la ACM derecha tras realizar tratamiento endovascular.



Entre las opciones menos invasivas para valorar árbol vascular cerebral por disponibilidad, facilidad de uso y perfil de seguridad, se encuentran la arteriografía cerebral mediante TAC helicoidal multicorte con reconstrucción tridimensional por software (angioTAC) (59) o la arteriografía cerebral mediante RM (angioRMC) (81), que permiten realizar el diagnóstico del aneurisma y planificar el tratamiento tanto endovascular como quirúrgico, incluso en casos complejos. La **angioTAC** es una excelente alternativa en el diagnóstico inicial de lesión aneurismática, presenta una sensibilidad entre el 93-100% y una especificidad del 97% (82, 83), que se aproximan al 100% en el diagnóstico de lesiones aneurismáticas >4 mm, similar a la DSA. La tortuosidad de los vasos disminuye la especificidad, lo que ocurre en la bifurcación de la ACM, AcomA y arteria cerebelosa posteroinferior. En pacientes en los que la prueba es negativa (aneurismas distales o  $\leq 4$ mm de diámetro) o la sospecha clínica es alta, debería realizarse una DSA convencional. En los últimos años, con el avance de la tecnología ha mejorado la detección de aneurismas de pequeño tamaño, y se define mejor las calcificaciones aneurismáticas, trombosis, relaciones anatómicas óseas, y su relación dentro del hematoma intraparenquimatoso (84). En el caso de la **angioRMC** la sensibilidad está entre el 55-93% en función del tamaño del aneurisma. Con aneurismas mayores o iguales a 5 mm, la sensibilidad se encuentra entre el 85-100%, en los más pequeños es menor del 40%. Cada vez más, los estudios consideran la angioTAC como prueba inicial, al ser rápida y fácil de realizar, y junto con la angioRMC, evidencian dentro de las 24 horas post-HSA lesiones aneurismáticas en el 60-80% de los casos en fase aguda (7, 81). Hay que tener presente que tanto la TAC como DSA presentan como principal desventaja ser una fuente de radiación y requerir la administración de contraste, con el riesgo de reacciones anafilácticas y nefrotoxicidad.

En hasta un 15-25% de los pacientes las pruebas de imagen no demuestran la causa del sangrado (HSA-I), lo que ocurre especialmente en la región de la AcomA o en la circulación posterior (Figura 1.2) (10-12). Esto puede ser debido a la cantidad de sangre, presencia de vasoespasmos o por la resolución de las técnicas de imagen. En los casos de HSA-I en los que el

estudio angiográfico en fase aguda no detecta lesión aneurismática debe repetirse el estudio a los 14-21 días tras la presentación inicial, y si continúa siendo negativo se debe realizar la DSA para descartar aneurismas de pequeño tamaño (<3 mm) o en aquellos casos con una fuerte sospecha clínica (85-87).

En el caso de la HSA-PM para su diagnóstico debe coexistir: una presentación clínica compatible (ausencia de pérdida de conocimiento y de cefalea centinela), una puntuación 1-2 en la escala Hunt-Hess (H-H), realizar la TAC en las primeras 72 horas, descartar lesión aneurismática, y cumplir los criterios diagnósticos definidos por Rinkel y cols. (12) que se basan en la distribución característica de la sangre: a) hemorragia inmediatamente anterior al mesencéfalo, con o sin extensión de la sangre a la parte anterior de la cisterna ambiens o parte basal de la cisura de Silvio, b) relleno incompleto de la fisura interhemisférica anterior, sin extensión lateral a la cisura de Silvio, c) ausencia o mínima hemorragia intraventricular (Figura 1.7). Estos pacientes se caracterizan por un excelente pronóstico, por lo que no se recomienda repetir la arteriografía, salvo cuando la TAC tenga un patrón PM pero que se extiende hacia la cisura de Silvio lateral o la interhemisférica anterior, entonces debería realizarse una 2ª arteriografía tras 48-72 horas (38).



**Figura 1.7. (A)** TAC en la que se demuestra HSA afectando a cisterna quiasmática y prepontina: HSA-PM. **(B)** No se identifican aneurismas o MAV a nivel del árbol arterial intracraneal, por lo que en el contexto clínico del paciente pudiera tratarse de una HSA-PM.

**(A)**



**(B)**





### 1.5.2.3 Diagnóstico de vasoespasmo e isquemia cerebral tardía

En pacientes con HSA es fundamental detectar las complicaciones con impacto pronóstico que tienen un proceso diagnóstico diferenciado, como el vasoespasmo o la isquemia cerebral tardía (Delayed cerebral ischemia: DCI). El diagnóstico definitivo de vasoespasmo cerebral se realiza al observar la presencia de estrechamiento arterial de las grandes arterias de la base del cerebro en las pruebas de imagen. La técnica de elección es la DSA, que es invasiva con riesgo de complicaciones como: disección arterial, embolismo y ruptura arterial (88). Por ello, en los últimos años se postulan como alternativa la TAC de perfusión combinada con angioTAC/angioRMC, aunque el método diagnóstico no invasivo más ampliamente utilizado es el **doppler transcraneal** (DTC)(89).

El **DTC** permite valorar el flujo a nivel de arterias de grueso calibre intracraneales (89), diagnosticando vasoespasmo cuando la velocidad media en la arteria responsable se eleva por encima de un valor que depende de la localización (90). Los valores absolutos pueden ser engañosos en función del volumen intravascular, por lo que en estas situaciones es más fiable el índice de Lindegaard (cociente entre las velocidades medias de la ACM y la arteria carótida interna extracraneal ipsilateral) (89, 91). Dentro de las limitaciones que presenta se encuentran: ventana acústica inadecuada (10% de los pacientes), baja sensibilidad y especificidad en ramas arteriales más distales (89), y variabilidad intra e interobservador por ser altamente dependiente de un operador con experiencia (89, 90, 92-94).

En la evolución del vasoespasmo se puede producir DCI, cuyo diagnóstico se realiza tras excluir otras causas de deterioro neurológico como resangrado, hidrocefalia, edema cerebral y alteraciones metabólicas. Por ello, adquiere relevancia la **TAC multimodal** que incluye la realización de TAC sin contraste (excluye causas de deterioro neurológico) + AngioTAC (valora el árbol vascular cerebral) + TAC de perfusión (monitoriza el flujo sanguíneo regional)(95).

## **1.6. GRADUACIÓN CLÍNICA AL INGRESO**

La presentación clínica de la HSA es uno de los indicadores pronósticos más importantes, permitiendo guiar el manejo (96). La clasificación del grado clínico se realiza mediante diferentes escalas (neurológicas y sistémicas) que se complementan, sin estar ninguna aceptada de forma universal (96).

### **1.6.1. Escalas de valoración neurológica**

Las escalas más extendidas para la valoración de la HSA en la fase aguda son la H-H (97) y la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) (98). La superioridad pronóstica de una respecto a la otra es incierta (96), ya que ambas presentan variabilidad intra e interobservador, aunque la WFNS parece tener mayor capacidad pronóstica al incluir la valoración de déficits neurológicos focales y la valoración del nivel de consciencia mediante la escala de coma de Glasgow (GCS). Además, se ha visto que la cantidad de sangre en la TAC inicial evaluada mediante la escala de Fisher, se correlaciona con el riesgo de presentar complicaciones como vasoespasmio cerebral o hidrocefalia (99).

#### *1.6.1.1. Escala de Hunt y Hess*

La escala de Hunt, publicada en el 1968, fue modificada posteriormente por Hess en el 1974 (97). Fue diseñada inicialmente como escala de riesgo quirúrgico mediante un estudio de 216 pacientes con HSA, para decidir el momento óptimo de la cirugía en función del volumen del sangrado.

Se estructura mediante la clasificación en cinco grados según el nivel de afectación neurológica (Tabla 1.1), en la que cada grado establece un valor pronóstico y riesgo quirúrgico. Los dos primeros grados (I y II) son grados leves y el manejo de los pacientes con grado V, dependerá del pronóstico que marque la escala junto con otras características como son: edad, extensión del daño primario y patología concurrente. Además, presenta una buena correlación con la PIC, ya que en pacientes con grado 1 y 2 no suele elevarse, mientras que los grados 4 y 5 la presencia de hipertensión intracraneal (HTIC) es habitual.

Esta escala está validada como escala neurológica pronóstica en la HSA, y actualmente es la más utilizada para determinar la gravedad y nivel óptimo de asistencia tras la recepción hospitalaria. Una de sus principales limitaciones es que utiliza definiciones subjetivas en cada nivel, por lo que un paciente más crítico puede categorizarse en un nivel inferior.

**Tabla 1.1.** Escala de H-H.

<b>Grado</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
<b>I</b>	Asintomático o mínima cefalea y ligera rigidez de nuca.
<b>II</b>	Cefalea moderada o intensa, rigidez de nuca moderada o grave sin déficit neurológico a excepción de parálisis de pares craneales.
<b>III</b>	Confusión o letargia, puede haber leve déficit focal.
<b>IV</b>	Estupor, hemiparesia moderada o severa, probable rigidez precoz y alteraciones vegetativas.
<b>V</b>	Coma profundo, rigidez de descerebración, aspecto moribundo.

Añadir 1 grado cuando existe enfermedad sistémica grave (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, coronariopatía, insuficiencia renal terminal, diabetes mellitus con afectación sistémica, arteriopatía periférica)

#### 1.6.1.2 Escala de la World Federation of Neurological Surgeons

La WFNS surge en el 1987 con la intención de buscar una escala simple, fiable y clínicamente válida, que obviara los problemas subjetivos de la escala de H-H, así como estimar el pronóstico y estandarizar el tratamiento (98, 100). Se fundamenta en la sintomatología y GCS, resolviendo el problema de clasificación entre los diferentes grados, diferenciando entre coma leve, moderado y profundo. Las ventajas que aporta 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 del GCS no están definidos.

La condición clínica al ingreso evaluada mediante esta escala se consideró el “gold standard”. Sin embargo, recientemente se concluye que el momento óptimo para su aplicación es tras la resucitación inicial (101) (Tabla 1.2).

**Tabla 1.2.** Escala de la WFNS.

<b>Grado</b>	<b>GCS (puntuación)</b>	<b>Manifestaciones Clínicas</b>
<b>I</b>	15	Sin déficit neurológico focal motor
<b>II</b>	13-14	sin déficit neurológico focal motor
<b>III</b>	13-14	Con déficit neurológico focal motor
<b>IV</b>	7-12	Con/sin déficit neurológico focal motor
<b>V</b>	3-6	Con/sin déficit neurológico focal motor

GCS: Glasgow coma scale

### 1.6.1.3 Escala de Fisher

Fisher y cols., en 1980 en una serie de 47 casos, correlacionaron el vasoespasma cerebral con la localización de la sangre (cisternas, cisuras y ventrículos) y magnitud de la HSA en la TAC, estableciendo cuatro grados (99) (Tabla 1.3). El grupo de Fisher encontró una alta correlación entre el desarrollo de vasoespasma y la presencia de coágulos subaracnoideos mayores de 5x3 mm 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)(102).

Entre las limitaciones que presenta, está su desarrollo cuando la tecnología de imagen tenía una décima parte de la resolución actual, y unos grados 1-2 prácticamente inexistentes. La publicación posterior de la escala modificada de Fisher añade una mejoría predictiva sobre el vasoespasma (103).

**Tabla 1.3.** Escala de Fisher.

<b>Grado</b>	<b>Manifestaciones Clínicas</b>	<b>Vasoespasma</b>
<b>I</b>	Ausencia de sangre en espacio subaracnoideo.	0%
<b>II</b>	Hemorragia subaracnoidea difusa, que no aparece lo suficientemente densa como para representar un coágulo homogéneo.	7%
<b>III</b>	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%
<b>IV</b>	Coágulos intraparenquimatosos o intraventriculares, pero con sólo sangrado difuso o sin sangre en las cisternas basales.	12%

#### 1.6.1.4 *Escala de Coma de Glasgow*

En el 1974, Tesdale y Jennett publicaron la GCS para graduar de forma simple el nivel de consciencia en pacientes con TCE a pie de cama, extendiéndose su uso independientemente de la patología (104, 105).

Evalúa tres componentes esenciales del examen neurológico: apertura ocular (entre 1 y 4 puntos), respuesta verbal (entre 1 y 5 puntos) y respuesta motora (entre 1 y 6 puntos). La puntuación total, resultando de la suma de todas las variables, oscila entre 15 puntos del paciente consciente y 3 puntos en los casos de coma profundo, presentando un pronóstico diferenciado en función de la puntuación (Tabla 1.4).

Las características individuales de cada paciente pueden originar limitaciones a la hora de valorar algún componente de la escala: si el paciente está intubado en el momento de la exploración, la respuesta verbal se puntuará como la mayor (5 puntos) en aquellos casos en los cuales la respuesta ocular y motora sea máxima; si la valoración ocular y/o motora no fuera posible, se dejará el resultado con una “T”; en caso de hemiplejía, se tomará la mejor respuesta del lado no pléjico.

**Tabla 1.4.** GCS.

<b>Variable</b>	<b>Puntuación</b>
<b>Apertura de ojos</b>	
Esponáneamente	4
Ante estímulos verbales	3
Al dolor	2
Sin respuesta	1
<b>Respuesta verbal</b>	
Orientado	5
Confuso	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Sin respuesta	1
<b>Respuesta motora</b>	
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

Aparte de realizar una valoración cuantitativa de la misma, se puede categorizar en 3 grupos en función de la gravedad inicial, similar a la graduación que se utiliza para el TCE (105):

- 15-14 puntos, son aquellos pacientes con mejor nivel neurológico al mantener la integridad neurológica o tendencia al sueño.
- 13-9 puntos, desde el momento en que el paciente presenta una leve afectación neurológica hasta el punto que marca el momento previo al nivel de coma.
- $\leq 8$  puntos, define a los pacientes en coma y en esta situación se encuentran los pacientes con peor pronóstico.

### **1.6.2. Escalas de gravedad global en el paciente crítico**

Los pacientes con HSA que ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) pueden presentar alteraciones fisiológicas o disfunción de órganos, lo que tiene implicaciones pronósticas. En las últimas décadas han surgido diferentes modelos pronósticos en pacientes críticos, siendo los de mayor uso en el momento actual el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) y Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), independientemente de su patología de base. Dichas escalas no han sido validadas específicamente en pacientes con HSA.

#### *1.6.2.1. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*

El primer modelo de gravedad de enfermedad en las unidades de críticos fue el TISS (Therapeutic Intervention Scoring System), propuesto en 1974. Pero no es hasta el 1985 donde surge una escala que independientemente de la enfermedad que ocasiona el ingreso en UCI, presenta una adecuada validación y excelente capacidad predictiva de mortalidad en las primeras 24 horas, el APACHE II (106) que simplifica el APACHE I al reducir el número de variables a 12. Su valor radica en que tiene en cuenta la comorbilidad previa, las alteraciones fisiopatológicas con repercusión clínica, la edad del paciente y el nivel de consciencia valorado mediante GCS (Tabla 1.5).

#### 1.6.2.2. Escala Sequential Organ Failure Assessment

El APACHE predice el riesgo de muerte con mediciones puntuales en las primeras 24 horas sin valorar el grado ni la evolución de la disfunción orgánica. En un intento de graduar la disfunción de órganos surge en 1994 la escala SOFA en pacientes sépticos (107) (Tabla 1.6). La escala SOFA es simple, fácil de reproducir, y evalúa la disfunción de órganos tanto de forma global como en función de cada componente, lo que hace que su uso se haya generalizado. Además, permite valorar la evolución del fallo de órganos al permitir aplicarla en momentos diferentes durante el ingreso, lo que sirve como medida de la efectividad de las medidas terapéuticas instauradas. Se ha validado en otras poblaciones de pacientes no sépticos con una adecuada correlación pronóstica (108). Zygun y cols. (109) la utilizaron con buenos resultados en pacientes con TCE para predecir mortalidad y pronóstico neurológico, lo que hace que su aplicabilidad pueda ser extrapolable a los pacientes con HSA.

**Tabla 1.5.** Escala de valoración APACHE II.

<b>PUNTUACIÓN DE LAS ALTERACIONES FISIOLÓGICAS AGUDAS (APS)</b>									
	<b>+4</b>	<b>+3</b>	<b>+2</b>	<b>+1</b>	<b>0</b>	<b>+1</b>	<b>+2</b>	<b>+3</b>	<b>+4</b>
<b>Temperatura rectal</b> (axilar+0,5°C)	≥41°	30-40,9°		38,5-38,9°	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	≤29,9°
<b>Presión arterial media</b> (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
<b>Frecuencia cardíaca</b> (lpm)	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
<b>Frecuencia respiratoria</b> (rpm)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
<b>Oxigenación: FiO2 ≥0,5: AaDO<sub>2</sub></b>	≥500	350-499	200-349		<200	61-70		55-60	<55
<b>FiO2 &lt;0,5: PaO<sub>2</sub></b>					>70				
<b>PH arterial (preferido) / HCO<sub>3</sub></b>	≥7,7	7,6-7,59		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	<7,15
<b>plasmático</b> (mEq/l)	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	<15
<b>Sodio plasmático</b> (mEq/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
<b>Potasio plasmático</b> (mEq/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
<b>Creatinina plasmática</b> (mg/dl)(si fallo renal agudo puntuación doble)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		≤
<b>Hematocrito</b> (%)	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		<20
<b>Leucocitos</b> (1000/mm <sup>3</sup> )	≥40		20-39,9	15-19,9	3,14		1-2,9		<1
<b>15 - Escala de Coma de Glasgow</b>									
<b>A. PUNTUACIÓN APS</b> (Suma de las 12 variables individuales)									
<b>B. PUNTUACIÓN POR EDAD</b> (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)									
<b>C. PUNTUACIÓN POR ENFERMEDAD CRÓNICA*</b>									
<b>PUNTUACIÓN APACHE II (Suma de A+B+C)</b>									
<p><b>*PUNTUACIÓN POR ENFERMEDAD CRÓNICA:</b> Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponden 5 puntos en caso de posquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos programados. Definiciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hígado: cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedente de hemorragia gastrointestinal alta por hipertensión portal o episodios previos de fallo hepático, encefalohepatopatía o coma.</li> <li>• Cardiovascular: clase IV según la New York Heart Association.</li> <li>• Respiratorio: enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio, hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión arterial pulmonar severa (&gt;40 mmHg), o dependencia respiratoria.</li> <li>• Renal: hemodializados.</li> <li>• Inmunocomprometidos: paciente que haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (por ejemplo: inmunosupresión, quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis de esteroides recientes, o padecer enfermedad suficientemente avanzada para inmunodeprimir</li> </ul>									



**Tabla 1.6.** Escala SOFA.

	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
<b>Respiratorio</b> (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	≤400	<400	<300	<200 <sup>b</sup>	<100 <sup>b</sup>
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>4,9
Diuresis (ml/día)				200-500	<200
<b>Hepático</b>					
Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
<b>Cardiovascular</b>					
PAM (mmHg)	≥70	<70	Dopamina≤5	Dopamina>5	Dopamina>15
Fármacos vasoactivos <sup>a</sup> (mcgr/kg/min)			Dobutamina (cualquier dosis)	Noradrenalina≤0,1 Adrenalina≤0,1	Noradrenalina>0,1 Adrenalina>0,1
<b>Plaquetas</b> (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Sistema nervioso central</b>					
GCS (puntos)	15	14-13	12-10	9-6	<6

PaO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial; FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno; PAM: Presión arterial media; GCS: Glasgow coma scale.

<sup>a</sup>Administrados durante al menos 1 hora para mantener la PAM por encima de 65 mmHg; <sup>b</sup>Con soporte respiratorio

## 1.7. MANEJO CLÍNICO

La estandarización del tratamiento en pacientes con HSA es difícil por su patogenia compleja y amplia variabilidad en la presentación. El objetivo principal es actuar en aquellas variables con mayor impacto pronóstico, como son: diagnóstico precoz, traslado a centros de referencia que manejen un volumen suficiente de pacientes (>35 casos/año)(110), ingreso en unidades de unidades de neurocríticos formadas por un equipo interdisciplinar (especialistas en neurorradiología, neurocirugía, neurología e intensivistas) (1, 7, 9, 111-113), correcta clasificación de los pacientes en función del subtipo (10, 11, 114-117), avances en las técnicas de tratamiento endovascular/microquirúrgico (1, 7, 59, 118), y prevención o tratamiento precoz de las complicaciones.

### 1.7.1. Medidas Generales

En la evolución de la HSA se pueden observar dos fases que condicionan el tratamiento. La **primera fase** la marca el impacto de la lesión primaria y abarca desde el inicio del sangrado hasta el tratamiento de la causa. En esta fase el manejo óptimo implica una adecuada resucitación sistémica para mantener el FSC y disminuir la demanda metabólica. La **segunda fase** empieza tras el tratamiento del aneurisma en la HSA-A, y a partir del día 10-14 tras el sangrado en la HSA-I. En esta fase el objetivo principal será la prevención de la lesión cerebral secundaria y tratar las complicaciones que se presenten.

#### **Primera fase**

Las características diferenciadoras del tratamiento de la **primera fase** están marcadas por el grado clínico al ingreso evaluado mediante las escalas neurológicas iniciales (GCS, H-H y WFNS) y el volumen de sangrado (escala de Fisher) (119). En esta fase los aspectos más importantes para guiar la **resucitación** son:

- **Monitorización**

- Respiratoria mediante pulsioximetría, ya que los pacientes con alteración del nivel de consciencia pueden no ser capaces de proteger la vía aérea, lo que se traduce en un descenso en la oxigenación (1, 7).
- Hemodinámica con registro de telemetría, PA continua, y valoración del volumen intravascular. En estos pacientes se produce una descarga catecolaminérgica inicial que provoca cambios sistémicos con alteraciones en el electrocardiograma (ECG), e incluso el desarrollo de cardiomiopatía inducida por estrés (Tako-Tsubo). Asimismo, el manejo del volumen intravascular manteniendo la **euvolemia** es prioritario, ya que la hipovolemia favorece el desarrollo de isquemia y la hipervolemia agrava la disfunción cardio-respiratoria. Por ello, existe consenso en que lo ideal es la monitorización hemodinámica avanzada, ganando popularidad la termodilución transpulmonar (120).
- Neurológica (GCS) independientemente del grado clínico al ingreso (1, 7), así, los pacientes con un buen grado clínico al ingreso pueden sufrir un deterioro neurológico secundario a complicaciones. Por eso, en los pacientes en coma se recomienda monitorización multimodal, que incluye: electroencefalograma (EEG) continuo, oxigenación tejido cerebral (PiTi O<sub>2</sub>) y determinación del FSC.

- **Cuidados habituales**

- Cuidados generales como: reposo en cama a 30°, ambiente tranquilo, antieméticos, antipiréticos, analgesia, laxantes y profilaxis de las úlceras de estrés gástricas, profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP) y profilaxis anticomial (si se considere indicada).

- Profilaxis del vasoespasmio con **nimodipino** (fármaco calcio-antagonista) es la única intervención que demostró mejorar el pronóstico en ensayos clínicos aleatorizados (121, 122).
- Control de la HTA secundaria a la descarga de catecolaminas liberadas como consecuencia de la hiperemia y activación simpática, ya que favorece el resangrado con impacto en la mortalidad (independientemente de la presencia de lesión aneurismática) (1, 7).

El nivel óptimo de PA no está claro y dependerá del contexto clínico en el que nos encontremos. En general, se considera razonable una PA sistólica (PAS) <160 mmHg (1, 123, 124), evitando el control agresivo al aumentar el riesgo de isquemia secundaria (125). Por lo tanto, se sugiere tratar HTA extrema (PAS>180 mmHg) en pacientes con aneurismas no tratados, y en el caso de HTA moderada (PAM <110 mmHg) se recomienda una actitud conservadora (8). Existen situaciones (HTIC, vasoespasmio) en las que para mantener una adecuada PPC puede ser necesario una PA mayor (14).

El manejo inicial se debe iniciar con un adecuado control del dolor seguido por fármacos antihipertensivos, siendo de elección los calcio-antagonistas. Si es necesario valorar otros fármacos deben ser aquellos con vida media corta y una relación dosis-respuesta segura, como los b-bloqueantes (labetalol y esmolol) y vasodilatadores (nicardipino) (1, 126).

### **Segunda fase**

El objetivo principal es la prevención y/o tratamiento de la lesión cerebral secundaria, así como anticiparse a las complicaciones sistémicas (127, 128). En esta fase es recomendable la monitorización hemodinámica avanzada y neurológica multimodal (EEG continuo, oxigenación tejido cerebral (PiTi O<sub>2</sub>) y determinación FSC), sobre todo si el paciente presenta bajo nivel de consciencia. Además, se debe realizar un seguimiento diario

con DTC y prueba de imagen (TAC) si se produce deterioro neurológico. Otros aspectos importantes a considerar son:

- **Suspensión del tratamiento antitrombótico/anticoagulante** y, si fuese preciso, revertir cualquier efecto anticoagulante con vitamina K, plasma fresco congelado o complejo protrombínico (129).
- **Tratamiento antifibrinolítico**, se utilizó para la prevención del resangrado durante las primeras 72 horas en los casos en los que el cierre del aneurisma se retrasaba, al observarse una disminución del riesgo de resangrado (>60%) (130). Sin embargo, en el momento actual su uso es controvertido al observarse un aumento en la tasa de infarto cerebral.
- **Vigilancia y control de alteraciones sistémicas** por impacto en la morbilidad y mortalidad. Entre las más relevantes se encuentran: alteraciones metabólicas como la hiperglucemia (>160-180 mg/dL) (103, 131), la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y la alteración del sistema nervioso autónomo que ocasiona complicaciones cardíacas (arritmias, alteraciones contractilidad, necrosis miocárdica), pulmonares (edema pulmonar neurogénico, distrés respiratorio (SDRA), neumonía), gastrointestinales (hemorragia), anemia, trombocitopenia y alteraciones electrolíticas.

### **1.7.2. Tratamiento de la lesión aneurismática**

El tratamiento del aneurisma responsable en pacientes con HSA-A consiste en su exclusión de la circulación mediante tratamiento quirúrgico (“clipaje”) o endovascular (“coils”). La elección de la modalidad depende de las características del paciente (edad, comorbilidad), de la lesión (localización, morfología y relación con estructuras adyacentes) y experiencia del centro (1, 2, 7, 132). La toma de decisiones ha de realizarse de forma consensuada por un equipo interdisciplinar (neurointensivistas, neurocirujanos y neurorradiólogos intervencionistas).

El abordaje **quirúrgico** surgió con el fin de evitar el resangrado, ya que cerca de un 5,5% de los pacientes presentan dicha complicación antes de la cirugía, a pesar de un tratamiento adecuado (133). Desde la introducción de las técnicas microquirúrgicas hace más de 30 años, el abordaje de estas lesiones se ha ido perfeccionando, y en el momento actual el abordaje más utilizado es la colocación de un clip en el cuello aneurismático, que en manos expertas es un método seguro y efectivo (9). En el año 1991, Guglielmi y cols. (134, 135) describen por vez primera una técnica novedosa de oclusión aneurismática mediante abordaje **endovascular** que consiste en introducir microspirales de platino en el saco aneurismático, a través de microcatéteres (Figura 1.6). De esta manera, al impedir el flujo de sangre en el interior excluye el aneurisma de la circulación, sin interrumpir el flujo sanguíneo distal, y se trombosa. Existen diferentes métodos para la embolización aneurismática en función de la complejidad del aneurisma. En la práctica habitual para tratar aneurismas de cuello ancho o con morfología desfavorable se utiliza el *remodeling* (coil asistido por microbalón expansible) (84). En los casos que no sea posible la anterior, el *stent* (coil asistido por endoprótesis) es una buena alternativa al conseguir una adecuada reconstrucción arterial con buen empaquetamiento del saco. Existen otras técnicas pendientes de valorar su efectividad al presentar resultados heterogéneos en los estudios. El tratamiento endovascular no está exento de complicaciones, entre las que destaca la perforación del aneurisma, la isquemia bien por la oclusión o embolismo arterial, la disección de la arteria o del cuello del aneurisma, o la trombosis del vaso portador del aneurisma (9). Dichas complicaciones no suelen alterar el pronóstico del paciente, el cual se relaciona más con la gravedad del sangrado inicial y nivel de consciencia.

### 1.7.2.1. Momento de la intervención

El momento óptimo para tratar la lesión aneurismática no está definido, aunque la mayoría de los estudios coinciden en que debe ser en las primeras 48-72 horas con el fin de mejorar el pronóstico, al prevenir el resangrado y facilitar el manejo del vasoespasmo. Phillips y cols. (136) van más allá y concluyen que el pronóstico mejora si el tratamiento se realiza

dentro de las primeras 24 horas del inicio de la HSA. El International Study Aneurysm Trial (ISAT) (137, 138) encuentra que, independientemente de la modalidad de tratamiento elegida, los pacientes con un retraso en el tratamiento de más de 10 días presentan peor pronóstico.

En pacientes con abordaje quirúrgico existen estudios que apoyan la intervención precoz (0-3 días), pero se sabe que la cirugía sobre un cerebro edematoso aumenta el riesgo de ruptura intraoperatoria. En general, el factor decisivo de un mal pronóstico quirúrgico es el grado clínico al ingreso (WFNS 4-5), junto con edad avanzada, HTA, grosor del coágulo (Fisher 3-4), complejidad, mayor tamaño y localización del aneurisma (peor en la arteria cerebral anterior (AcerA) o AcomA por dificultad en el acceso) (139, 140). La introducción en la práctica clínica del tratamiento endovascular ha hecho que el momento en que la lesión aneurismática se trata haya experimentado un cambio paradigmático, al ser tratados satisfactoriamente en la fase temprana de la HSA, sin interferir el edema, la hiperemia y la regulación cerebral (1, 7). En general, se considera que el momento de la intervención es un factor pronóstico independiente, que no se influye por el grado clínico al ingreso (20, 141).

### *1.7.2.2. Tratamiento quirúrgico vs. endovascular*

La selección del tratamiento adecuado para la lesión aneurismática está continuamente en evolución, e influyen características del paciente (antecedentes, estado neurológico previo y complicaciones), características de la lesión, la técnica y la experiencia del equipo que lo va a realizar.

La cirugía se ha considerado el tratamiento de elección, pero sólo se podía llegar a operar un pequeño porcentaje de los pacientes con aneurisma (142). En cambio, con el tratamiento endovascular se podía realizar tratamiento del aneurisma simultáneamente al diagnóstico angiográfico, además de permitir la oclusión de múltiples aneurismas en un mismo procedimiento (137, 138). El estudio ISAT comparó ambos tratamientos (138, 143), sin encontrar diferencias significativas en tasas de mortalidad, aunque los resultados fueron favorables hacia el grupo endovascular con diferencias significativas en el grado de dependencia. En el seguimiento a 5

años, se observó un aumento del riesgo de resangrado y recurrencia en el grupo de pacientes embolizados frente al grupo quirúrgico, pero el riesgo de muerte fue significativamente más bajo en el grupo de tratamiento endovascular (138, 144). Entre las limitaciones que presenta se encuentran la inclusión de pacientes con un buen grado neurológico (WFNS 1-3), falta de representación de la circulación posterior (3%) y aneurismas de la ACM (<15%), y tamaño <1 cm, lo que probablemente le confiera un mejor pronóstico (43). Posteriormente, en el estudio Barrow Ruptured Aneurysm Trial (145) no encontraron diferencias significativas en el pronóstico a los 6 años independientemente de la modalidad de tratamiento en la circulación anterior, aunque los aneurismas embolizados que se localizaban en la circulación posterior tuvieron significativamente un mejor pronóstico en el grupo endovascular. Asimismo, observaron una mayor tasa de recanalización en el caso del abordaje endovascular, pero sin mayor porcentaje de sangrado.

La técnica endovascular ha ido sustituyendo de forma gradual a la cirugía, constituyendo en el momento actual una buena opción terapéutica (134, 138). La eficacia del tratamiento está determinada por la disminución del riesgo de resangrado y la tasa de recurrencia angiográfica. Los factores que contribuyen a la recurrencia del aneurisma y su sangrado, son el tamaño, forma y cuello del aneurisma e imposibilidad de oclusión completa (146). Por ello, es necesario realizar un seguimiento tanto clínico como por imagen, que permita re-embolizar cuando existe recanalización aneurismática. De todas formas, todavía quedan cuestiones sin resolver sobre los beneficios de cada modalidad de tratamiento en función de las características del paciente y la lesión, siendo necesarios ensayos clínicos aleatorizados y bien diseñados. En este momento se encuentra en marcha el estudio multicéntrico ISAT II, cuyo reclutamiento finalizará en el 2024. A la espera de nuevos estudios que clarifiquen la utilización de uno otro tratamiento, las guías americanas de la HSA publicadas en el 2012 establecen las siguientes recomendaciones (1):



- Tanto el tratamiento quirúrgico como endovascular de un aneurisma roto debe realizarse tan pronto como sea posible para reducir la tasa de resangrado tras una HSA-A (IB).
- Si es posible se recomienda la completa obliteración de la lesión (IB).
- La decisión del tipo de tratamiento debe ser tomada por un equipo interdisciplinar experimentado, en la que intervengan neurocirujanos y neurorradiología intervencionista, basada en las características del paciente y del aneurisma (IC).
- Para pacientes con aneurismas rotos que sean subsidiarios de ambos tratamientos, se considerará tratamiento endovascular (IB).
- 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).
- El clipaje microquirúrgico puede estar más indicado en pacientes con hematomas intraparenquimatosos grandes (>50 ml) y aneurismas de la ACM. El coiling endovascular puede estar más indicado en el anciano (>70 años), en aquellos que presenten una HSA-A con mal grado clínico (WFNS grado 4-5), y en aquellos con aneurismas en la cúspide de la arteria basilar (IIB/C).
- 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).

### **1.8. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA**

Tras sobrevivir a la hemorragia inicial, algunos pacientes pueden presentar complicaciones neurológicas o sistémicas, con repercusión en el

pronóstico. La presentación clínica en función del tipo de complicación puede tener características específicas, aunque en el caso de las complicaciones neurológicas relacionadas con la HSA el deterioro del nivel de consciencia es una presentación habitual, y traduce una mayor gravedad. Conocer los factores de riesgo que intervienen en el desarrollo de cada complicación y el momento presentación, puede facilitar la prevención, diagnóstico y tratamiento.

### **1.8.1. Vasoespasmo**

El término de vasoespasmo descrito por vez primera en los años 50, hace referencia a un estrechamiento en el calibre arterial, segmentario o difuso. Se considera la complicación más frecuente de la HSA, y su incidencia difiere en función del subtipo, siendo excepcional en la HSA-PM (7, 68, 99, 147). La localización más habitual es en las arterias principales del polígono de Willis, por ser donde son más frecuentes las lesiones aneurismáticas.

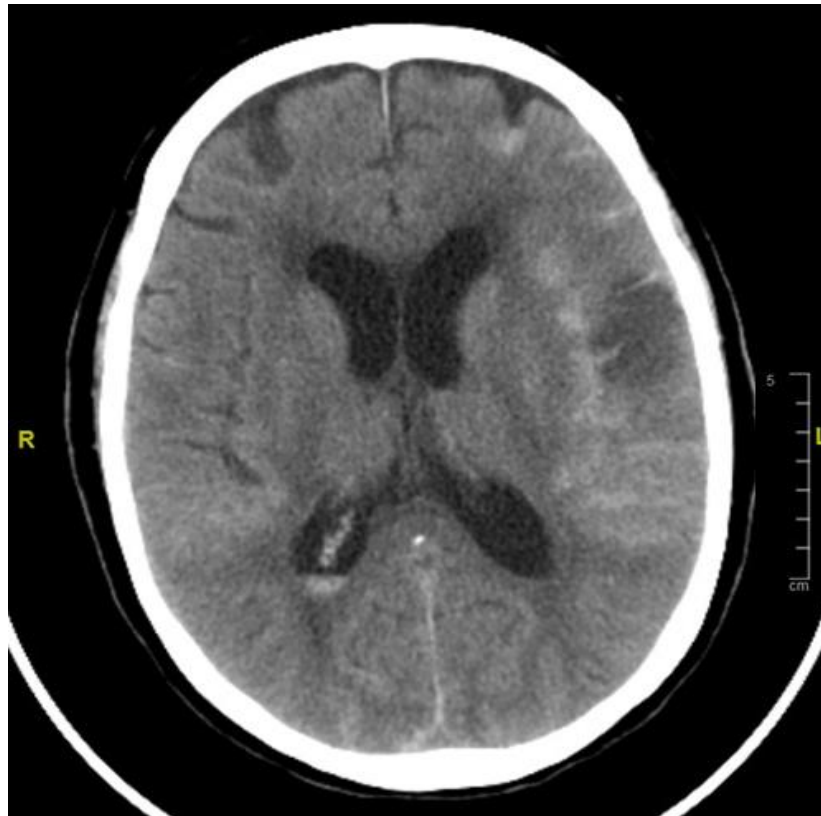
Vergouwen y cols. (52) en un intento de unificar criterios definen **vasoespasmo cerebral** como el estrechamiento a nivel de las arterias cerebrales que se detecta por imagen. La aparición está relacionada con la cantidad de sangre y productos de degradación de la hemoglobina o por el déficit de moléculas vasodilatadoras (ON y magnesio) que provocan agregados de fibrina y plaquetas, lo que favorece la hiperplasia celular, contracción del musculo liso vascular, daño microvascular por microangiopatía difusa, y finalmente una reducción de la perfusión en el territorio de la arteria afectada (148-151).

Se puede clasificar en **vasoespasmo angiográfico** cuando se diagnostica únicamente por prueba de imagen (74, 139, 152). En aquellos pacientes en los que el daño en la pared vascular progresa a edema y se produce clínica neurológica, se clasifica como **vasoespasmo sintomático** (149). La presentación suele ser entre los días 3 a 7 por efecto de las citoquinas inflamatorias en el LCR (vasoespasmo angiográfico en el 30-70% de los pacientes), con un máximo de incidencia y gravedad entre el día 5-14,

y una resolución que puede prolongarse hasta 21 días (152). Debe sospecharse por un deterioro en el nivel de consciencia y/o signos neurológicos focales de inicio brusco, tras descartar otras complicaciones. Entre los predictores de vasoespasma están el nivel de consciencia al ingreso, la localización y extensión del sangrado, y las escalas H-H y Fisher (153).

En relación al momento en que se produce, Vergouwen y cols. (52) propusieron los términos de **vasoespasma precoz**, cuando ocurre en los 3 primeros días por reducción del FSC secundario a HTIC, que produce apoptosis con isquemia e infarto en el momento agudo. En la evolución definieron la **DCI** como un síndrome que engloba: deterioro neurológico focal (hemiparesia, afasia, apraxia, hemianopsia, o negligencia), o un descenso de al menos 2 puntos en GCS, o un aumento de 2 puntos en el NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), con una duración mínima de una hora, sin que ocurra inmediatamente después de la oclusión del aneurisma y que no pueda atribuirse a otra causa neurológica según la evolución clínica, TAC/RMC, y estudios de laboratorio. La DCI ocurre en un 30% de los pacientes, entre los días 4 a 14 tras el inicio de la HSA. Los factores que predisponen al desarrollo de DCI son: grado clínico pobre al ingreso, coma al ingreso, fumadores, consumo cocaína, SIRS, hiperglucemia e hidrocefalia (52, 99, 121, 127, 154-158). Es la complicación con impacto más desfavorable en el pronóstico neurológico a largo plazo y mortalidad, al asociarse a una mayor incidencia de infarto cerebral (153). De la misma forma, definieron **infarto cerebral** como la presencia de lesión isquémica en la TAC o RMC en las 6 semanas posteriores al episodio de HSA (Figura 1.8), o en la última exploración realizada antes de la muerte dentro de las 6 semanas, no atribuible a causas derivadas del tratamiento del aneurisma (52, 153, 159).

**Figura 1.8.** En la imagen de TAC se observa un infarto isquémico temporo-fronto-insular izquierdo, probablemente secundario a vasoespasmo.



### Manejo

El objetivo en el manejo del vasoespasmo es mejorar el FSC, para revertir o atenuar los déficits por isquemia, y minimizar los efectos adversos. La terapia ideal aún está por definir, por eso se recurre a una combinación de intervenciones médicas y endovasculares.

- **Terapia “Triple H”** (hipervolemia-hipertensión-hemodilución) se ha utilizado desde los años 80, a pesar de no estar validada por estudios bien diseñados y que sólo se puede iniciar con la lesión aneurismática tratada. En los últimos años su uso se ha abandonado, aunque alguno de sus componentes tener utilidad en el tratamiento.
  - Hipervolemia, en el momento actual su uso es controvertido al aumentar el riesgo de complicaciones

cardiopulmonares, sin demostrarse diferencias significativas en el pronóstico (160-162).

En el punto opuesto, se ha visto que un descenso del volumen intravascular aumenta el riesgo de infarto cerebral con repercusión pronóstica. Por lo que, el objetivo de volemia en estos pacientes, tanto para la prevención como tratamiento, es la **euvolemia**.

- Hemodilución, su efecto se atribuye al aumento del FSC al reducir la viscosidad (163). El objetivo óptimo de hematocrito para un adecuado balance entre la capacidad de transporte y la viscosidad es del 30%; sin embargo, a pesar de un aumento en el FSC la entrega de oxígeno disminuye, no existiendo estudios concluyentes que apoyen su uso (164), ya que se han documentado efectos adversos (162, 165).
- Incremento de la PA, parece ser el único componente de la terapia “Triple H” con impacto pronóstico. El objetivo inicial depende de la PA basal del paciente, y se define como una PAS 160-180 mmHg, o también como un porcentaje de cambio en torno al 15% (aproximadamente 20 mmHg) respecto a la PA basal, siendo la resolución de los síntomas el objetivo final (166-169). En las guías se recomienda el tratamiento precoz del aneurisma para facilitar el incremento de la PA, como primer paso en el deterioro clínico por vasoespasmo (1).

El paso inicial para lograr la HTA es la expansión del volumen con cristaloides isotónicos (euvolemia), si no hay una rápida respuesta a los fluidos se iniciaran agentes vasoactivos, siendo los vasopresores (noradrenalina, dopamina) los de elección, como alternativa se elegirá los inotropos (dobutamina, milrinona), que pueden tener impacto en la autorregulación al mejorar el gasto cardíaco (GC). La desescalada de la terapia hipertensiva será progresiva, y se iniciará tras mantener la

estabilidad neurológica al menos 24-48 horas, vigilando la recurrencia de isquemia (1, 168, 170).

- **Terapia Intervencionista** mediante angioplastia con balón o infusión intra-arterial de fármacos vasoactivos. Puede ser útil cuando el tratamiento médico fracasa, observándose beneficio en algunos pacientes incluso tras 12-24 h tras el inicio de los síntomas.

La indicación se establece por la presencia de déficit neurológico de nueva aparición no debido a otras causas, sin infarto establecido, déficit resistente a tratamiento hiperdinámico y evidencia angiográfica de vasoespasmos que coincide la localización con la clínica. Las contraindicaciones relativas incluyen déficit neurológico fijo mayor o igual a 24 horas, o un infarto completo sin penumbra, o un gran infarto con riesgo de hemorragia por reperfusión, o si el paciente con vasoespasmos en prueba de imagen se encuentra neurológicamente asintomático (1).

- Angioplastia con balón, se ha mostrado beneficiosa en el vasoespasmos refractario localizado en segmentos proximales de las arterias (171, 172). Su objetivo es dilatar para mejorar el flujo sanguíneo, oxigenación y metabolismo del territorio distal. Las complicaciones relacionadas con la misma ocurren en torno a un 5% (rotura arterial, tromboembolia, disección, hemorragia por reperfusión, resangrado e isquemia cerebral).
- Vasodilatadores intra-arteriales aplicados mediante DSA. La papaverina (potente vasodilatador no específico de músculo liso) es uno de los más usados al mostrar su eficacia en el vasoespasmos, pero su efecto es transitorio (aproximadamente 3 horas), lo que requiere múltiples administraciones (173, 174). Su empleo puede estar limitado a espasmo en troncos principales, por la dificultad de acceso a ramas distales. Las complicaciones más graves del tratamiento con papaverina, con

influencia en el pronóstico, son: HTIC, convulsiones o alteraciones hemodinámicas (173, 175).

En el momento actual, el inicio de la terapia intervencionista en el manejo del vasoespasma es controvertida, aunque las guías la recomiendan para el vasoespasma sintomático refractario al incremento hemodinámico (1), y como tratamiento inicial en pacientes con disfunción cardíaca con alto riesgo de complicaciones tras la inducción de HTA (1, 7, 176).

- **Tratamiento farmacológico** cuyo objetivo es prevenir el vasoespasma y así, mejorar el pronóstico. Entre los principales agentes estudiados se encuentran:

- Antagonistas del calcio, en el 2007 una revisión de la Cochrane comunicó una reducción del riesgo de isquemia secundaria y déficit neurológico atribuible al vasoespasma en pacientes con HSA-A que recibieron tratamiento con nimodipino (122). El beneficio pronóstico se ha demostrado posteriormente en múltiples estudios en pacientes con HSA, hasta el punto que en el momento actual es el único fármaco que las guías recomiendan con un nivel de evidencia A, clase I en la prevención del vasoespasma (1, 7, 122).

El mecanismo por el cual mejora el pronóstico en estos pacientes no está claro, aunque se cree que puede ser por un aumento en la actividad fibrinolítica como mecanismo de protección cerebral más que su efecto en la vasculatura (52). La dosis de 60 mg cada 4 horas por vía oral durante 21 días se acompaña de una reducción del 5% del riesgo absoluto de mal pronóstico y DCI (122). La administración intravenosa se indica cuando la vía oral no es posible o en los casos en los que su absorción por vía enteral no se garantiza. Otros calcioantagonistas como el nicardipino se ha visto que reduce

el vasoespasmo sintomático, pero no se encontró correlación con una mejoría del pronóstico a los 3 meses (177).

- Sulfato de Magnesio, en el momento actual no hay suficiente literatura que apoye su uso, a pesar de que se ha observado que la hipomagnesemia eleva el riesgo de DCI por pérdida de su efecto vasodilatador (178, 179).
- Antagonista del receptor de la endotelina I, ha demostrado alta selectividad para la prevención del espasmo angiográfico a expensas de graves complicaciones, por lo que no se puede recomendar su uso (121, 180, 181).
- Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), su efecto en la función vasomotora cerebral podría deberse por sobrerregulación de la ON sintetasa endotelial, lo que disminuye la inflamación y mejora el vasoespasmo (182). En la mayoría de los estudios no se demuestra eficacia del tratamiento con estatinas en la HSA (183, 184). Sin embargo, Shen y col. (185) demuestran beneficio al reducir DCI y, por tanto, la mortalidad temprana. A pesar de ello, para poder establecer una recomendación se necesitan más estudios.
- Aminoesteroide no glucopéptico que bloquea la peroxidación lipídica (Mesilato de Tirilazad), en un único estudio en pacientes con HSA-A se describe una mejoría en el pronóstico con un mecanismo desconocido (186). En otras poblaciones (TCE e ictus) no se ha podido demostrar este efecto neuroprotector, ya que se ha visto que el incremento del ambiente oxidativo proporciona peroxidación lipídica que puede ser deletérea (187).
- Fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes, como el ácido acetilsalicílico. Su uso se justifica en estos pacientes por la teoría de actuar en la agregación plaquetaria y disminuir la actuación del tromboxano A<sub>2</sub>, especialmente en pacientes con DCI (188, 189). Su beneficio es cuestionable al existir un único



estudio con cilostazol que demostró reducción de los infartos atribuible a las propiedades antiplaquetarias, antiinflamatorias y vasodilatadores (122, 138, 179, 190).

- Terapia con ON, por su mecanismo de acción podrían tener un papel en estos pacientes, pero hasta el momento no existen datos concluyentes que apoyen su uso. Además, su uso está limitado por su vida media corta, estrecho margen terapéutico y potencial toxicidad (191).
- Otros tratamientos prometedores en investigación son: inhibidores de Rho quinasa, inhibidores de peroxidación lipídica, esteroides, eritropoyetina, prostaciclina (inhiben función plaquetaria), nitrito sódico, inducción de hipercapnia, ketamina, inhibidores de apoptosis (inhibidor p53,...), neutralización de radicales libres y vías de la inflamación.

### **1.8.2. Hidrocefalia**

La hidrocefalia puede ocurrir por alteraciones en la reabsorción a nivel de las granulaciones de la aracnoides o por la obstrucción del flujo del LCR en el sistema ventricular. La presentación puede ocurrir en las primeras horas o días, y se inicia con una dilatación de las astas temporales que se identifica fácilmente en ausencia de atrofia cortical mediante la realización de una TAC craneal (Figura 1.9). La tendencia natural en un tercio de los pacientes no tratados es a progresar, con una mejoría espontánea en otro tercio y estable en el resto. Su efecto mantenido en el tiempo produce una reducción de la PPC secundaria a HTIC, e isquemia cerebral precoz (192, 193).

La incidencia de hidrocefalia tiende a correlacionarse con el grado clínico al ingreso y con la extensión del sangrado inicial (a peor presentación clínica mayor incidencia de hidrocefalia), así su incidencia varía en función del subtipo al presentar una gravedad clínica diferenciada. En pacientes con HSA-A su incidencia es mayor, en el subtipo HSA-I varía en las diferentes series (0-15%), y prácticamente inexistente en la HSA-PM.

**Figura 1.9.** Imagen de TAC en la que se observa HSA difusa abierta a ventrículos con incipiente dilatación ventricular.



### Manejo

La decisión de tratar la hidrocefalia se basa en la clínica (deterioro del nivel de consciencia) y tamaño de los ventrículos en la TAC (1). En los casos sintomáticos se coloca un drenaje ventricular externo (DVE) con la idea de prevenir el riesgo de deterioro al controlar la elevación de la PIC, aunque en algunos estudios en pacientes con HSA-A se ha visto que puede asociarse a resangrado si la evacuación del LCR es masiva (1). En los pacientes en coma el DVE no sólo reduce la HTIC al drenar LCR, sino que también sirve de monitorización de la PIC durante la hospitalización, y en un 40-80% de los pacientes tienen algún grado de mejora tras su colocación. La retirada del DVE con éxito llega al 60% en la fase aguda, pero en otros casos la hidrocefalia crónica (ocurre en un 18-26% de los supervivientes) acompañada de síntomas clínicos se tratará con una derivación ventrículo-peritoneal (9, 170).

### 1.8.3. Resangrado

El resangrado indica la presencia de una lesión aneurismática, diagnosticada u oculta. El mayor riesgo de resangrado es en las primeras 6 horas tras la hemorragia, al encontrarse reducida la estabilidad inicial del coágulo por la activación fibrinolítica en el LCR (194). El riesgo se mantiene elevado en las primeras 24 horas hasta en un tercio de los pacientes, y desciende a partir de la segunda semana, estabilizándose en una tasa aproximada al 3% por año (194).

La incidencia es claramente mayor en el caso de la HSA-A (entre el 4% al 15% de los casos) al ser secundario a la presencia de una lesión aneurismática en la mayoría de los casos, mientras que es más baja en la HSA-I y llega a ser prácticamente nula en la HSA-PM (13, 68, 195). La presentación clínica más habitual es un empeoramiento brusco de la cefalea, vómitos, aumento de la PA, desarrollo de nuevo déficit neurológico, o arritmias. Y se considera la complicación aguda más grave en estos pacientes, al presentar con frecuencia un desenlace fatal (hasta un 70% de mortalidad) y en los que sobreviven una importante morbilidad (133).

Los posibles factores asociados al episodio de resangrado son: PAS >160 mmHg (principal factor), sexo femenino, intervalo entre sangrado y atención hospitalaria, presencia de hematoma intracraneal o intraventricular (valor en la escala de Fisher al ingreso de 4), aneurismas de la circulación posterior o >10 mm de tamaño, y un mal estado neurológico al ingreso (grado 4-5 en la escala de H-H) (133, 194).

### Manejo

La solución definitiva en pacientes con HSA-A para reducir el riesgo de resangrado es el **tratamiento precoz de la lesión** (primeras 12-24 h) mediante embolización o cirugía (138). El manejo en pacientes con HSA, independientemente del subtipo, se centra en:

- **Control estricto de la PA** antes del tratamiento de la lesión, evitando la hipotensión. Es la medida más importante para su

prevención, para ello se usan fármacos antihipertensivos de vida media corta, relación dosis-respuesta segura y eficacia reconocida como los b-bloqueantes (esmolol) y vasodilatadores (nicardipino) (126). Asimismo, se deben evitar situaciones que produzcan cambios repentinos en la presión transmural a nivel de la pared aneurismática.

- **Tratamiento antifibrinolítico** (ácido tranexámico y épsilon amino-caproico). En el pasado se utilizaban cuando el tratamiento de la lesión aneurismática se retrasaba. En el momento actual con la cirugía precoz y las nuevas técnicas endovasculares, su uso ha descendido drásticamente (1). Recientemente en estudios en los que se administró ácido tranexámico en las primeras 24 horas, y se continuó hasta que se trató la lesión aneurismática (siempre menos de 72 horas) demostraron una reducción en el resangrado de hasta un 80% antes del tratamiento definitivo sin incrementar la DCI, pero dichos estudios no presentan una potencia suficiente como para recomendar su uso (7, 196, 197). Además, su utilidad en la prevención de la lisis del coágulo es controvertida, aunque reduce el riesgo de sangrado, dicho beneficio se compensa con un incremento en la incidencia del vasoespasmo, hidrocefalia y tromboembolismo pulmonar (TEP) o TVP por sus propiedades procoagulantes. En las últimas guías se acepta el uso de los antifibrinolíticos sólo en circunstancias donde el tratamiento de la lesión aneurismática debe retrasarse (>72 h), siempre que no exista contraindicación (1, 7).

#### **1.8.4. Desarrollo de coma**

El desarrollo de coma durante el ingreso suele ser reflejo de complicaciones neurológicas, e incluso sistémicas como consecuencia de la respuesta inflamatoria que se produce por la descarga masiva de catecolaminas. En general, el efecto expansivo de la sangre en el espacio subaracnoideo ocasiona un efecto masa, que compromete la PPC por aumento brusco de la PIC o secundaria a arritmias cardíacas, siendo el principal factor de riesgo el volumen de sangrado (2). El momento en que se

produce varía en función del tipo de complicación que representa. En algunos pacientes la presencia de coma durante el ingreso puede ser un indicador de estatus epiléptico no convulsivo (en hasta un 19%), por lo que se recomienda monitorización continua con EEG (198).

En la aproximación terapéutica es fundamental realizar un diagnóstico de la causa, para lo que es útil la monitorización multimodal. El tratamiento debe dirigirse para el control de la HTIC siguiendo los escalones terapéuticos recomendados por las guías internacionales para el TCE (199). Al ser reflejo de una complicación subyacente su desarrollo durante el ingreso tiene un claro impacto pronóstico, y por lo tanto de forma indirecta traduce un alto riesgo de discapacidad grave o muerte (170).

#### **1.8.5. Convulsiones**

En el momento del sangrado la rápida expansión de la sangre compromete la PPC aumentando de forma brusca la PIC, siendo comunes los movimientos similares a las convulsiones, difíciles de diferenciar si son posturas anormales o convulsiones. Los factores de riesgo para el desarrollo de convulsiones en la HSA son: tratamiento quirúrgico del aneurisma, existencia de un coágulo grueso subaracnoideo, presencia de aneurisma en la ACM y hematoma intraparenquimatoso o infarto cerebral (9, 138). Su presencia indica mal pronóstico, observándose en los pacientes con algún episodio convulsivo una discapacidad moderada-severa a los 12 meses (127).

La incidencia es menor del 20%, ocurriendo la mayoría antes de la presentación clínica y son infrecuentes tras el sangrado inicial (en torno al 2% en los primeros 10-15 días y un 7% las tardías). En pacientes con HSA-A puede ocasionar re-ruptura mientras la lesión responsable no esté tratada, y en general provocar incremento de la PIC precipitando el desarrollo de coma (138, 198), por eso fue una práctica común la administración profiláctica de anticonvulsivantes. En el momento actual, las guías de la HSA sugieren considerar el tratamiento anticomicial en el período inmediato tras el sangrado (3 a 7 días) antes del cierre definitivo del aneurisma cuando se realiza cierre quirúrgico si no han tenido convulsiones, a diferencia del tratamiento endovascular donde no se aconseja ningún tipo de profilaxis (1,

7). Estudios recientes sugieren que su uso rutinario de forma prolongada (particularmente fenitoína) se asocia a mal pronóstico neurológico por deterioro en la función cognitiva (132), por lo que pueden considerarse otros anticonvulsivantes, como el levetiracetam (mayor tolerabilidad y ausencia de asociación a peor pronóstico neurológico) (200). No se recomienda el uso a largo plazo, pero puede considerarse si presenta factores de riesgo.

### **1.8.6. Alteraciones Sistémicas**

En los pacientes con HSA el efecto expansivo de la sangre en el espacio subaracnoideo tiene repercusión a nivel sistémico. Se produce una liberación masiva de catecolaminas (2) que activan vías proinflamatorias haciendo que se desarrolle una respuesta inflamatoria sistémica, lo que provoca daño celular en los distintos órganos. Este daño evoluciona a disfunción orgánica por hipoperfusión a nivel principalmente cardiovascular, pulmonar y renal, y como consecuencia una disregulación hidroelectrolítica (7).

#### *1.8.6.1. Cardiovasculares*

Las manifestaciones sistémicas más frecuentes en las primeras 48 horas tras la HSA son las cardíacas (17-40%), ocurriendo especialmente en el momento del sangrado cambios en el ECG (30-40%) como: taquicardia sinusal, ondas T picudas (“ondas T cerebrales”), alteraciones del segmento ST sugestivas de isquemia, prolongación del intervalo QT y ondas U prominentes. Estos cambios se relacionan con un aumento de los niveles circulantes de catecolaminas e indican un mecanismo patogénico diferente a la isquemia, ya que la afectación miocárdica es a través de la estimulación simpática con disfunción parasimpática, lo que resulta en una inflamación de los miocitos cardíacos que acaba en necrosis subendocárdica (201-204). La elevación de las enzimas cardíacas puede ser moderada (35%), y las alteraciones del ritmo (arritmias supraventriculares o ventriculares) ocurren entre un 30% a un 40% de los casos, especialmente el día del sangrado, siendo la mayoría benignas pero que en un 5% de los pacientes supone riesgo vital (128). La disfunción cardíaca global o sólo apical (síndrome de Tako-Tsubo) por descarga catecolaminérgica sin vasoespasmo coronario (15-

25%) con compromiso de la contractilidad del miocardio, manifestándose con descenso en el GC, hipotensión, y edema pulmonar es infrecuente (128). Éste es un fenómeno transitorio que indica extrema gravedad, siendo útil el ecocardiograma para diferenciarlo de la isquemia cardíaca (205).

La mayoría de las manifestaciones cardiovasculares son reversibles sin tratamiento específico y reflejan la gravedad de la lesión neurológica al ingreso de la HSA. El grado de elevación de la troponina se asocia con un incremento del riesgo de complicaciones cardiovasculares y vasoespasmo inductor de DCI en pacientes con HSA-A (206). Cuando se produce disfunción cardíaca con frecuencia se complica con edema pulmonar atribuible a causas neurogénicas. El manejo es con ventilación mecánica (VM), similar al provocado por otras causas, evitando la hipercapnia que causa un efecto negativo en la PIC. Asimismo, se debe evitar la administración de nitroglicerina y nitroprusiato por su efecto vasodilatador que eleva la PIC, y como consecuencia se reduce la PPC y la oxigenación. En estos pacientes no es infrecuente la necesidad de soporte inotrópico e incluso el balón intraaórtico de contrapulsación (BIACP) (205). En el 12% de los pacientes se produce muerte en las primeras horas en relación con las complicaciones cardíacas.

Dentro de las alteraciones hemodinámica más frecuentes se encuentra el aumento de la PA que se asocia con un mayor riesgo de resangrado y vasoespasmo, con repercusión en la mortalidad. Los factores que pueden elevarla incluyen un predominio simpático, agitación, y dolor. Tras la reparación del aneurisma el riesgo de resangrado prácticamente se elimina, y las elevaciones espontáneas de la PA que se producen en la mayoría de los casos son para compensar el vasoespasmo.

#### 1.8.6.2. *Neuroendocrinas*

Las alteraciones electrolíticas se producen en un 33-50% de los pacientes con HSA, incluyendo hiponatremia (10-30%), hipokalemia (16%), hipernatremia (6%), e hiperkalemia (2%), y tienen consecuencias pronósticas (207-210).

La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente en pacientes con HSA, y a diferencia de la hipernatremia se considera un factor independiente de mortalidad y efectos adversos (209, 211). Los mecanismos fisiopatológicos implicados son el síndrome pierde sal cerebral o una secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH). Sin embargo, su etiología probablemente sea multifactorial al producirse un aumento de los niveles de renina, angiotensina II, péptido natriurético, vasopresina, hipoaldosteronismo y un aumento en el tono parasimpático (208, 212). El tratamiento de ambas entidades es opuesto, por lo que es importante diferenciarlas. En el primero se necesita la administración de fluidos para prevenir la hipovolemia, e ingesta de sodio con soluciones hipertónicas (salino al 1.25%-2%), mientras que en el SIADH es necesario la restricción hídrica y corrección de sodio. En pacientes con síndrome pierde sal se pensó que la fludrocortisona podría favorecer su recuperación, pero recientemente se observó que podría resultar dañina (213).

En los pacientes con HSA también puede existir hipernatremia aunque menos frecuentemente, lo más habitual es de causa iatrogénica por infusión de suero hipertónico o manitol (208). Raramente se produce por diabetes insípida (DI), siendo más probable secundaria a isquemia hipotalámica cuya causa puede ser disminución de la PPC, aumento de la PIC y vasoespasmo en la circulación anterior del polígono de Willis.

### *1.8.6.3. Otras complicaciones médicas*

En los pacientes con HSA se describen otras complicaciones médicas, con un impacto en el pronóstico. Entre las más frecuentes se encuentra la TVP con una incidencia entre el 2-20% dependiendo del método de despistaje utilizado. El riesgo de TVP es más elevado en pacientes en peor situación neurológica, y sus consecuencias son fatales, por lo que se debe administrar profilaxis en todos los pacientes mediante dispositivos de compresión secuencial, y el uso de heparina de bajo peso molecular profiláctica puede empezarse a las 24 horas tras el to de cierre aneurismático.



La fiebre ocurre en el 70% de los pacientes durante la hospitalización, se asocia con peor pronóstico funcional, y es habitual que ocurra en pacientes con un grado elevado en la escala de Fisher (214). Inicialmente su aparición debe ser investigada con el fin de descartar infección, aunque se relaciona más con la presencia de SIRS que con causa infecciosa. Debe de tratarse mediante fármacos, hielo, mantas térmicas o dispositivos externos de enfriamiento cuando incrementa la demanda metabólica o exista sospecha de DCI, aunque no está claro que su control mejore el pronóstico (7).

Otras complicaciones menos frecuentes, aunque no por ello menos graves, son la disfunción hepática (severa en un 4% de los pacientes) (128), la trombocitopenia que se relaciona con episodios sépticos, la disfunción renal (7%), la anemia, la hiperglucemia y la neumonía.

## **1.9. PRONÓSTICO**

El pronóstico en pacientes con HSA depende de la morbilidad en aquellos que sobreviven, y de la probabilidad de fallecer. En la literatura existen numerosos estudios que describen variables que influyen en el pronóstico, algunas presentes en el momento del ingreso que no son modificables, y otros factores que se desarrollan tras el ingreso sobre los que se puede actuar. En general, los estudios pronósticos presentan falta de uniformidad a la hora de clasificar a los pacientes o tienen discrepancias intra/interobservador (96).

### **1.9.1. Valoración de la situación funcional**

La valoración del estado funcional de los pacientes con HSA va a depender de los déficits cognitivos y la morbilidad que en muchos casos son permanentes, y repercuten en la adaptación social y la capacidad de regresar a su actividad diaria o profesional (215). Las secuelas que influyen en la calidad de vida de forma negativa son las alteraciones en la memoria, el estado de ánimo (fatiga, irritabilidad, labilidad emocional, cambios de personalidad), el daño neurocognitivo (ansiedad, depresión, alteraciones del sueño, déficit de atención) y la disfunción psicosocial, aunque el impacto

real está por definir (2, 14, 34, 35, 216-218). En el primer año es frecuente la presencia de déficits cognitivos y disfunción psicosocial, incluso en pacientes que presentan una buena recuperación en términos de independencia posterior (2, 219). En general, los pacientes presentan mejoría entre los 4 y 18 meses tras la hemorragia, aunque los pacientes describen secuelas con una calidad de vida reducida hasta los 2 años. En función del subtipo, la mayoría de los estudios se han centrado en la HSA-A, describiendo un mayor impacto en las actividades de la vida diaria al presentar mayor porcentaje de alteraciones en la memoria (hasta un 60%), función ejecutiva (hasta un 70%) y del lenguaje (aproximadamente 75%) (216, 220).

La predicción de la evolución, y por tanto la estimación de la recuperación funcional, es importante para desarrollar estrategias de rehabilitación. Rankin y cols. (221) en el año 1957 desarrollan una escala de 7 grados (Escala Rankin) que evalúa el estado mental y la adaptación física en pacientes con déficits neurológicos secundarios a ACV. Estos grados miden la independencia del sujeto, más que la capacidad de realizar determinadas tareas (Tabla 1.7). Posteriormente, Jennet y cols. (222) ante la necesidad de un indicador del “estado de salud” en pacientes con TCE desarrollan la Glasgow Outcome Scale (GOS), que se centra en áreas de la vida cotidiana, sin recoger información sobre dificultades “específicas”. Esta escala destaca por su sencillez en la aplicación, por lo que se ha generalizado su uso para evaluar de forma general lesiones cerebrales que se originan de forma espontánea o traumática. Una de las principales críticas es que hace más énfasis en aspectos físicos que en los cambios mentales (Tabla 1.8). Una escala intermedia entre las anteriores es el Índice de Barthel, que valora de forma cuantitativa el nivel de independencia en las actividades de la vida cotidiana mediante la ejecución de diez tareas específicas, los resultados se puntúan con un máximo de 100 puntos (Tabla 1.9) (223). En pacientes con HSA no existe ninguna escala específica, por lo que se han utilizado estas escalas validadas en otras patologías neurológica, y se ha visto una adecuada correlación clínica en pacientes con HSA.

**Tabla 1.7.** Escala de Rankin.

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 su subsistencia independiente, aunque sin necesidad de atención continua.
5	Incapacidad severa: totalmente dependiente. Asistentas constante día y noche.
6	Muerte.

**Tabla 1.8.** Escala pronóstica de Glasgow.

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 1.9.** Índice de Barthel.

PARÁMETRO	SITUACIÓN DEL PACIENTE	PUNTOS
Comer	- Totalmente independiente	10
	- Necesita ayuda para cortar carne, el pan, etc.	5
	- Dependiente	0
Lavarse	- Independiente: entra y sale solo del baño	5
	- Dependiente	0
Vestirse	- Independiente: capaz de ponerse y de quitarse la ropa, abotonarse, atarse los zapatos	10
	- Necesita ayuda	5
	- Dependiente	0
Arreglarse	- Independiente para lavarse la cara, las manos, peinarse, afeitarse, maquillarse, etc.	5
	- Dependiente	0
Deposiciones (Valórese la semana previa)	- Continencia normal	10
	- Ocasionalmente algún episodio de incontinencia, o necesita ayuda para administrarse supositorios o lavativas	5
	- Incontinencia	0
Micción (Valórese la semana previa)	- Continencia normal, o es capaz de cuidarse de la sonda si tiene una puesta	10
	- Un episodio diario como máximo de incontinencia, o necesita ayuda para cuidar de la sonda	5
	- Incontinencia	0

Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0
Total		

### 1.9.2. Valoración del pronóstico

En la literatura se han utilizado diferentes escalas clínicas con intención pronóstica, que no fueron desarrolladas inicialmente para dicha función. Entre las de uso más habitual en estos pacientes se encuentran: GCS, H-H, y WFNS. Estas escalas destacan por su sencillez, lo que ha llevado a que se generalice uso en pacientes con HSA, demostrando una adecuada correlación con el pronóstico global a pesar de que únicamente consideran el aspecto neurológico. Actualmente, en numerosos estudios se describen otros factores que deben tenerse en consideración por su impacto en el pronóstico, y que deberían valorarse a la hora de establecer un pronóstico definitivo en estos pacientes.

Las variables que en la literatura se describen con impacto en la mortalidad tras la HSA son: las relacionadas con el paciente (comorbilidades, sexo, edad (relación inversa)), la gravedad en la presentación clínica (nivel de consciencia, grado en la escala de la WFNS), la cantidad de sangre en la TAC inicial (relación inversa) (119, 132), el tiempo transcurrido hasta el tratamiento, las características de la lesión aneurismática en la HSA-A (tamaño, localización y morfología), las complicaciones neurológicas (resangrado y/o DCI son fuertes predictores pronósticos) y sistémicas (anemia, HTA, fiebre, hiperglucemia, alteraciones electrolíticas y presencia de HTIC) (1, 25, 68, 139, 224-227), institucionales (volumen pacientes tratados, tratamiento endovascular/quirúrgico) y el subtipo de HSA (110, 111, 140, 226, 227).

Ildan y cols. (116) y Nayak y cols. (228) describen diferencias pronósticas en función del patrón de sangrado en la TAC (HSA-A, HSA-I y HSA-PM), siendo los principales determinantes el grado clínico inicial como predictor de complicaciones isquémicas, seguido por la cantidad y localización del sangrado en la TAC craneal. Los pacientes con HSA-A son los que presentan peor pronóstico, con mayor mortalidad y grado de discapacidad, siendo el principal factor pronóstico el tamaño del aneurisma (>10 mm) (74, 139, 207), junto con la edad, comorbilidades previas (HTA), grosor del coágulo (escala de Fisher), complicaciones (vasoespasmos, resangrado, coma durante el ingreso, infarto cerebral), y localización del aneurisma (arteria basilar) (139, 229, 230). En los pacientes con HSA-I el pronóstico varía en función del estudio, siendo en general más favorable que en la HSA-A y claramente peor que la HSA-PM, siendo los factores pronósticos HTA, tratamiento antiagregante/anticoagulante, déficits neurológicos focales, puntuación  $\geq 3$  en la escala H-H, cantidad de sangre en la TAC inicial (escala Fisher  $\geq 3$ ), y desarrollo de complicaciones (hidrocefalia precoz) (17, 19, 115, 216, 231-234). Los pacientes con HSA-PM son los que presentan un pronóstico claramente benigno, con un porcentaje de complicaciones y mortalidad prácticamente inexistente (116, 228).

En la literatura se han intentado desarrollar escalas pronósticas específicas para pacientes con HSA tras analizar los factores pronósticos, algunas de ellas no generalizable por ser compleja o tener en cuenta variables de escaso valor a la hora de predecir mortalidad o supervivencia (127, 235, 236). Modelos basados en el análisis de las variables pronósticas en las primeras 24-48 horas y que tengan en cuenta variables fisiológicas, son claramente necesarios para mejorar la predicción en pacientes con HSA. La primera escala descrita en la literatura para predecir la mortalidad en el hospital es la escala HAIR (237), y más recientemente la escala FRESH como predictora del pronóstico y situación funcional al año (238). Ambas escalas presentan una adecuada capacidad predictiva con variables recogidas al ingreso, variables clínicas de forma global, cantidad de sangre en la TAC, y se pueden aplicar de forma global antes de realizar el diagnóstico en función del subtipo de HSA.

### **1.10. SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA**

El seguimiento depende del subtipo de HSA. En pacientes con HSA-A tiene mayor relevancia el seguimiento a largo plazo tras el tratamiento de la lesión aneurismática para valorar el desarrollo de nuevas lesiones o la recurrencia/re canalización aneurismática (137, 138, 145). A diferencia de los pacientes con HSA-I donde la reevaluación tras el diagnóstico inicial es fundamental para confirmar su carácter idiopático. En el caso de los pacientes con HSA-PM, la literatura concluye de forma unánime que no se requiere dado su carácter benigno (38).

En pacientes con HSA-A para intentar responder esta pregunta se elaboró el ISAT, que comparó el tratamiento quirúrgico frente al endovascular con un seguimiento durante 9 años (138, 143), concluyendo que los pacientes con tratamiento endovascular requieren seguimiento a largo plazo por presentar un porcentaje más elevado de resangrado (2,5%) y recurrencias, con un tiempo medio para el retratamiento de 20,7 meses. En cuanto a la modalidad, la RMC parece una buena opción en pacientes con tratamiento endovascular al no ser invasiva y requerir menos contraste. Tras la cirugía la recurrencia aneurismática es menos frecuente, pero el seguimiento también es necesario, pudiendo ser el angioTAC una buena opción. En ambos casos la DSA puede ser necesaria cuando los artefactos no permitan una adecuada interpretación de la imagen. Lo que no está claro es el intervalo de tiempo entre imágenes ni cual debe ser la duración del seguimiento (239). Las técnicas no invasivas como angioTAC y angioRMC (fundamentalmente con gadolinio) permiten obtener un buen seguimiento a largo plazo con riesgo muy bajo, aunque menor fiabilidad de la imagen que la DSA por los artefactos de los coils (Figura 1.10) (240).

**Figura 1.10.** Imagen de angioRMC realizada en el seguimiento al año: se observa cierre completo del aneurisma en la ACM derecha, sin remanente aneurismático.



En el caso de la HSA-I en la literatura se propone descartar la causa del sangrado repitiendo la prueba de imagen a las 2 o 3 semanas tras la presentación. Para ello puede ser suficiente realizar angioTAC, aunque la DSA es la prueba de elección que permite descartar aneurismas de pequeño tamaño (<3 mm) o casos dudosos con una fuerte sospecha clínica (85-87)

En la evolución, la situación funcional de los pacientes es muy variable y la mayoría de los estudios describen que se relaciona con la edad de los pacientes y rehabilitación que reciben (33, 138, 139, 155, 218). Wilson y cols. (241) en un estudio en HSA-A concluyen que los pacientes que se van de alta del hospital mejoran funcionalmente con el paso del tiempo por efecto de la rehabilitación prolongada, y los pacientes <65 años son los que tuvieron mayor capacidad de recuperación en los primeros meses post-ictus. Por ello, la rehabilitación en estos pacientes es fundamental contribuyendo de forma significativa a la mejoría funcional, y por lo tanto a la reincorporación en las actividades de la vida diaria.

En el Complejo Hospitalario de A Coruña (CHUAC) se realiza un seguimiento clínico y radiológico durante 10 años mediante angioRMC (6



meses, 2, 4, 7 y 9 años) y DSA (1, 5 y 10 años). Además, se individualiza en función de los factores de riesgo, edad y clínica del paciente, así como según la evolución de las características de la lesión aneurismática (remanente aneurismático, displasia vascular, tamaño, presencia de múltiples lesiones aneurismáticas...). En el caso del seguimiento en pacientes con HSA-I, una vez descartada patología vascular tras repetir la imagen antes del alta, 6 meses y al año, se individualizó según criterio clínico.

En nuestros pacientes la rehabilitación se inició durante el ingreso, incluso en aquellos con situación neurológica más comprometida (GCS>10), y se continuó hasta los 2 años en función de la evolución funcional. El seguimiento se realizó cada 6-8 semanas, y en los pacientes que no presentaron mejoría funcional entre dos consultas se consideró que se encontraban en situación de secuelas, y se finalizaba.

### **1.11 ESTADO ACTUAL E IMPACTO**

En el momento actual, la HSA representa un pequeño porcentaje de los de la patología vascular cerebral, con una incidencia media a nivel mundial que ha permanecido estable en las tres últimas décadas, siendo la tasa de incidencia en nuestro medio de 5 a 6 casos por 100.000 habitantes/año (1-6, 20, 30). Un problema no resuelto, es que en un porcentaje no despreciable los pacientes no reconocen la naturaleza de los síntomas o el diagnóstico es erróneo, falleciendo antes de llegar al hospital o en las primeras 24 horas, lo que repercute en la incidencia y pronóstico, incluso en pacientes con un buen grado neurológico al ingreso (H-H: 1-2), siendo prioritario mejorar la estrategia diagnóstica (2, 15, 22, 33, 37).

A pesar de no ser una patología frecuente, el impacto socio-sanitario es significativo al afectar principalmente a menores de 55 años, sanos y con vida laboral activa, objetivándose una mortalidad estimada del 40-50% con un riesgo de discapacidad permanente cercano al 50% en los que sobreviven (1-6, 15, 22, 33). Además, contribuye a incrementar el impacto socio-económico un ingreso hospitalario y rehabilitación prolongados, las técnicas de tratamiento altamente específicas, y la necesidad de seguimiento a largo plazo (241).



Por ello, son fundamentales actuaciones que repercutan en la incidencia y el pronóstico. Entre las más relevantes se encuentran:

- Diagnóstico precoz, permite el traslado inmediato al hospital de referencia que maneje un volumen suficiente de pacientes (>35 casos/año) (110).
- Ingreso en unidades de neurocríticos con un abordaje interdisciplinar (especialistas en neurorradiología, neurocirugía, neurología e intensivistas) (1, 7, 9, 111-113).
- Clasificar a los pacientes en función del patrón de sangrado según las pruebas de imagen (10, 11, 114-117).
- Avances en las técnicas de tratamiento endovascular y microquirúrgico para el abordaje del aneurisma (1, 7, 59, 118).

Estas medidas tienen impacto en el pronóstico a corto plazo, al reducir la mortalidad en hasta un 25-30% a los 30 días de evolución en países con alta renta «per cápita» (218, 242). Además, repercuten en el pronóstico a largo plazo al describirse una disminución de la calidad de vida en aproximadamente el 20% de los pacientes que sobreviven, valorada mediante: dependencia funcional, déficits cognitivos y emocionales, y cambios en la personalidad (243).

Por ello, la manera más efectiva de prevenir la muerte por HSA y disminuir la morbilidad sería detectar variables modificables sobre las que actuar. Asimismo, sería recomendable desarrollar modelos predictivos con la información disponible al ingreso que permitan estratificar el pronóstico de los pacientes tanto a corto como largo plazo y así, establecer medidas diagnóstico-terapéuticas adecuadas a su gravedad (96, 115, 230, 237, 238).



## **2.JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO**

---



El pronóstico de los pacientes con HSA viene determinado por múltiples factores que influyen en la morbilidad de aquellos que sobreviven y en la probabilidad de fallecer. Entre las variables íntimamente asociadas al pronóstico se encuentran: edad, clínica de debut, demora en llegar al hospital, patrón y volumen de sangrado, manejo, complicaciones desarrolladas (resangrado, vasoespasmos, hidrocefalia, coma, convulsiones), realizar rehabilitación y seguimiento posterior. Mientras que existen variables que no plantean problemas a la hora de definir las, como la edad o la presencia de comorbilidades, otros factores no están bien definidos, como puede ser una adecuada valoración de la gravedad al ingreso. Además, se ha observado que en el pronóstico de los pacientes con HSA influyen factores clínicos no neurológicos, como son las variables fisiopatológicas.

En este contexto, las escalas clínicas más utilizadas actualmente para evaluar la gravedad tras la HSA son: H-H, WFNS y GCS. Todas ellas son de fácil aplicación y con un reconocimiento universal, a pesar de que evalúan únicamente el aspecto neurológico. La escala de Fisher, basada en técnicas de imagen, complementa las anteriores al valorar el volumen de sangrado en la TAC, lo que permite afinar el pronóstico. Sin embargo, estas escalas no están diseñadas para inferir el pronóstico en términos de supervivencia y mortalidad y, aunque existen escalas de vida (GOS y Escala Rankin) (221, 222) a las que se ha recurrido como marcador pronóstico, éstas presentan una gran variabilidad. Por ello, en la literatura se han intentado desarrollar ecuaciones predictivas específicas para pacientes con HSA que tengan en cuenta variables clínicas globales y de imagen. Entre los modelos más recientes se encuentra la escala HAIR para predecir mortalidad intrahospitalaria (237) y la escala FRESH de pronóstico funcional al año (238). La principal limitación de la escala HAIR es la tendencia a sobreestimar la mortalidad pronosticada, tal y como se ha constatado en diferentes estudios (237, 244). Además, su validez externa se encuentra comprometida por ser la retirada prematura de las medidas de soporte vital la principal causa de muerte en los pacientes del estudio (237). Con respecto a la escala FRESH, el amplio período de reclutamiento de los pacientes (1996-2014) resulta en variaciones relevantes en el protocolo de tratamiento

a lo largo de los años (238). Asimismo, el principal abordaje de la lesión en el subgrupo de pacientes con HSA-A fue el clipaje quirúrgico, lo que difiere de la recomendación realizada en las guías vigentes (1, 7, 75) e interfiere con la validez externa.

La HSA es una patología de gran relevancia por su gravedad con potenciales repercusiones negativas. Los modelos predictivos usados hasta el momento en estos pacientes son heterogéneos y la mejor escala pronóstica está todavía por definir. Sin obviar la pertinencia de actualizar y validar externamente los modelos ya existentes, el desarrollo de nuevos modelos predictivos, como se propone en este trabajo, puede tener un valor añadido, al permitir explorar el impacto de escalas de evaluación del paciente crítico no incluidas en otros estudios, como la escala SOFA, cuyo poder predictivo ha quedado patente en otras patologías. En este sentido, conocer la gravedad en el momento inicial permitiría optimizar los cuidados y seguimiento, con el consiguiente beneficio clínico. Por todo ello, el objetivo de este estudio es analizar el rendimiento que tendrían las escalas de uso habitual y los modelos recientes para predecir el pronóstico, así como desarrollar una ecuación predictiva que permita al ingreso, con aquellos factores de mayor impacto pronóstico e independientemente del subtipo de HSA, clasificar a los pacientes en función de la gravedad con el fin de mejorar la morbilidad y la supervivencia.

### **3.OBJETIVOS E HIPÓTESIS**

---





### **3.1 OBJETIVOS**

La intención del presente trabajo es caracterizar la HSA tomando como muestra una cohorte histórica de pacientes adultos que han ingresado en el CHUAC.

El diseño del estudio se ha orientado a responder los siguientes

#### **OBJETIVOS GENERALES:**

- Determinar el pronóstico, en términos de complicaciones, secuelas neurológicas, mortalidad intrahospitalaria y supervivencia, de los pacientes ingresados por HSA, así como los factores asociados a dicho pronóstico.
- Desarrollar modelos predictivos para pacientes con HSA que permitan pronosticar al ingreso, la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria y la supervivencia a largo plazo.

A fin de medir el impacto hemos planteado los siguientes **OBJETIVOS**

#### **ESPECÍFICOS:**

- Describir el perfil clínico y la evolución de los pacientes ingresados por una HSA en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) del CHUAC durante el período 2003-2013, así como su manejo diagnóstico y terapéutico.
- Determinar el pronóstico de estos pacientes, en términos de complicaciones, secuelas neurológicas, mortalidad intrahospitalaria y supervivencia, y los factores asociados a dicho pronóstico, tanto de forma global como en función del subtipo.
- Comparar las características de los pacientes con HSA en función del patrón de sangrado (HSA-A, HSA-I o HSA-PM) y sus diferencias en el pronóstico intrahospitalario y a largo plazo.
- Describir la disfunción de órganos en pacientes que ingresan por HSA, y su impacto en la incidencia de complicaciones, la mortalidad intrahospitalaria y la supervivencia de estos pacientes.

- Evaluar la capacidad predictiva de las diferentes escalas pronósticas disponibles al ingreso para la predicción de mortalidad intrahospitalaria y la supervivencia.
- Desarrollar nuevos modelos pronósticos para pacientes con HSA que mejoren la predicción de la mortalidad intrahospitalaria y la supervivencia a largo plazo, en base a las características de los pacientes que puedan ser evaluadas de modo inmediato al ingreso hospitalario.

### **3.2 HIPÓTESIS**

A continuación, se describen las hipótesis de investigación (hipótesis alternativas) planteadas con respecto a los objetivos propuestos.

#### **Con respecto a los objetivos generales:**

- Los pacientes ingresados por una HSA presentan una elevada incidencia de complicaciones y secuelas neurológicas, con un porcentaje significativo de mortalidad intrahospitalaria y bajas tasas de supervivencia. Existen factores demográficos y clínicos relacionados con dicho pronóstico.
- Es posible desarrollar modelos predictivos que permitan pronosticar al ingreso, en pacientes con HSA, la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria y la supervivencia a largo plazo.

#### **Con respecto a los objetivos específicos:**

- El perfil clínico y la evolución de los pacientes ingresados por una HSA en la UCI del CHUAC durante el período 2003-2013 se corresponde con el descrito en la literatura. El manejo diagnóstico y terapéutico se adecúa a las guías clínicas publicadas para la atención de estos pacientes.
- Los pacientes ingresados por una HSA presentan una elevada incidencia de complicaciones y secuelas neurológicas, con un porcentaje significativo de mortalidad intrahospitalaria y bajas tasas de supervivencia. Existen factores demográficos y clínicos relacionados con dicho pronóstico.
- En función del patrón de sangrado (HSA-A, HSA-I o HSA-PM) los pacientes presentan características diferenciadoras que permiten compararlos, de tal forma que existen diferencias en el pronóstico intrahospitalario y a largo plazo.
- La magnitud de la disfunción de órganos tras la HSA se asocia con la incidencia de complicaciones, mortalidad intrahospitalaria y supervivencia.

- Las diferentes escalas pronósticas disponibles al ingreso en pacientes con HSA no presentan una adecuada capacidad predictiva para valorar la mortalidad intrahospitalaria y supervivencia en estos pacientes.
- Es posible desarrollar nuevos modelos pronósticos para pacientes con HSA que permitan mejorar la predicción de la mortalidad intrahospitalaria y la supervivencia a largo plazo con respecto a los ya existentes, en base a la evaluación de las características de los pacientes de modo inmediato al ingreso hospitalario.

## **4.MATERIAL Y MÉTODOS**

---



#### **4.1 ÁMBITO DE ESTUDIO**

El estudio se ha llevado a cabo en la UCI del CHUAC.

El Servicio de Cuidados Intensivos del CHUAC es una unidad polivalente médico-quirúrgica con 32 camas, que atiende al año aproximadamente 990 pacientes críticos. Los ingresos proceden de urgencias, pacientes del propio hospital y de hospitales de primer y segundo nivel de los que es referencia. La UCI del CHUAC fue centro de referencia para otras áreas sanitarias (Vigo y Asturias) hasta el año 2009-2010 a partir de la puesta en funcionamiento del Servicio de Neurorradiología, por lo que derivaban aquellos casos con abordaje endovascular complejo. La UCI es el servicio encargado de monitorizar y dar soporte a pacientes con HSA.

#### **4.2 PERÍODO DE ESTUDIO**

El período de inclusión abarcó desde el 1 de enero de 2003 hasta el 31 de diciembre del 2013.

Para describir la evolución en las características de los pacientes se realizó una estratificación de la muestra en períodos de 3 años, con un último intervalo de 2 años, por realizarse la recogida de datos durante un intervalo tiempo de impar.

#### **4.3 TIPO DE ESTUDIO**

Observacional de seguimiento retrospectivo.

#### **4.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

- **Criterios de Inclusión**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes (n=536) de 15 años de edad o más que durante el período de inclusión ingresaron en la UCI del CHUAC con el diagnóstico de HSA según criterios de la *American Heart Association* (AHA) (1).

- **Criterios de Exclusión**

- Pacientes con sospecha de HSA no confirmada mediante prueba de imagen (TAC/RM) o PL.
- Hemorragia subaracnoidea postraumática.
- Presencia de aneurisma sin sangrado subaracnoideo.
- Pacientes menores de 15 años.

### **4.5 JUSTIFICACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL**

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes con el diagnóstico de HSA que cumpliesen todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión (n=536). El tamaño muestral de n=536 pacientes permiten estimar los eventos de interés (incidencia de complicaciones, porcentaje de pacientes con secuelas neurológicas, mortalidad) con una seguridad del 95% y una precisión de  $\pm 6\%$ .

Dicho tamaño muestral permite además detectar como significativas aquellas variables asociadas a la presencia de complicaciones, mortalidad o a la presencia de secuelas neurológicas, con un riesgo relativo (RR) asociado mayor de 2 (40% *vs.* 20%), con una seguridad del 95% y una precisión relativa de  $\pm 25\%$ .

### **4.6 FUENTES DE INFORMACIÓN**

La obtención de la información se realizó mediante al acceso a las historias clínicas.

Los datos de supervivencia y/o mortalidad de los pacientes tras el alta del hospital se obtuvieron del Registro de Mortalidad de Galicia (última actualización diciembre 2015).



#### **4.7 SEGUIMIENTO**

El seguimiento de los pacientes se extendió hasta diciembre de 2015, fecha que corresponde a la última actualización disponible del Registro de Mortalidad de Galicia en el momento en que se solicitaron los datos.

#### **4.8 PROTOCOLO DE MANEJO CLÍNICO EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS**

Los pacientes que ingresan en el CHUAC con HSA son atendidos en la UCI realizándose un manejo interdisciplinar en el que participan intensivistas de presencia física las 24 horas, neurorradiólogos que valoran la TAC craneal y programan de forma precoz (<24 horas) las pruebas diagnósticas pertinentes (angioTAC/ angioRMC y/o DSA) para el diagnóstico y tratamiento del aneurisma (embolización) en el caso de ser necesario, y neurocirujanos que realizan clipaje aneurismático en casos seleccionados (cuando no es posible el abordaje endovascular por dificultades técnicas, aneurismas de la ACM o presencia de hematoma intracraneal (>50 ml)) y tratamiento de las complicaciones que requieran abordaje quirúrgico.

El protocolo de la unidad consiste en monitorización neurológica y vigilancia de posibles complicaciones propias de la HSA como son: a) vasoespasmos, se monitoriza mediante DTC cada 24 horas, b) resangrado, se controla la PA para prevenirlo, c) hidrocefalia, así como d) complicaciones sistémicas, realizando soporte respiratorio, hemodinámico o renal si es preciso. En todos los pacientes, se instauró una pauta de protección gástrica, profilaxis de TVP, profilaxis anticomicial y sedo-analgésia de forma individualizada.

En situación de estabilidad clínica los pacientes son dados de alta al Servicio de Neurocirugía, si se realizó procedimiento quirúrgico, o Neurología, cuyos profesionales realizan el seguimiento a largo plazo. La rehabilitación en los casos subsidiarios se inicia durante el ingreso, incluso en aquellos con situación neurológica más comprometida (GCS>10), y se continúa hasta los 2 años en función de la evolución funcional. El seguimiento se realiza cada 6-8 semanas, y en los pacientes que no

presentaron mejoría funcional entre dos consultas se considera que están en una situación de secuelas, y se finalizaba la rehabilitación. El seguimiento a largo plazo tras el alta hospitalaria es clínico y radiológico durante 10 años mediante angioRMC (6 meses, 2, 4, 7 y 9 años) y DSA (1, 5 y 10 años). Además, se individualiza en función de los factores de riesgo, edad y clínica del paciente, así como según la evolución de las características de la lesión aneurismática (remanente aneurismático, displasia vascular, tamaño, presencia de múltiples lesiones aneurismáticas, ...). En el caso del seguimiento en pacientes con HSA-I, una vez descartada patología vascular tras repetir la imagen antes del alta, 6 meses y al año, se individualizó según criterio clínico.

### 4.9 MEDICIONES E INTERVENCIONES

De cada enfermo se recogieron las siguientes variables:

- **Variables sociodemográficas:**
  - Área Sanitaria de Referencia: A Coruña *vs.* Ferrol *vs.* Asturias *vs.* Orense *vs.* Otras.
  - Edad (años).
  - Sexo: hombre *vs.* mujer.
- **Demora en llegar al hospital:**
  - < 6 horas *vs.* 6-12 horas *vs.* 12-24 horas *vs.* > 24 horas.
- **Comorbilidad:**
  - Antecedentes personales:
    - HSA previa
    - HTA, conocida y a tratamiento
    - Hábitos Tóxicos: Alcohol y/o Tabaco y/o Cocaína
    - Migraña
    - Poliquistosis renal o hepática
    - Tratamiento con anticoagulante/antiagregante
    - Enfermedad neoplásica
  - Índice de Comorbilidad de Charlson (I.Charlson) sin ajustar por edad (245).

- **Clínica de Debut**, según lo que comentó el paciente/familia o consta en el informe de urgencias.
  - Cefalea
  - Mareo
  - Focalidad neurológica no presente previamente (paresia *vs.* plejia *vs.* afectación par craneal)
  - Convulsión
  - Coma (GCS < 9)
- **Escalas pronósticas al ingreso en UCI:**
  - Valoración neurológica:
    - GCS
    - H-H
    - Escala Fisher
    - WFNS
  - Valoración de la gravedad global:
    - APACHE II (en las primeras 24 horas de ingreso)
    - SOFA (total y sus componentes) día 0 y día 4
- **Manejo diagnóstico y terapéutico**
  - Método diagnóstico de la HSA: TAC craneal sin contraste *vs.* PL.
  - Evolución de la TAC en las primeras 48 horas de ingreso: igual, mejoría o empeoramiento con respecto al del ingreso (según valoración del neurorradiólogo).
  - Variables relacionadas con el manejo diagnóstico:
    - Prueba de imagen dirigida al diagnóstico de lesión aneurismática: angioTAC *vs.* angioRMC *vs.* DSA.
    - Lesión diagnosticada: lesión aneurismática *vs.* MAV *vs.* sin evidencia de lesión.
    - DSA: si *vs.* no
      - Día de realización de la DSA desde el ingreso.
      - Resultado: aneurisma (único/múltiple) *vs.* MAV *vs.* sin evidencia de lesión (HSA-I *vs.* HSA-PM).
      - En caso de existencia de lesión aneurismática:

- Localización: AcerA, AcomA, ACM (bifurcación y sifón carotídeo), AcomP, AcerP y otras (arteria cerebelosa, basilar..).
- Lado hemisférico: izquierdo *vs.* derecho.
- Complicaciones durante la DSA: vasoespasma *vs.* resangrado *vs.* trombosis *vs.* disección arterial.
- Manejo terapéutico de la lesión aneurismática:
  - Embolización: si *vs.* no.
    - Día de realización desde el ingreso.
    - Completa *vs.* Incompleta *vs.* Stent.
  - Clipaje quirúrgico: si *vs.* no.
    - Día de realización desde el ingreso.
- **Complicaciones durante la estancia en UCI:**
  - Complicaciones neurológicas:
    - Resangrado: si *vs.* no.
      - Fecha en la que ocurre el resangrado.
      - Tratamiento quirúrgico: si *vs.* no.
    - Vasoespasma: si *vs.* no.
      - Fecha en la que se diagnostica el vasoespasma.
      - Profilaxis con nimodipino: si *vs.* no.
      - Método diagnóstico: DTC *vs.* clínica *vs.* DSA *vs.* TAC.
      - Presencia de infarto cerebral secundario: si *vs.* no.
      - Tratamiento realizado: ninguno *y/o* soporte vasoactivo *y/o* hemodilución *y/o* angioplastia.
    - Hidrocefalia: si *vs.* no.
      - Fecha del diagnóstico de hidrocefalia.
      - Tratamiento mediante DVE: si *vs.* no.
        - Infección SNC secundaria al DVE: si *vs.* no.
    - Coma (GCS<9): si *vs.* no.
      - Monitorización de la PIC: si *vs.* no.
      - Presencia de HTIC: si *vs.* no.

- Tratamiento HTIC: sedo-relajación *y/o* terapia hiperosmolar *y/o* hiperventilación *y/o* coma barbitúrico *y/o* craniectomía descompresiva.
    - Convulsión: si *vs.* no.
  - Complicaciones sistémicas:
    - Alteraciones cardíacas: si *vs.* no.
      - Tipo de alteración: ECG *vs.* ecocardiográfica.
    - Alteraciones hidroelectrolíticas: SIADH *vs.* DI.
    - Complicaciones relacionadas con la disfunción de órganos:
      - Disfunción renal: si *vs.* no.
        - Terapia continua de reemplazo renal: si *vs.* no.
      - Disfunción respiratoria: no *vs.* neumonía *vs.* SDRA.
        - VM: si *vs.* no.
      - Disfunción hemodinámica: si *vs.* no.
        - Tipo de shock: cardiogénico *vs.* séptico *vs.* hipovolémico.
      - Sepsis: si *vs.* no.
- **Determinaciones analíticas** (valor mínimo y máximo durante el ingreso en UCI): hemoglobina, hematocrito, glucemia y sodio.
- **Estancia y mortalidad intrahospitalaria:**
  - Fecha de ingreso y alta tanto en UCI como el hospital.
  - Mortalidad UCI: si *vs.* no.
  - Mortalidad hospitalaria: si *vs.* no.
- **Valoración funcional:**
  - GCS al alta de UCI.
  - GOS al alta de UCI, a los 6 y 12 meses del alta hospitalaria.
  - Escala Rankin a los 6 y 12 meses del alta hospitalaria.
- **Mortalidad:**
  - Éxito durante el seguimiento.
  - Fecha de éxito o de último contacto.
  - Causa del éxito:
    - Relacionada con la HSA por causa neurológica: si *vs.* no.
    - Causa no relacionada: si *vs.* no.
    - Especificar la causa:

#### **4.10 DEFINICIONES**

##### **HSA**

El diagnóstico de HSA se establece siguiendo la definición de la AHA (1) como: historia clínica típica y presencia de sangre en las cisternas basales en la TAC sin contraste practicada al ingreso, o bien por la existencia de xantocromía en el LCR en pacientes con alta sospecha clínica y TAC normal.

En pacientes en los que el TAC craneal no es diagnóstico puede ser razonable realizar una RMC, aunque un resultado negativo no excluye la necesidad de analizar el LCR.

##### **Diagnóstico de los subtipos de HSA**

- HSA-A: El diagnóstico se realizó al demostrar la presencia de lesión aneurismática mediante prueba de imagen (angioTAC o angioRMC o DSA).  
La sospecha diagnóstica se planteó en pacientes que presentaron en la TAC inicial sangrado más allá de los límites de las cisternas PM (básicamente fisura interhemisférica anterior, cisura lateral y espacio intraventricular, además de incluir las cisternas insulares).
- HSA-I: El diagnóstico se realizó en pacientes que presentaron un sangrado en la TAC inicial más allá de las cisternas PM sin demostrarse presencia de lesión vascular responsable del sangrado en la primera prueba de imagen realizada para el diagnóstico de lesión aneurismática en el Polígono de Willis (angioTAC, angioRMC o DSA).
- HSA-PM: Se diagnóstico según los criterios de Rinkel (12) como la hemorragia localizada alrededor de las cisternas basales, de forma más característica anterior al tronco del encéfalo, con o sin extensión del sangrado a la porción anterior de la cisterna ambiens o la porción basal de la cisterna silviana lateral, excluyendo aquellos casos con sangre en cisternas insulares.

### **Manifestación clínica de debut**

Se define como la presentación clínica en el momento del sangrado subaracnoideo. Por lo tanto, coma de debut se define como el estado de inconsciencia en el momento del ictus. La focalidad neurológica de debut se define cuando los pacientes presentan pérdida de fuerza parcial o total en alguna extremidad, así como caída palpebral o desviación de la comisura bucal.

### **Evolución de la TAC de control**

En los pacientes en los que se realizó TAC de control en las primeras 48 horas de ingreso, se definió su evolución como igual, mejor o peor al compararlo con respecto al TAC del ingreso, según el criterio del neurorradiólogo que informó la prueba.

### **Evidencia de aneurisma sólo por TAC**

Son aquellos casos en los que el neurorradiólogo diagnostica la presencia de lesión aneurismática en la TAC, sin ser necesaria una DSA diagnóstica confirmatoria.

### **Categorización H-H y WFNS**

Se han categorizado en 3 grupos:

- Grupo 1: los pacientes que presentaron una puntuación de 1 y/o 2, debido a su uniformidad en la sintomatología ya que son pacientes con escasa afectación en el nivel de consciencia y sin focalidad neurológica.
- Grupo 2: presencia de focalidad.
- Grupo 3: lo constituyen los grados 4 y 5, que se caracterizan por la presencia de alteración en el nivel de consciencia con un pronóstico sombrío.

### **APACHE II en las primeras 24 horas**

Se define como el peor valor registrado en sus variables desde el momento del ingreso en UCI hasta las 24 horas siguientes al mismo.

### **SOFA**

- Día 0: se define como los peores valores en las variables desde el ingreso en la UCI hasta las 07:59 horas de la mañana siguiente. Día 4: comienza a las 08:00 horas de la mañana del 4º día de ingreso hasta 24 horas después.
- Delta SOFA ( $\Delta$ SOFA) día 4-0 es la diferencia entre el SOFA día 4 y el SOFA día 0.
- Para cada SOFA se describió la disfunción por aparatos (SOFA cardiovascular, respiratorio, hematológico, hepático, renal, neurológico).

### **Vasoespasmo**

Se define vasoespasmo como un estrechamiento de las arterias a nivel del Polígono de Willis que se traduce en alguna de las siguientes manifestaciones (1):

- En el DTC una velocidad media elevada, cuyo límite será diferente en función de la arteria del Polígono de Willis explorada. El mejor sitio para realizar el diagnóstico con el DTC es el territorio de la ACM (velocidad media >120 cm/seg con un índice de pulsatilidad bajo).
- Si el paciente presentó un empeoramiento clínico consistente en cefalea incontrolable, focalidad neurológica o presencia de HTA, que se confirma posteriormente con alguna prueba diagnóstica.
- Observar directamente un estrechamiento arterial en la DSA/angioTAC.
- Presencia de isquemia cerebral demostrada por prueba de imagen.



### **Hidrocefalia**

El diagnóstico se realiza al observarse un aumento de la talla ventricular en la TAC.

### **Resangrado**

Complicación relacionada con la HSA, definida como el aumento de la cantidad de sangre en cualquier TAC posterior al ingreso en relación con un nuevo episodio de sangrado, acompañada de deterioro en el estado neurológico según la GCS (1).

### **Resangrado en las primeras 24 horas**

Se define como el resangrado que presenta entre el momento de admisión en UCI y las primeras 24 horas de estancia en la unidad.

### **Desarrollo de Coma**

Se define en aquellos pacientes que al debut no presentan coma y durante el ingreso deterioran a un  $GCS \leq 9$ .

### **Sepsis Grave**

Infección sospechada o documentada clínica o microbiológicamente con uno y/o más de los siguientes: alteración consciencia, leucocitosis  $>1,200 \times 10^3/mm^3$  o presencia  $>10\%$  de formas inmaduras, proteína C reactiva 2 veces el valor normal, procalcitonina elevada. Asociada a disfunción de órganos (hipoxemia, oliguria con diuresis  $<0.5 \text{ ml/kg/h}$  al menos 2 horas, creatinina  $>2 \text{ mg/dl}$ , alteración de la coagulación, plaquetas  $<100 \times 10^3/mm^3$ , bilirrubina  $>2 \text{ mg/dl}$ , hiperlactacidemia  $>2 \text{ mmol/L}$ ), hipotensión o hipoperfusión.

### **Shock Séptico**

Hipotensión (PAS $<90 \text{ mmHg}$  o PAM $<60 \text{ mmHg}$  o caída PAS $>40 \text{ mmHg}$ ) debida a la sepsis que persiste a pesar de la administración de líquidos, y

acompañada de alteraciones de la perfusión (acidosis metabólica o hiperlactacidemia).

### **Edema Agudo de Pulmón y Neumonía**

Según lo que consideró el médico responsable del paciente durante el ingreso.

### **Disfunción de órganos**

- **Renal:** Diuresis <35 ml/kg/h o elevación de la creatinina >1,4 mg/dl.
- **Cardíaco:** Se consideró en el caso de alteración subendocárdica/subepicárdica en el ECG o alteraciones en el ecocardiograma o shock cardiogénico definido como disfunción cardíaca severa con necesidad de soporte vasoactivo o BIACP.
- **Respiratorio:** Se define como la necesidad de soporte respiratorio.

### **Soporte vasoactivo**

Necesidad de fármacos vasoactivos en infusión continua de al menos 6 horas con el fin de mantener una PAM=70 mmHg o para el control de los síntomas neurológicos producidos por el vasoespasmo.

### **Ventilación Mecánica Invasiva**

Se inició se había evidencia de fallo respiratorio hipoxémico o hipercápnico, coma definido como GCS < 9, necesidad de sedo-analgésia profunda, compromiso de la vía aérea o inestabilidad hemodinámica.

### **Alteración psiquiátrica posterior**

En los pacientes que durante el seguimiento de la HSA son diagnosticados por el Servicio de Psiquiatría de algún trastorno psiquiátrico según el criterio del especialista que lo evalúa.

## **Causa de Muerte**

La causa de muerte se dividió de acuerdo con la codificación del CIE-10 y CIE-9 en 4 categorías: cerebrovascular, cardiovascular, accidente de tráfico, neoplasia y otras causas.

Dentro de las causas cerebrovasculares se consideran relacionadas con la HSA las que se producen por alguna de las complicaciones relacionadas con el sangrado en el espacio subaracnoideo.

### **4.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS 19.0 para Windows, R 3.2.3 y EPIDAT 3.1. Todos los test estadísticos se realizaron con un planteamiento bilateral. Se consideraron como significativos valores de  $p < 0.05$ .

Se determinó el número de pacientes ingresados por HSA durante el período de estudio, por año y área de referencia. Además, se realizó el cálculo de la incidencia por 100.000 habitantes en el año 2013 para el área sanitaria de A Coruña, que incluye la población de A Coruña, Cee y Ferrol.

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas. Las variables cuantitativas se describen como media±desviación típica, mediana y rango. Las variables cualitativas se describen mediante frecuencias y porcentajes correspondientes.

Se estudiaron las características sociodemográficas de los pacientes, sus antecedentes personales, las manifestaciones y situación clínica al ingreso y su manejo diagnóstico y terapéutico, de forma global y según el tipo de lesión. Para comparar los pacientes con HSA-A con aquellos con HSA-I, las variables cuantitativas se compararon mediante el test t de Student o el test de los rangos con signo de Wilcoxon. Las variables cualitativas se compararon mediante el test chi-cuadrado o el test exacto de Fisher.

A su vez, se analizó la evolución de las características de los pacientes ingresados por HSA y su manejo diagnóstico-terapéutico a lo largo del período de estudio, considerándose los períodos 2003-2005, 2006-2008, 2009-2011 y 2012-2013. Para las variables numéricas se empleó el test de Kruskal-Wallis y en el caso de variables cualitativas el test chi-cuadrado.

### **Incidencia de complicaciones y factores asociados**

Se determinó la incidencia de complicaciones relacionadas con la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y la incidencia de complicaciones generales, junto con su 95% intervalo de confianza (IC). Se analizaron las variables relacionadas con la incidencia de diferentes complicaciones. En el análisis bivariado, se utilizaron los tests t de Student, test de Mann-Whitney, chi-cuadrado y test exacto de Fisher. La normalidad de las variables se contrastó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Para las variables cualitativas se calcularon los valores de RR correspondientes y su 95% IC. Posteriormente, se realizó un análisis multivariante de regresión logística múltiple para determinar las variables asociadas de forma independiente a cada una de las complicaciones analizadas. Se siguió una estrategia de ajuste de pasos sucesivos hacia atrás, considerando en el modelo máximo todas aquellas variables que en el análisis bivalente resultaron estadísticamente significativas o próximas a la significación estadística.

### **Estancia y mortalidad intrahospitalaria**

Se determinó la estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad intrahospitalaria, junto con su 95% IC.

La probabilidad acumulada de mortalidad intrahospitalaria y la probabilidad de irse de alta en diferentes días tras el ingreso se determinó mediante un análisis de riesgos competitivos (246), considerando la muerte intrahospitalaria y alta domiciliaria como eventos que compiten en el tiempo. Este análisis se realizó de forma global y según tipo de lesión, comparando los pacientes con HSA-A con aquellos con HSA-I.

Se analizaron las variables relacionadas con la mortalidad intrahospitalaria. En el análisis bivariado, se siguió el mismo esquema que en el análisis de factores asociados a la presencia de complicaciones. Finalmente, se realizó un análisis multivariante de regresión logística múltiple para determinar las variables asociadas de forma independiente al hecho de morir durante el ingreso.

### **Supervivencia global**

Se determinó la supervivencia global de los pacientes tras el ingreso y el alta hospitalaria, mediante curvas de Kaplan-Meier. Se comparó la supervivencia según diferentes variables, utilizando el test de log-rank y modelos univariantes de regresión de Cox, estimando el Hazard Ratio correspondiente junto con su 95% IC. Finalmente, se realizó un análisis multivariante de regresión de Cox para determinar las variables asociadas de forma independiente a la supervivencia de estos pacientes.

### **Capacidad de las escalas neurológicas al ingreso para predecir mortalidad intrahospitalaria**

Se determinó la capacidad de las escalas neurológicas (GCS, Fisher, H-H y WFNS) y de gravedad global (SOFA, APACHE II) al ingreso para predecir la mortalidad intrahospitalaria de estos pacientes. Dicho análisis se realizó mediante curvas ROC y el cálculo del área bajo la curva junto con su 95% IC.

A su vez, se determinó la capacidad discriminante de dichas escalas para determinar la supervivencia global de los pacientes, mediante el índice C.

### **Desarrollo de escalas de predicción de mortalidad intrahospitalaria**

Se realizó un análisis multivariante de regresión logística para determinar las variables al ingreso asociadas de forma independiente a la mortalidad intrahospitalaria. La linealidad de la relación entre las variables numéricas y el riesgo de muerte se exploró mediante splines cúbicos

penalizados, utilizando la mediana de cada variable como punto de referencia.

A partir de los coeficientes del modelo de regresión logística se construyó una escala pronóstica de mortalidad intrahospitalaria. Dicha escala proporciona la probabilidad estimada de muerte intrahospitalaria según la ecuación:

$$P(\text{muerte intrahospitalaria}) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)}$$

donde  $\beta_i, i = 0, 1, 2, \dots, p$  son los coeficientes del modelo y  $X_i, i = 1, 2, \dots, p$  las variables incluidas en el modelo final.

Siguiendo la metodología propuesta por Sullivan y cols. (247) se desarrolló asimismo un sistema predictivo basado en puntos. El primer paso consiste en categorizar las variables cuantitativas en categorías y determinar el valor de referencia para cada una de ellas. En segundo lugar, se calcula la distancia de cada categoría con respecto a la categoría de referencia en unidades de regresión. Los puntos asociados a cada una de las categorías de las variables incluidas en el modelo se calculan dividiendo la distancia a la categoría de referencia por una constante, redondeándolas al entero más próximo. Dicha constante se definió como el incremento en el riesgo de muerte asociado a la presencia de bajo nivel de consciencia al ingreso, correspondiéndose con un incremento de 1 punto en el sistema de puntuación.

A partir de los puntos asignados a cada variable y a cada una de sus categorías, se calcula una escala total sumando las puntuaciones de todas las variables del modelo, que se corresponde con una probabilidad pronosticada de mortalidad intrahospitalaria.

Finalmente, se estudió la discriminación y la calibración de ambos modelos. Para determinar la capacidad discriminante, se utilizaron curvas ROC y el área bajo la curva. La calibración se estudió mediante gráficas de calibración, calculando también el test de Hosmer-Lemeshow y la escala de

Brier. Para minimizar un posible sesgo de sobreestimación, se realizaron  $B=1000$  réplicas y se estimó el área bajo la curva corregida.

### **Desarrollo de un nomograma de predicción de supervivencia global**

Se realizó un análisis multivariante de regresión de Cox para determinar las variables al ingreso asociadas de forma independiente a la supervivencia en el seguimiento. La linealidad de la relación entre las variables numéricas y el riesgo de muerte se exploró mediante splines penalizados.

Se elaboró un nomograma como representación gráfica del modelo de regresión obtenido. Dicho nomograma permite estimar, a partir de variables clínicas, la supervivencia estimada de un paciente en diferentes momentos del seguimiento. En el nomograma se representan, mediante líneas rectas, los posibles valores de cada una de las variables incluidas en el modelo de regresión. Para un paciente concreto se deben identificar, sobre cada una de estas líneas, los valores que presenta en cada una de estas variables al ingreso. A cada uno de estos valores le corresponderá una puntuación que se obtiene trazando una línea vertical entre el eje correspondiente a cada variable y el eje de "Puntos". A continuación, se deben sumar los puntos asignados a cada una de las variables incluidas en el nomograma. El valor obtenido se identificará sobre el eje de "Puntos totales" y se corresponderá con una supervivencia estimada que se situará en la perpendicular correspondiente.

Para la validación del nomograma se emplearon técnicas bootstrap, evaluando tanto su capacidad discriminante como su calibración. Se obtuvieron 200 réplicas bootstrap con el fin de reducir el sesgo de sobreajuste del modelo. La capacidad de discriminación se cuantificó mediante el índice C y el índice C corregido. La calibración se evaluó gráficamente comparando la probabilidad de supervivencia estimada por el modelo a diferentes tiempos con la obtenida mediante curvas de Kaplan-Meier.

#### **4.12 ASPECTOS ÉTICO-LEGALES**

La realización del estudio se realizó con la aprobación del Comité de Ética de Investigación Clínica de Galicia (CAEIG) (Código de autorización 2012/268) (Anexo I).

El desarrollo de toda la investigación se realizó respetando la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial 1964, sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, en su última versión, el convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997 y las Normas de Buena Práctica Clínica.

Todos los datos clínicos recogidos de los sujetos a estudio fueron separados de los datos de identificación personal garantizando la confidencialidad de los participantes en la investigación, en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, normativa vigente durante el período de ejecución del proyecto.

La investigación se desarrolló respetando en todo momento los requisitos éticos y legales exigidos por la normativa de investigación biomédica vigente aplicable. El acceso a las historias clínicas de los pacientes se realizó de acuerdo con la siguiente normativa:

- Ley 41/2002 básica reguladora da autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica.
- Ley 3/2005, de modificación de la Ley 3/2001, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes.
- Decreto 29/2009, por el que se regula el uso y acceso a la historia clínica electrónica.







## **5.RESULTADOS**

---

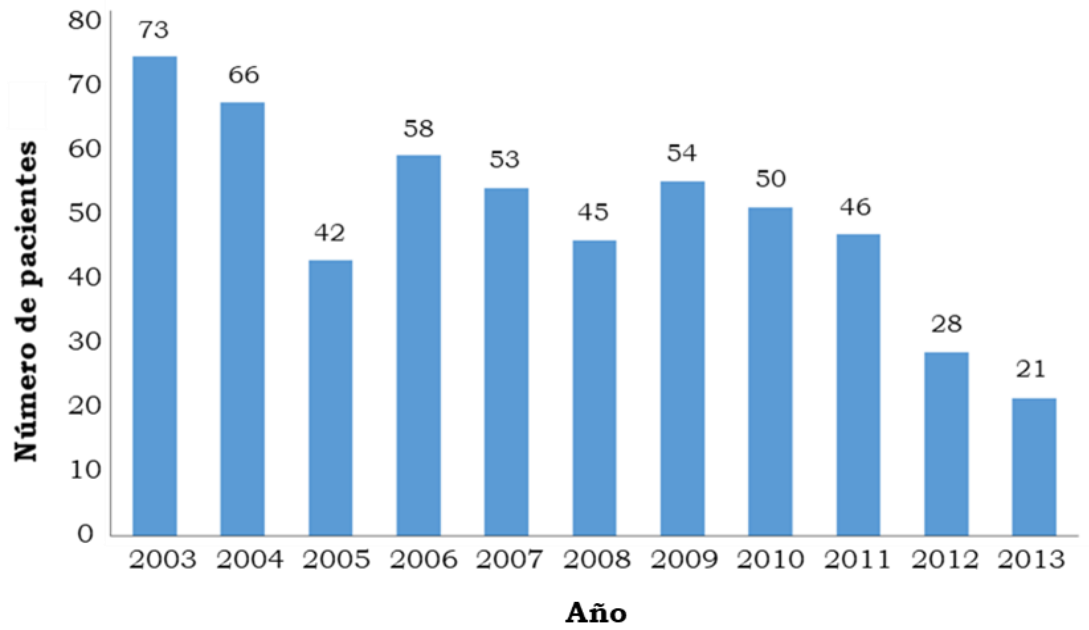


### **5.1 INGRESOS POR HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE A CORUÑA DURANTE EL PERÍODO 2003-2013**

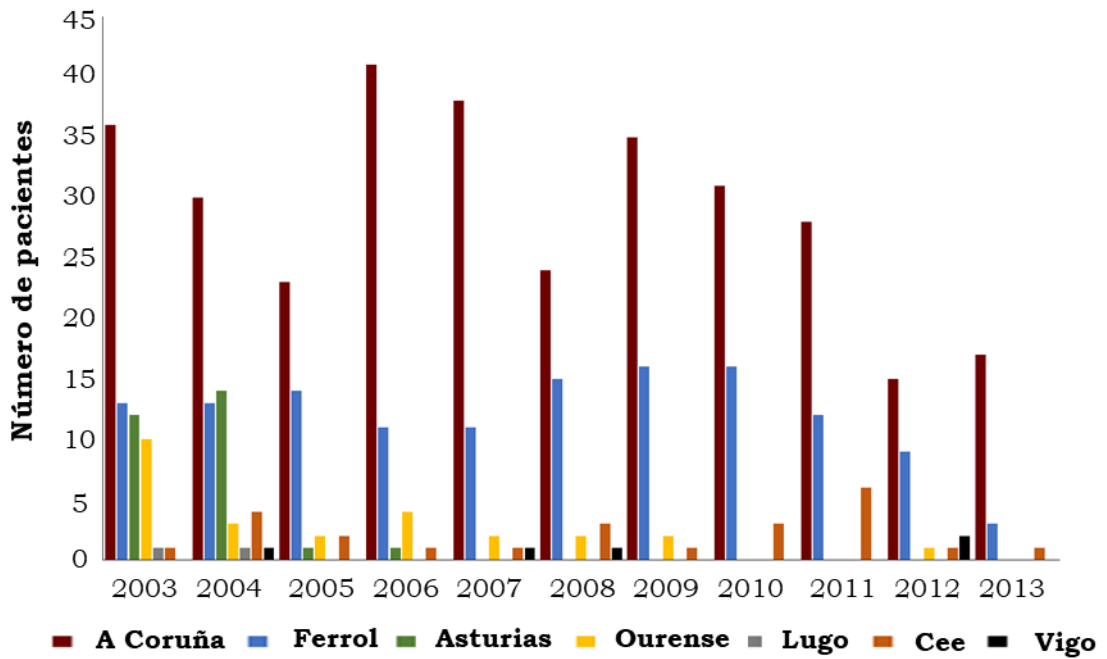
Durante el período de estudio ingresaron en la UCI del CHUAC 536 pacientes con el diagnóstico de HSA. El número medio de ingresos fue de  $49,0 \pm 15,1$  pacientes/año, disminuyendo desde 73 pacientes ingresados en el año 2003 hasta 21 pacientes en 2013 (Figura 5.1). El descenso en el número de pacientes ingresados al año en esta unidad se puede atribuir a que en los años iniciales los pacientes procedían también de otras áreas sanitarias en las que el Servicio de Radiología estaba desarrollando el neurointervencionismo, derivando durante un período los casos más complejos o aquellos en los que no conseguían un abordaje adecuado en dichas Unidades. La incidencia en nuestra población en el 2013 fue de 4,3 casos/100.000 habitantes.

El 84,1% de estos ingresos corresponden a pacientes del área sanitaria de A Coruña (n=318, 59,3%) o Ferrol (n=133, 24,8%). Tal y como puede observarse en la Figura 5.2, durante los dos primeros años del período de estudio eran remitidos a este centro para su tratamiento pacientes de la comunidad de Asturias, que dejaron de ser ingresados en este hospital a partir del año 2005.

**Figura 5.1.** Número de pacientes con HSA ingresados en la UCI-CHUAC durante el período 2003-2013.



**Figura 5.2.** Distribución según el área de referencia de los pacientes con HSA ingresados en la UCI-CHUAC durante el período 2003-2013.



## **5.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO**

### **5.2.1 Características sociodemográficas y presentación clínica**

Las características sociodemográficas, de comorbilidad y las manifestaciones clínicas de debut de los 536 pacientes con HSA incluidos en el estudio aparecen listadas en la Tabla 5.1. La edad media al ingreso fue de  $56,9 \pm 14,1$  años, y 318 (59,3%) eran mujeres, con una ratio mujer/hombre de 1,5:1. Los antecedentes personales incluyeron HSA previa en 35 (6,5%) pacientes, HTA en 224 (41,8%) pacientes, consumo de tóxicos en 177 (33,3%) pacientes (el más frecuente fue el hábito tabáquico en 158 (29,5%)), migraña en 52 (9,7%) pacientes, neoplasia en 42 (7,8%) pacientes y poliquistosis en 11 (2,1%) pacientes. La comorbilidad de los pacientes fue muy baja, con una media al ingreso de  $0,7 \pm 1,1$  puntos, valorada por el I.Charlson. Las manifestaciones clínicas de debut más frecuentes fueron cefalea (76,5%), mareo (54,1%) y coma (34,0%). La demora en llegar al hospital desde el inicio de los síntomas relacionados con el sangrado fue <6 horas en 240 (44,8%) pacientes, retrasándose >24 horas en un 6,3% de los casos (Tabla 5.1).

**Tabla 5.1.** Características sociodemográficas, antecedentes personales y manifestaciones clínicas de debut en pacientes con HSA.

	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Área sanitaria de referencia</b>					
A Coruña	344/536	63,8			
Ferrol	133/536	24,8			
Asturias	28/536	5,2			
Orense	26/536	4,9			
Otras	7/536	1,3			
<b>Edad</b> (años)	536		56,9±14,1	56,5	16-92
<b>Sexo</b>					
Hombre	218/536	40,7			
Mujer	318/536	59,3			
<b>Antecedentes personales</b>					
HSA previa	35/536	6,5			
HTA	224/536	41,8			
Hábitos Tóxicos	177/536	33,0			
Tabaco	158/536	29,5			
Alcohol	48/536	9,0			
Cocaína	7/536	1,3			
Migraña	52/536	9,7			
Poliquistosis	11/536	2,1			
Antiacoagulante /Antiagregante	54/536	10,1			
Neoplasia	42/536	7,8			
<b>Índice de Charlson</b>	536		0,7±1,1	0	0-11
<b>Manifestación clínica de debut</b>					
Cefalea	410/536	76,5			
Mareo	290/536	54,1			
Focalidad Neurológica	63/536	11,8			
Convulsiones	69/536	12,9			
Coma	182/536	34,0			
<b>Demora en llegar al hospital</b> (horas)					
< 6	240/536	44,8			
6-12	177/536	33,0			
12-24	85/536	15,9			
>24	34/536	6,3			

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HTA: Hipertensión arterial; DT: Desviación típica



### **5.2.2 Escalas pronósticas neurológicas y de gravedad global al ingreso en UCI**

Como escalas pronósticas neurológicas en el momento del ingreso en la UCI se consideraron la GCS, H-H y WFNS, valorando el riesgo de complicaciones neurológicas mediante la escala de Fisher. El nivel de consciencia valorado mediante la GCS fue de 15-14 en 323 (60,3%) pacientes, con un valor medio en el total de la muestra de  $11,9 \pm 4,1$  puntos. La media en la escala H-H fue  $2,7 \pm 1,4$  puntos, aunque la mayoría ( $n=332$ , 61,9%) de los pacientes presentaban poca sintomatología (1-2 puntos), al igual que cuando se evaluó con la escala WFNS, donde 324 (60,4%) pacientes presentaron un valor 1-2 en la escala, con una media de  $2,7 \pm 1,5$  puntos. La media de la escala Fisher fue  $3,2 \pm 0,9$  puntos, presentando 272 (50,7%) pacientes el valor de puntuación máximo (4 puntos). En el ingreso en UCI la media del APACHE II en las primeras 24 horas fue  $11,8 \pm 6,8$  puntos, y el SOFA total día 0 fue  $2,4 \pm 2,8$  puntos representando el SOFA neurológico el componente con peor valor al ingreso con una media de  $1,5 \pm 1,6$  puntos (Tabla 5.2).

**Tabla 5.2.** Escalas neurológicas y de gravedad al ingreso en UCI.

	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Escalas neurológicas</b>					
GCS	536		11,9±4,1	14,0	15-3
15-14	323	60,3			
13-9	79	14,7			
≤8	96	25,0			
H-H	536		2,7±1,4	2,0	5-1
5-4	158	29,5			
3	46	8,6			
1-2	332	61,9			
Escala Fisher	536		3,2±0,9	4,0	4-1
1	21	3,9			
2-3	243	45,4			
4	272	50,7			
WFNS	536		2,7±1,5	2,0	5-1
5-4	169	31,6			
3	43	8,0			
1-2	324	60,4			
<b>Escalas de gravedad global</b>					
APACHE II primeras 24 horas	536		11,8±6,8	11,0	40-0
SOFA total día 0	536		2,4±2,8	1,0	14-0
SOFA respiratorio	536		0,6±0,9	0,0	4-0
SOFA hemodinámico	536		0,1±0,6	0,0	4-0
SOFA hematológico	536		0,1±0,3	0,0	3-0
SOFA neurológico	536		1,5±1,6	1,0	4-0
SOFA digestivo	536		0,0±0,2	0,0	2-0
SOFA renal	536		0,1±0,4	0,0	4-0

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DT: Desviación típica.

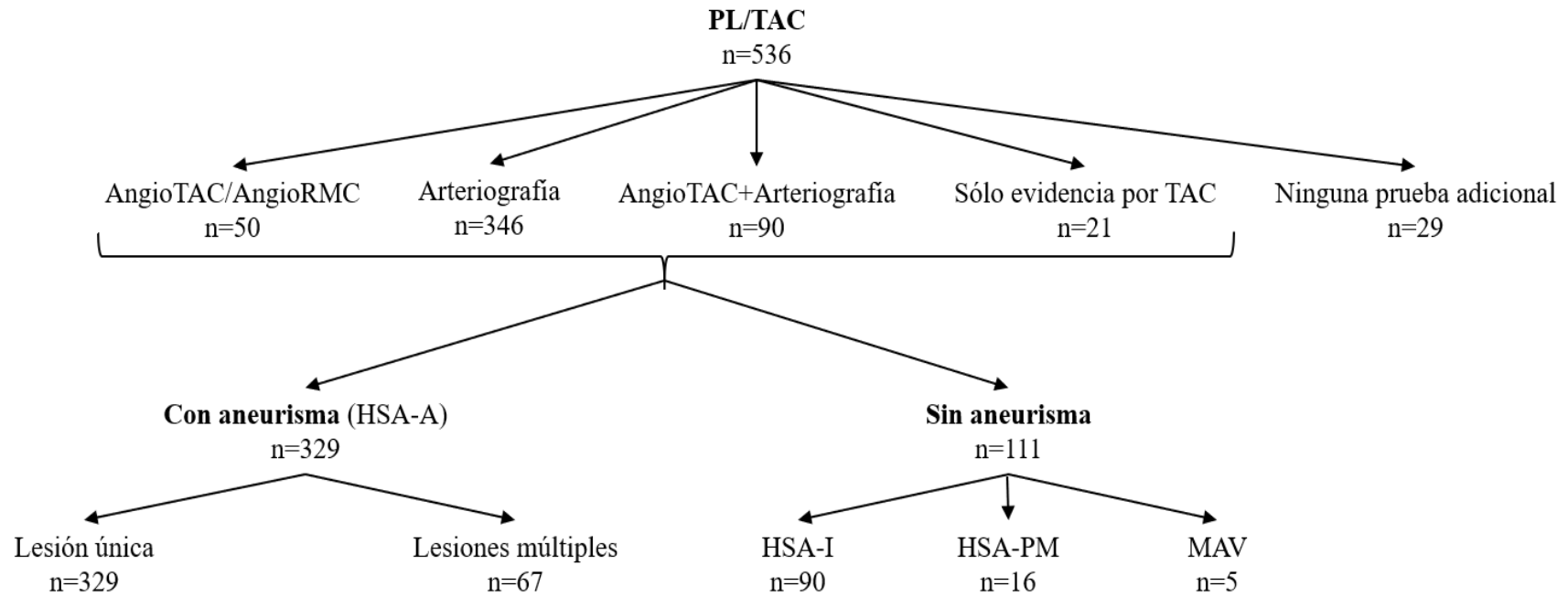
### 5.2.3 Manejo diagnóstico-terapéutico

La distribución de los pacientes según las pruebas diagnósticas realizadas se expone en la Figura 5.3, y el análisis del manejo diagnóstico aparece listado en la Tabla 5.3, mientras que el manejo terapéutico de los pacientes en los que se confirmó lesión aneurismática se resume en la Tabla 5.4. El tiempo en el que se realiza dicho tratamiento se representa en la Figura 5.4.

El diagnóstico inicial de HSA se realizó mediante TAC en 534 (99,6%) pacientes y mediante PL en 2 (0,4%) pacientes. Se realizó TAC de control en las primeras 48 horas, presentando empeoramiento radiológico el 44,4% de los pacientes. En 486 (90,7%) pacientes se realizó alguna prueba diagnóstica para valorar la presencia de aneurisma, realizándose arteriografía en 346 (64,6%) pacientes, angioTAC/angioRMC en 50 (9,3%) pacientes y ambas pruebas diagnósticas en 90 (16,8%) pacientes. En 21 (3,9%) pacientes se llegó a un diagnóstico en base únicamente a la evidencia radiológica al ingreso. La presencia de aneurisma se observó en 396 pacientes (78,1%), de los cuales 67 (16,9%) presentaban múltiples aneurismas. La localización más frecuente de aneurisma fue a nivel de la ACM (39,9%), seguido de la AcomA (31,6%) y la AcomP (12,1%). El lado hemisférico más habitual fue el derecho, 133 (56,6%) pacientes. En los pacientes sin diagnóstico de aneurisma, 90 (17,9%) pacientes presentaban HSA-I y 16 (3,2%) pacientes presentaban HSA-PM (Tabla 5.3, Figura 5.3).

El tratamiento de la lesión aneurismática se realizó en 322 (81,3%) de los 396 pacientes, de los cuales en 306 (95,0%) se trató mediante embolización, y en 16 (5,0%) pacientes con clipaje del aneurisma mediante cirugía. El tratamiento de la lesión aneurismática se realizó en las primeras 24 horas en el 81,1% de los pacientes con abordaje endovascular, y en el 62,6% de los casos con clipaje quirúrgico (Tabla 5.4, Figura 5.4).

**Figura 5.3.** Distribución de los pacientes con HSA según los hallazgos de las pruebas diagnósticas.



PL: Punción Lumbar; TAC: Tomografía Axial Computerizada Craneal; AngioTAC: Angiotomografía axial computerizada craneal; AngioRMC: Angioresonancia nuclear craneal; HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica; MAV: Malformación arterio-venosa

**Tabla 5.3.** Análisis del manejo diagnóstico de los pacientes con HSA y resultados de las pruebas diagnósticas realizadas.

	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Diagnóstico inicial</b>	536	100			
PL	32	6,0			
TAC	534	99,6			
<b>TAC de control</b>	473	88,2			
Mejor	117	24,7			
Igual	146	30,9			
Peor	210	44,4			
<b>Prueba diagnóstica de aneurisma</b>					
No	29	5,4			
Sí	507	94,6			
<b>Tipo de prueba</b>					
AngioTAC/AngioRMC	50	9,3			
DSA	346	64,6			
DSA+AngioTAC o angioRMC	90	16,8			
Sólo evidencia por TAC	21	3,9			
<b>Días desde diagnóstico HSA</b>	436		1,8±3,3	1,0	(0-37)
<b>Resultado de las pruebas diagnósticas</b>					
Lesión aneurismática (HSA-A)	396	78,1			
Única	329/39	83,1			
Múltiple	67/396	16,9			
HSA-I	90	17,8			
HSA-PM	16	3,2			
MAV	5	1,0			
<b>Localización del aneurisma</b>					
Arteria cerebral anterior	15	3,8			
Arteria comunicante anterior	125	31,6			
Arteria cerebral media	158	39,9			
Arteria comunicante posterior	48	12,1			
Otras localizaciones	50	12,7			
<b>Lado hemisférico del</b>					
Izquierdo	115/24	46,4			
Derecho	133/24	53,6			
<b>Complicaciones en la</b>	75	17,2			
Vasoespasma	22	29,3			
Resangrado	17	22,7			
Trombosis	29	38,7			
Diseccción arterial	5	6,7			

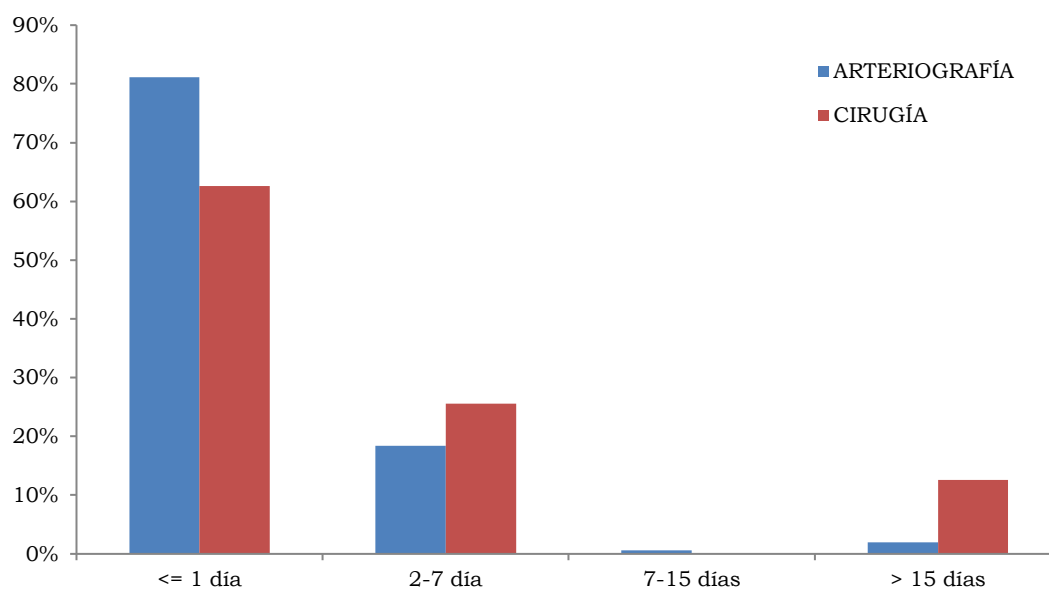
PL: Punción lumbar; TAC: Tomografía Axial Computerizada Craneal; DSA: Digital subtraction angiography; HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica; MAV: Malformación arterio-venosa; DT: Desviación típica

**Tabla 5.4.** Manejo terapéutico de la lesión aneurismática.

	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Tratamiento del aneurisma</b>	322/396	81,3			
Embolización	306/322	95,0			
Completa	231/306	75,5			
Incompleta	59/306	19,3			
Stent	16/306	5,2			
Cirugía	16/322	5,0			
<b>Días desde lesión hasta la DSA terapéutica</b>	306		1,7±3,4	1,0	(0-37)
<b>Días desde la lesión hasta la cirugía</b>	16		5,9±12,6	1,0	(0-43)

DSA: Digital subtraction angiography; DT: Desviación típica

**Figura 5.4.** Tiempo hasta el tratamiento de la lesión aneurismática.



## 5.2.4 Análisis según el tipo de lesión

El análisis se realiza tras excluir de la muestra a 29 (5,4%) pacientes a los que no se llegó a realizar ninguna prueba diagnóstica al fallecer en las primeras horas de ingreso en el hospital y 5 (0,9%) pacientes con el diagnóstico de MAV. Se analizaron n=502 (93,7%) pacientes según el tipo de lesión que presentan, en función de que ésta sea: a) HSA-A, b) HSA-I, o c) HSA-PM.

### 5.2.4.1 *Características sociodemográficas y presentación clínica*

Las características sociodemográficas, comorbilidad y manifestaciones clínicas al ingreso según el tipo de lesión aparecen en la Tabla 5.5.

Se han observado diferencias significativas entre los pacientes con HSA-A y HSA-I según el sexo, presencia de HSA previa, debut clínico y demora en llegar al hospital. La HSA-A se asoció a una mayor frecuencia de sexo femenino (63,9%), mientras que la HSA-I al sexo masculino (53,3%). Aproximadamente la mitad de los pacientes con HSA-A presentaron como antecedente personal HTA, y llegaron al hospital en menos de 6 horas desde la presentación clínica. En un 37,6% de los pacientes con HSA-A la clínica de debut fue coma, frente al 11,1% de los pacientes con HSA-I y en ningún paciente con HSA-PM.

En el caso de los pacientes con HSA-PM fueron más jóvenes ( $51,9 \pm 12,4$ ), con un I.Charlson similar a la HSA-A ( $0,6 \pm 1,3$ ), y el antecedente más frecuente fue la presencia de hábitos tóxicos, en ningún caso había HSA previa, poliquistosis o neoplasia. La clínica debut más habitual fue cefalea o mareo, y en más de la mitad de los casos la llegada al hospital se produjo en las primeras 6 horas.

### 5.2.4.2 Escalas pronósticas neurológicas y de gravedad global al ingreso en UCI

Existen diferencias significativas entre los pacientes con HSA-A y HSA-I en las escalas de gravedad neurológica y de gravedad global al ingreso en UCI (Tabla 5.6).

Los pacientes con HSA-A presentaron mayor gravedad neurológica, con un valor en la GCS más bajo (11,9 *vs.* 13,4;  $p < 0,001$ ). Asimismo, la puntuación media en las escalas de H-H y WFNS fue aproximadamente 3, y más de la mitad de los pacientes presentaron en la escala de Fisher una puntuación de 4. Los pacientes al ingreso en UCI eran más graves con un mayor APACHE II en las primeras 24 horas (11,8 *vs.* 10,0;  $p = 0,015$ ) y SOFA total día 0 (2,4 *vs.* 1,3;  $p \leq 0,001$ ).

La presentación más benigna la tuvieron los pacientes con HSA-PM. El 100% de los pacientes presentaban una puntuación de 15 en la GCS, con un valor de 1-2 en las escalas de H-H y WFNS, y sin disfunción de órganos con un valor medio en el SOFA día 0 de  $0,3 \pm 0,6$  puntos.



**Tabla 5.5.** Características sociodemográficas, antecedentes personales y manifestaciones clínicas al ingreso según el tipo de lesión.

	HSA-A n=396 (78,9%)		HSA-I n=90 (17,9%)		HSA-PM n=16 (3,2%)		p*
	Media±DT	Mediana	Media±DT	Mediana	Media±DT	Mediana	
<b>Edad</b> (años)	56,5±13,6	56,0	59,7±15,3	58,0	51,9±12,4	53,5	0,053
<b>Índice de Charlson</b>	0,6±1,1	0	0,7±1,1	0	0,6±1,3	0	0,206
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p*</b>
<b>Sexo</b>							<b>0,003</b>
Mujer	253	63,9	42	46,7	6	37,5	
Hombre	143	36,1	48	53,3	10	62,5	
<b>Antecedentes personales</b>							
HSA previa	31	7,8	1	1,1	0	0	<b>0,020</b>
HTA	168	42,4	35	38,9	3	18,8	0,539
Hábitos tóxicos	141	35,6	25	27,8	6	37,5	0,157
Migraña	42	10,6	5	5,6	3	18,8	0,143
Poliquistosis	9	2,3	0	0	0	0	0,221
Anticoagulante/antiagregante	38	9,6	11	12,2	2	12,5	0,455
Neoplasia	30	7,6	8	8,9	0	0	0,675
<b>Manifestación clínica de debut</b>							
Cefalea	302	76,3	79	87,8	15	93,8	<b>0,017</b>
Mareo	215	54,3	56	62,2	11	68,8	0,172
Focalidad neurológica	47	11,9	11	12,2	0	0	0,926
Convulsiones	58	14,6	8	8,9	0	0	0,150
Coma	149	37,6	10	11,1	0	0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Demora en llegar al hospital</b> (horas)							<b>0,009</b>
< 6	185	46,7	26	28,9	9	56,3	
6-12	128	32,3	34	37,8	4	25,0	
12-24	58	14,6	23	25,6	3	18,8	
>24	25	6,3	7	7,7	0	0	

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HTA: Hipertensión arterial; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica; DT: Desviación típica.

p\*: Se calcula al comparar HSA-A con la muestra de HSA-I. Se excluye los pacientes con HSA-PM por presentar un pronóstico muy diferente

**Tabla 5.6.** Escalas neurológicas y de gravedad al ingreso en UCI, según el tipo de lesión.

	HSA-A n=396 (78,9%)		HSA-I n=90 (17,9%)		HSA-PM n=16 (3,2%)		
	n (%)	Media±DT (Mediana)	n (%)	Media± DT (Mediana)	n (%)	Media± DT (Mediana)	p*
<b>Escalas neurológicas</b>							
GCS		11,9±4,0 (14,0)		13,4±3,3 (15,0)		15,0±0,0 (15,0)	<b>&lt;0,001</b>
15-14	232 (58,6%)		68 (75,6%)		16 (100%)		
13-9	64 (16,2%)		11 (12,2%)		0 (0%)		
≤8	100 (25,3%)		11 (12,2%)		0 (0%)		
H-H		2,8±1,4 (2,0)		2,1±1,2 (2,0)		1,5±0,5 (1,5)	<b>&lt;0,001</b>
5-4	122 (30,8%)		13 (14,4%)		0 (0%)		
3	40 (10,1%)		4 (4,4%)		0 (0%)		
1-2	234 (59,1%)		73 (81,1%)		16 (100%)		
Escala Fisher		3,3±0,9 (4,0)		2,9±1,1 (3,0)		2,0±1,0 (2,0)	<b>0,001</b>
1	8 (2,0%)		8 (8,9%)		5 (31,3%)		
2-3	181 (45,7%)		46 (51,1%)		9 (56,3%)		
4	207 (52,3%)		36 (40,0%)		2 (12,5%)		
WFNS		2,8±1,5 (2,0)		2,2±1,3 (2,0)		1,3±0,4 (1,0)	<b>&lt;0,001</b>
5-4	131 (33,1%)		14 (15,6%)		0 (0%)		
3	37 (9,3%)		4 (4,4%)		0 (0%)		
1-2	228 (57,6%)		72 (80%)		16 (100%)		
<b>Escalas de gravedad global</b>							
APACHE II primeras 24 horas		11,8±6,4 (11,0)		10,0±5,6 (9,0)		8,3±4,7 (8,5)	<b>0,015</b>
SOFA total día 0		2,4±2,6 (1,0)		1,3±2,1 (0,0)		0,3±0,6 (0,0)	<b>&lt;0,001</b>

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; HAS: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica; DT: Desviación típica.

p\*: Se calculó al comparar HSA-A con la muestra de HSA-I. Se excluye los pacientes con HSA-PM por presentar un pronóstico muy diferente.

### **5.2.5 Evolución de las características sociodemográficas, presentación clínica y manejo diagnóstico-terapéutico durante el período 2003-2013.**

Se consideraron los siguientes períodos: 2003-2005, 2006-2008, 2009-2011 y 2012-2013.

#### *5.2.5.1 Características sociodemográficas y presentación clínica*

La evolución de las características sociodemográficas, comorbilidad y manifestaciones clínicas al ingreso de los pacientes ingresados por HSA durante los cuatro períodos de estudio aparecen listadas en la Tabla 5.7.

El área sanitaria de procedencia más frecuente en todos los períodos fue A Coruña. No se observaron diferencias significativas en la edad ni en la distribución por sexos a lo largo del período de estudio, con un rango de mediana de edad entre los 54 y 59 años y un porcentaje superior al 60% de sexo femenino, excepto en el primer trienio que fue de un 51,9%. La comorbilidad media valorada por I.Charlson presenta una tendencia a incrementarse, aunque no significativa desde el año 2009, con una mediana similar durante todo el período de estudio. El antecedente personal que se ha mantenido a lo largo de los años como el más frecuente es la HTA, con una tendencia a aumentar la presencia de neoplasias en los últimos años (del 3,9% en 2003-2005 al 12,2% en 2012-2013). La demora en llegar al hospital fue de <6 horas, salvo en el período 2009-2011 que ocurrió con más frecuencia entre las 6-12 horas.

Las manifestaciones clínicas han variado de forma significativa en los diferentes períodos de tiempo establecidos (Tabla 5.7).

**Tabla 5.7.** Evolución de las características sociodemográficas de los pacientes y manifestaciones clínicas durante el período de estudio.

	<b>2003-2005</b> n=181 (33,8%)	<b>2006-2008</b> n=156 (29,1%)	<b>2009-2011</b> n=150 (28,0%)	<b>2012-2013</b> n=49 (9,1%)	
	<b>Media± DT</b> <b>(Mediana)</b>	<b>Media± DT</b> <b>(Mediana)</b>	<b>Media± DT</b> <b>(Mediana)</b>	<b>Media± DT</b> <b>(Mediana)</b>	<b>P</b>
<b>Edad</b>	56,0±14,5 (55,0)	56,7±15,4 (56,0)	58,5±12,6 (59,0)	56,4±13,0 (54,0)	0,470
<b>Índice de Charlson</b>	0,6±0,9 (0)	0,6±0,9 (0)	0,8±1,2 (0)	1,0±1,9 (0)	0,180
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Área Sanitaria de referencia</b>					---
Coruña	96 (51,1%)	108 (67,1%)	104 (69,3%)	34 (69,4%)	
Ferrol	40 (21,3%)	37 (23,0%)	44 (29,3%)	12 (24,5%)	
Asturias	27 (14,4%)	1 (0,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Otras	25 (13,3%)	15 (9,3%)	2 (2,6%)	3 (6,1%)	
<b>Sexo</b>					0,091
Hombre	87 (48,1%)	59 (37,8%)	53 (35,3%)	19 (38,8%)	
Mujer	94 (51,9%)	97 (62,2%)	97 (62,2%)	30 (61,2%)	
<b>Antecedentes personales</b>					
HSA previa	18 (9,9%)	9 (5,8%)	7 (4,7%)	1 (2,0%)	
HTA	70 (38,7%)	71 (45,5%)	62 (41,3%)	21 (42,9%)	0,649
Hábitos Tóxicos	68 (37,6%)	39 (25,0%)	51 (34,0%)	19 (38,8%)	0,071
Migraña	19 (10,5%)	16 (10,3%)	14 (9,3%)	3 (6,1%)	0,819
Poliquistosis	4 (2,2%)	3 (1,9%)	4 (2,7%)	0 (0%)	
Anticoagulación /Antiagregación	14 (7,7%)	16 (10,3%)	22 (14,7%)	2 (4,1%)	0,088
Neoplasia	7 (3,9%)	11 (7,1%)	18 (12,0%)	6 (12,2%)	
<b>Manifestación clínica de debut</b>					
Cefalea	148 (81,8%)	102 (65,4%)	122 (81,3%)	38 (77,6%)	<b>0,001</b>
Mareo	109 (60,2%)	71 (45,5%)	86 (57,3%)	24 (49,0%)	<b>0,037</b>
Focalidad Neurológica	21 (11,6%)	19 (12,2%)	20 (13,3%)	3 (6,1%)	0,596
Convulsión	20 (11,0%)	23 (14,7%)	18 (12,0%)	8 (16,3%)	0,649
Coma	52 (28,7%)	65 (41,7%)	45 (30,0%)	20 (40,8%)	<b>0,038</b>
<b>Demora en llegar al hospital (horas)</b>					---
< 6	90 (49,7%)	78 (50%)	51 (34,0%)	21 (42,9%)	
6-12	53 (29,3%)	45 (28,8%)	63 (42,0%)	16 (32,7%)	
2-24	19 (10,5%)	32 (20,5%)	28 (18,7%)	6 (12,2%)	
>24	19 (10,5%)	1 (0,6%)	8 (5,3%)	6 (12,2%)	

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HTA: Hipertensión arterial; DT: Desviación típica.

#### 5.2.5.2 Escalas pronósticas neurológicas y de gravedad global al ingreso en UCI

La evolución de las escalas pronósticas que presentaban los pacientes en el momento del ingreso en la UCI durante el período de estudio aparece reflejada en la Tabla 5.8.

La media de la puntuación de las escalas APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0 son significativamente diferentes entre los períodos de tiempo establecidos. Durante el período 2006-2008 los pacientes registraron valores de mayor gravedad en ambas escalas, con una media de APACHE II en las primeras 24 horas de  $15,0 \pm 7,4$  puntos y una media SOFA total día 0 de  $3,0 \pm 3,2$  puntos. La menor gravedad en relación con el APACHE II en las primeras 24 horas se registró en el último período (2012-2013) con una media de  $9,1 \pm 7,2$  puntos, y en relación al SOFA total día 0 fue durante el primer período (2003-2005) siendo la media de  $1,8 \pm 2,4$  puntos.

No se apreciaron diferencias significativas en las escalas de valoración neurológica entre los diferentes períodos de estudio. El nivel de consciencia valorado mediante la GCS fue similar durante todo el período de estudio con una mediana en torno a 14 puntos, así como las escalas H-H y WFNS (mediana 2,0). Con respecto a la escala Fisher encontramos que los pacientes presentan de forma no significativa una mayor puntuación durante los años 2009-2011 y 2012-2013.

**Tabla 5.8.** Evolución de las características de los pacientes según las escalas pronósticas al ingreso en UCI por períodos de estudio.

	<b>2003-2005</b> n=181 (33,8%)	<b>2006-2008</b> n=156 (29,1%)	<b>2009-2011</b> n=150 (28,0%)	<b>2012-2013</b> n=49 (9,1%)	
	<b>Media± DT (Mediana)</b>	<b>Media± DT (Mediana)</b>	<b>Media± DT (Mediana)</b>	<b>Media± DT (Mediana)</b>	<b>p</b>
<b>Escalas neurológicas</b>					
GCS	12,2±3,9 (15,0)	11,5±4,4 (14,0)	12,2±4,0 (14,0)	11,4±4,5 (14,0)	0,399
H-H	2,5±1,3 (2,0)	2,9±1,5 (2,0)	2,7±1,4 (2,0)	2,9±1,4 (2,0)	0,055
Escala Fisher	3,1±1,0 (3,0)	3,1±1,0 (3,0)	3,3±0,9 (4,0)	3,3±0,9 (4,0)	0,296
WFNS	2,6±1,4 (2,0)	2,9±1,5 (2,0)	2,6±1,6 (2,0)	2,7±1,7 (2,0)	0,067
<b>Escalas gravedad</b>					
APACHE II primeras 24 horas	10,6±5,1 (10,0)	15,0 ±7,4 (13,0)	10,8±6,5 (10,5)	9,1±7,2 (7,0)	<b>&lt;0,001</b>
SOFA total día 0	1,8±2,4 (1,0)	3,0±3,2 (2,0)	2,3±2,6 (1,0)	2,7±3,2 (1,0)	<b>0,015</b>

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DT: Desviación típica.

### 5.2.5.3 *Manejo diagnóstico-terapéutico*

La distribución de los pacientes según el tipo de lesión durante los períodos de estudio, así como el tratamiento de las lesiones aneurismáticas se describe en la Tabla 5.9.

La HSA-A fue el patrón más frecuente durante todo el período de estudio, observándose un incremento de la prevalencia en los intervalos 2009-2011 y 2012-2013, superando el 80%. En contraposición, los pacientes con HSA-I presentaron un descenso progresivo desde un porcentaje del 23,7% en el período 2003-2005 al 8,3% en el intervalo 2012-2013.

El tratamiento de elección más frecuente en la HSA-A durante todo el período de estudio fue la embolización mediante DSA (superior al 85%). Aunque, en el último período estudiado (2012-2013) se observa un ligero incremento de los pacientes a los que se realiza clipaje quirúrgico.

**Tabla 5.9.** Evolución de la distribución de pacientes con HSA según el tipo de lesión durante el período de estudio, y manejo terapéutico de las lesiones aneurismáticas.

		<b>2003-2005</b> n=181 (33,8%)	<b>2006-2008</b> n=156 (29,1%)	<b>2009-2011</b> n=150 (28,0%)	<b>2012-2013</b> n=49 (9,1%)	
		<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>
<b>Tipo de Lesión</b>						---
	HSA-A	123 (72,8%)	109 (76,8%)	122 (82,4%)	42 (87,5%)	
	HSA-I	40 (23,7%)	27 (19%)	19 (12,8%)	4 (8,3%)	
	HSA-PM	3 (1,8%)	3 (3,5%)	7 (4,7%)	1 (2,1%)	
	MAV	3 (1,8%)	1 (0,7%)	0 (0%)	1 (2,1%)	
<b>Tratamiento</b>	<b>lesión</b>					
	<b>aneurismática</b>					
	Embolización	96 (85,0%)	87 (88,8%)	94 (87,0%)	29 (85,3%)	0,866
	Clipaje quirúrgico	3 (2,5%)	3 (2,8%)	6 (4,9%)	4 (9,5%)	---

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica; MAV: Malformación arterio-venosa.



### **5.3 DETERMINACIONES ANALÍTICAS Y CARACTERIZACIÓN DE LA DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS DESDE EL INGRESO HASTA EL DÍA 4.**

Los parámetros analíticos de los pacientes con HSA durante el ingreso en UCI aparecen listados en las Tablas 5.10-5.11. La evolución de la disfunción de órganos durante el ingreso se registra en las Tablas 5.12-5.13.

#### **5.3.1 Determinaciones analíticas durante la estancia en UCI**

Se registraron los peores valores de hemoglobina, sodio, glucosa y magnesio de los pacientes con HSA durante su ingreso en UCI. La media del peor valor de hemoglobina fue  $10,7 \pm 2,2$  g/dl y de hematocrito fue  $31,7 \pm 6,3\%$ , ambos valores fueron ligeramente inferiores que el valor de referencia, pero dentro de rangos admisibles para los pacientes neurocríticos. La media de los valores mínimos y máximos de sodio fueron  $135,8 \pm 6,4$  mEq/L y  $146,0 \pm 8,0$  mEq/L respectivamente, sin significación clínica al encontrarse en el límite de los valores de la normalidad (135,0 y 145,0 mEq/L). El rango normal para la glucemia se encontró entre 70 mg/dL y 110 mg/dL, de tal forma que el valor medio mínimo de la glucemia registrado estaba dentro del rango de la normalidad ( $98,7 \pm 39,0$  mg/dl) y la media del mayor valor ( $176,9 \pm 72,0$  mg/dl) fue superior al valor máximo de la normalidad, aunque sin significación clínica. La media del peor valor de magnesio registrado fue de  $1,9 \pm 0,3$  mEq/L, siendo inferior al rango de la normalidad en 0,2 mEq/L, pero sin relevancia para la clínica de los pacientes (Tabla 5.10).

En función del tipo de lesión, se encontraron diferencias significativas en los valores de hemoglobina mínima, nivel máximo de sodio y glucemia, aunque sin relevancia clínica. Al comparar los pacientes con HSA-A con respecto a HSA-I encontramos que los pacientes con HSA-A presentaron de forma significativa niveles inferiores de hemoglobina mínima ( $10,4 \pm 2,1$  vs.  $11,6 \pm 2,1$  g/dl) y hematocrito mínimo ( $30,8\% \pm 6,1\%$  vs.  $33,9\% \pm 5,9\%$ ), con unas determinaciones superiores de sodio máximo ( $147,1 \pm 8,6$  vs.  $142,8 \pm 3,8$  mEq/L) y glucemia máxima ( $179,2 \pm 67,1$  vs.  $161,1 \pm 80,4$  mg/dL). En contraposición, los pacientes con HSA-PM presentaron durante el ingreso

valores analíticos de todas las determinaciones en el rango de la normalidad (Tabla 5.11).

**Tabla 5.10.** Variables de laboratorio durante la estancia en UCI en el global de pacientes.

	<b>n</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>Hemoglobina mínima</b> (g/dl)	536	10,7±2,2	10,8	5,5	17,5
<b>Hematocrito mínimo</b> (%)	536	31,7±6,3	32,0	10,0	53,4
<b>Sodio mínimo</b> (mEq/L)	533	135,8±6,4	136,0	50	156
<b>Sodio máximo</b> (mEq/L)	535	146,0±8,0	144,0	130	199
<b>Glucosa mínima</b> (mg/dl)	533	98,7±39,0	91,0	5	665
<b>Glucosa máxima</b> (mg/dl)	535	176,9±72,0	162,0	66	564
<b>Magnesio mínimo</b> (mEq/L)	93	1,9±0,3	1,9	0,9	2,5

DT: Desviación típica

**Tabla 5.11.** Variables de laboratorio durante la estancia en UCI, según el tipo de lesión.

	<b>HSA-A n=396 (78,9%)</b>		<b>HSA-I n=90 (17,9%)</b>		<b>HSA-PM n=16 (3,2%)</b>		<b>p*</b>
	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	
<b>Hemoglobina mínima</b> (gr/dl)	10,4±2,1	10,3	11,6±2,1	11,8	12,5±1,9	12,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hematocrito mínimo</b> (%)	30,8±6,1	30,6	33,9±5,9	33,9	36,6±5,4	37,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>Sodio mínimo</b> (mEq/L)	135,4±6,9	136,0	136,6±4,2	137,0	137,0±2,5	136,5	0,061
<b>Sodio máximo</b> (mEq/L)	147,1±8,6	145,0	142,8±3,8	142,0	140,8±2,1	141,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Glucosa mínima</b> (mg/dl)	97,5±39,5	91,0	95,7±29,1	85,5	83,7±18,1	85,0	0,155
<b>Glucosa máxima</b> (mg/dl)	179,2±67,1	166,0	161,1±80,4	141,0	135,0±66,7	106,0	<b>&lt;0,001</b>
<b>Magnesio mínimo</b> (mEq/L)	1,9±0,3	1,9	1,9±0,3	2,0	1,8±0,0	1,8	0,499

DT: Desviación típica; HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica;

DT: Desviación típica

p\*: Se calculó al comparar la HSA-A con la muestra de HSA-I. Se excluye los pacientes con HSA-PM por presentar un pronóstico muy diferente.

### **5.3.2 Disfunción de órganos desde el ingreso hasta el día 4**

La valoración de la disfunción de órganos mediante SOFA total y sus componentes, en el día 0 y día 4 tanto en la muestra global y según el tipo de lesión, se muestra en las Tablas 5.12 y 5.13.

La media de SOFA total día 0 fue  $2,4 \pm 2,8$  puntos, a expensas principalmente del componente neurológico (media  $1,5 \pm 1,6$ ; mediana 1) seguido del respiratorio (media  $0,6 \pm 0,9$ ). En los otros componentes del SOFA los pacientes no presentaron disfunción, con una mediana de 0.

En relación al SOFA total día 4 fue valorado en 410 pacientes que permanecían ingresados en ese momento. La media del SOFA total día 4 fue  $2,9 \pm 3,1$  puntos, y de la misma forma que en el día 0, el componente neurológico representa la principal disfunción (media  $1,4 \pm 1,4$  puntos) siendo leve en la mayoría de los pacientes (222 (54,1%)), seguido de un 67,1% de los pacientes con disfunción ligera en el SOFA respiratorio día 4. En los otros componentes del SOFA día 4, en más del 90% de los pacientes la disfunción tuvo un valor  $\leq 1$  (Tabla 5.12).

Por tanto, sólo los componentes neurológico y respiratorio al ingreso y día 4 presentaron disfunción significativa con un número relevante de pacientes.

En función del tipo de lesión, los pacientes con HSA-A presentaron de forma significativa un mayor porcentaje de disfunción de órganos con respecto al subtipo HSA-I, con mayor número de pacientes con un valor  $\geq 2$  en el componente respiratorio (35,0% *vs.* 20,6%;  $p=0,026$ ) y neurológico (49,8% *vs.* 27,0%;  $p=0,001$ ). En la HSA-PM los pacientes no presentaron disfunción orgánica en ninguno de sus componentes. La gravedad global tanto el día 0 como el día 4 fue significativamente superior en la HSA-A (Tabla 5.13).

El SOFA medio se incrementa hasta el día 4 de ingreso tanto en la población global como en el caso de la HSA-A y HSA-I, siendo un incremento mayor de forma significativa en la HSA-A (Tabla 5.13).

**Tabla 5.12.** Valores del SOFA total y componentes, día 0, día 4 y  $\Delta$ SOFA día 4-0.

	<b>n</b>	<b>Media<math>\pm</math>DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>SOFA DÍA 0</b>				
Total	536	2,4 $\pm$ 2,8	1,0	(0-14)
Respiratorio	536	0,6 $\pm$ 0,9	0,0	(0-4)
Renal	536	0,1 $\pm$ 0,4	0,0	(0-4)
Hemodinámico	536	0,1 $\pm$ 0,6	0,0	(0-4)
Hepático	536	0,0 $\pm$ 0,2	0,0	(0-2)
Hematológico	536	0,1 $\pm$ 0,3	0,0	(0-3)
Neurológico	536	1,5 $\pm$ 1,6	1,0	(0-4)
<b>SOFA DÍA 4</b>				
<b>Total</b>	410	2,9 $\pm$ 3,1	2	(0-15)
<b>Respiratorio</b>	410	0,9 $\pm$ 1,1	0	(0-4)
$\leq 1$	275 (67,1%)			
$\geq 2$	135 (32,9%)			
<b>Renal</b>	410	0,2 $\pm$ 0,6	0	(0-4)
$\leq 1$	397 (96,8%)			
$\geq 2$	13 (3,2%)			
<b>Hemodinámico</b>	410	0,3 $\pm$ 0,8	0	(0-4)
$\leq 1$	363 (88,5%)			
$\geq 2$	47 (11,5%)			
<b>Hepática</b>	410	0,1 $\pm$ 0,3	0	(0-3)
$\leq 1$	404 (98,5%)			
$\geq 2$	6 (1,5%)			
<b>Hematológico</b>	410	0,1 $\pm$ 0,4	0	(0-4)
$\leq 1$	403 (98,3%)			
$\geq 2$	7 (1,7%)			
<b>Neurológico</b>	410	1,4 $\pm$ 1,4	1	(0-4)
$\leq 1$	222 (54,1%)			
$\geq 2$	188 (45,9%)			
<b><math>\Delta</math>SOFA total día 4-0</b>		0,8 $\pm$ 2,7	0	(-7- 11)

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DT: Desviación típica.

SOFA día 0: disfunción de órganos presente al ingreso; SOFA día 4: disfunción de órganos en el día 4 de ingreso.

$\Delta$ SOFA total día 4-0: SOFA día 4 – SOFA día 0.

**Tabla 5.13.** Valoración de la disfunción de órganos según el tipo de lesión, al ingreso, día 4 y  $\Delta$ SOFA día 4-0.

	<b>HSA-A</b> n=396 (78,9%)		<b>HSA-I</b> n=90 (17,9%)		<b>HSA-PM</b> n=16 (3,2%)		<b>p*</b>
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
<b>SOFA día 4</b>							
<b>Respiratorio</b>							<b>0,026</b>
≤1	214	65,0	50	79,4	8	100	
≥2	115	35,0	13	20,6	0	0	
<b>Renal</b>							0,955
≤1	319	97,0	61	96,8	8	100	
≥2	10	3,0	2	3,2	0	0	
<b>Hemodinámico</b>							0,221
≤1	291	88,4	59	97,3	8	100	
≥2	38	11,6	4	6,3	0	0	
<b>Hepática</b>							0,968
≤1	324	98,5	62	98,4	8	100	
≥2	5	1,5	1	1,6	0	0	
<b>Hematológico</b>							<b>0,023</b>
≤1	326	99,1	60	95,2	8	100	
≥2	3	0,9	3	4,8	0	0	
<b>Neurológico</b>							<b>0,001</b>
≤1	165	50,2	46	73,0	8	100	
≥2	164	49,8	17	27,0	0	0	
	<b>Media±DT (mediana)</b>		<b>Media±DT (mediana)</b>		<b>Media±DT (mediana)</b>		<b>p*</b>
<b>SOFA total día 0</b>	3,0±3,1 (2,0)		2,2±2,9 (1,0)		0,0±0,0 (0)		<b>0,033</b>
<b>SOFA total día 4</b>	2,4±2,6 (1,0)		1,3±2,1 (0)		0,3±0,6 (0)		<b>0,000</b>
<b>ΔSOFA total día 4-0</b>	0,8±2,7 (0)		0,7±2,4 (0)		-0,3±0,5 (0)		<b>0,020</b>

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica; DT: Desviación típica.

p\*: Se calcula al comparar HSA-A con la muestra de HSA-I. Se excluye los pacientes con HSA-PM por presentar un pronóstico muy diferente.

SOFA día 0: disfunción de órganos presente al ingreso; SOFA día 4: disfunción de órganos en el día 4 de ingreso;  $\Delta$ SOFA total día 4-0: SOFA día 4 – SOFA día 0.

## 5.4 INCIDENCIA DE COMPLICACIONES Y FACTORES ASOCIADOS

### 5.4.1 Complicaciones neurológicas

Las complicaciones neurológicas de los 536 pacientes y su manejo aparecen listadas en la Tabla 5.14.

Un 53,7% (95% IC: 49,4%-58,0%) de los pacientes presentaron alguna complicación neurológica durante su evolución intraUCI, siendo la más frecuente coma (46,5%), seguida por vasoespasmio (35,4%), hidrocefalia (28,0%), convulsiones (10,7%), y por último resangrado (7,8%).

En relación con el momento de presentación de las complicaciones directamente relacionadas con la HSA (vasoespasmio, hidrocefalia y resangrado), la hidrocefalia es la que presenta una mayor incidencia en las primeras 48 horas, seguida por vasoespasmio en los primeros 10 días tras el sangrado, y por último resangrado, que mantiene la incidencia hasta el día 20 (Figura 5.5).

A la hora de valorar el vasoespasmio es necesario tener en cuenta que se realizó profilaxis en la mayoría de los pacientes (94,0%). El diagnóstico se hizo mediante DTC en aproximadamente la mitad (48,7%) de los casos, seguido por la clínica (22,5%), DSA (19,3%) y evidencia de isquemia en la TAC craneal (9,6%). El tiempo medio de aparición fue de  $3,8 \pm 2,6$  días. En 144 (75,8%) pacientes se realizó tratamiento, siendo de elección el aumento de la PAM con fármacos vasoactivos (65,8%). La secuela neurológica más relevante fue el infarto cerebral en más de la mitad de los pacientes (55,8%). En relación con la hidrocefalia el diagnóstico se realizó a los  $2,2 \pm 3,4$  días desde el ingreso, y el tratamiento en la mayoría de los pacientes (86,7%) fue la colocación de DVE, con presencia de ventriculitis secundaria en 50 (38,5%) pacientes. Por último, el momento del resangrado fue a los  $6,2 \pm 6,5$  días, precisando en 10 (23,8%) pacientes evacuación quirúrgica del hematoma.

En pacientes con coma, se realizó monitorización de la PIC en 94 (93,1%) casos, presentando HTIC en la mitad (48,9%). En todos ellos se

realizó tratamiento con medidas de primer y segundo nivel. Las medidas de tercer nivel fueron necesarias en 9 (19,6%) pacientes, siendo de elección la craniectomía descompresiva (77,8%). Con respecto a la presencia de convulsión la mayoría de los pacientes recibieron profilaxis comicial, presentando clínica durante la estancia en UCI en 50 (10,7%) pacientes.

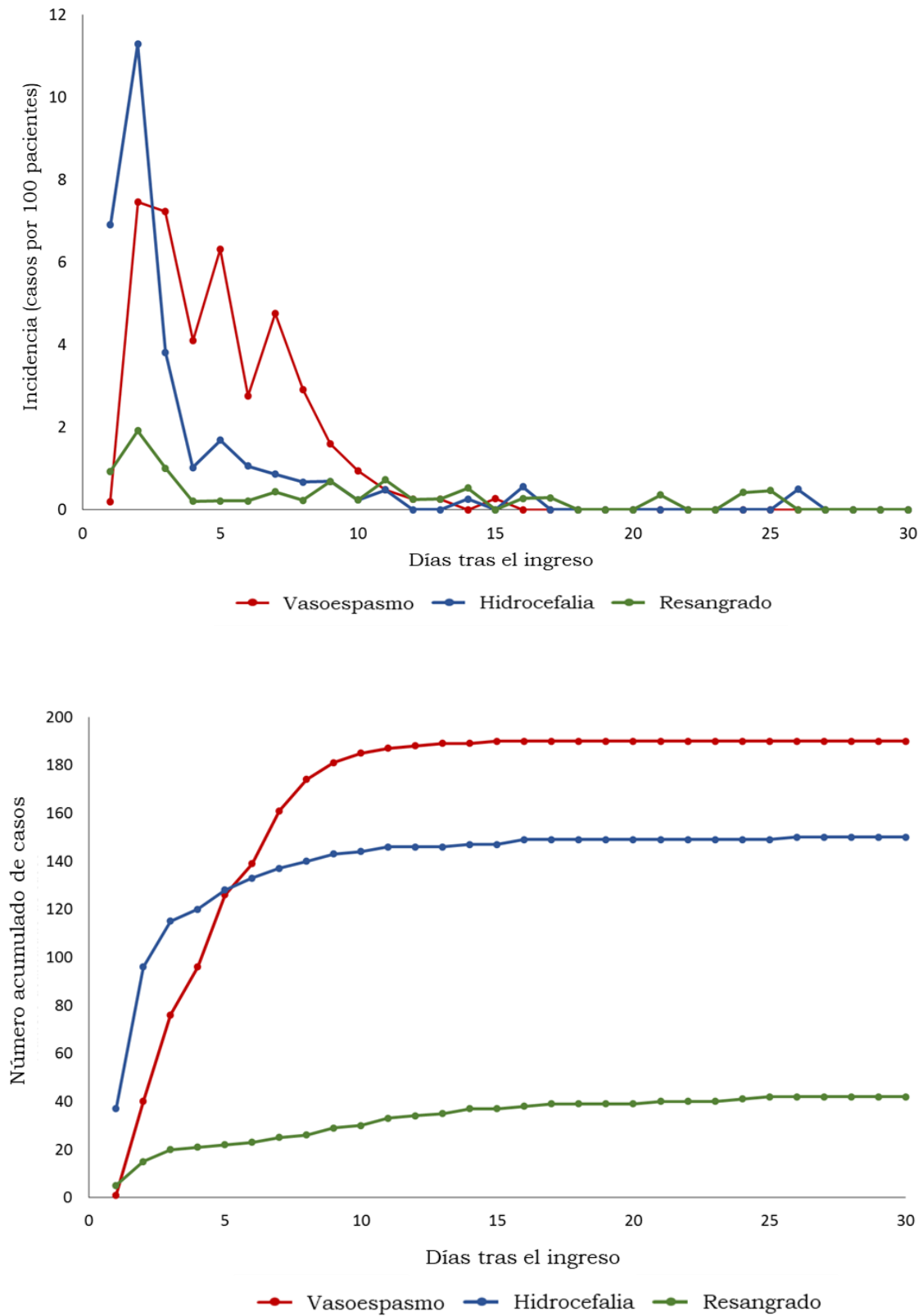


**Tabla 5.14.** Incidencia de complicaciones neurológicas y tratamiento durante el ingreso en UCI.

	n	%	95% IC	Media±DT (mediana)	Rango
<b>Resangrado</b>	42/536	7,8	5,5%-10,2%		
Días desde el ingreso al diagnóstico	42			6,2±6,5 (3,5)	(0-24)
Tratamiento quirúrgico	10	23,8			
<b>Vasoespasmo</b>	190/536	35,4	31,3%-39,6%		
Profilaxis vasoespasmo (Nimodipino)	504/536	94,0			
Método diagnóstico	190				
DTC	92	17,2			
Clínica	41	7,6			
DSA	38	7,1			
TAC	19	3,5			
Días desde el ingreso al diagnóstico	190			3,8±2,6 (3,0)	(0-14)
Seguimiento mediante DTC	354/536	67,3			
Tratamiento	144/190	75,8			
Soporte vasoactivo	127/144	66,8			
Hemodilución	102/144	53,7			
Infarto cerebral secundario	106/190	55,8	48,5%-63,1%		
<b>Hidrocefalia</b>	150/536	28,0	24,3%-32,1%		
Días desde el ingreso al diagnóstico	150			2,2±3,4 (1,0)	(0-25)
Tratamiento mediante DVE	130	86,7			
Ventriculitis secundaria	50/130	38,5	29,7%-47,2%		
<b>Coma</b>	101/536	18,8	42,1%-50,8%		
Monitorización de PIC	94/101	93,1			
HTIC	46/94	48,9	51,7%-65,3%		
Tratamiento HTIC					
1ª nivel: Sedo-relajación	46/46	100			
2º nivel:	46/46	100			
Terapia Hiperosmolar	37/46	80,4			
Hiperventilación	11/46	23,9			
3º nivel:	9/46	19,6			
Coma Barbitúrico	2/9	22,2			
Cirugía Descompresiva	7/9	77,8			
<b>Convulsiones</b>	50/536	10,7	6,8%-11,9%		
Profilaxis anticomicial	469/536	87,5			

DSA: Digital subtraction angiography; TAC: Tomografía Axial Computerizada Craneal; DTC: Doppler transcraneal; DVE: Drenaje ventricular externo; PIC: Presión intracraneal; HTIC: Hipertensión intracraneal; DT: Desviación típica; IC: Intervalo de Confianza

**Figura 5.5.** Incidencia diaria de complicaciones relacionadas directamente con la HSA.



#### **5.4.2 Complicaciones sistémicas**

La incidencia de complicaciones sistémicas durante el ingreso fue del 48,9% (95% IC: 44,6%-53,2%). La complicación más frecuente ha sido la relacionada con la disfunción de algún órgano en hasta el 50,7% de los pacientes, si no tenemos en cuenta la disfunción neurológica. La disfunción respiratoria fue la más frecuente (14,9%) seguida por disfunción cardiovascular (8,2%). En segundo lugar, se produjo sepsis grave en 146 pacientes (27,2%) con datos de shock séptico en menos de un tercio, seguido por las alteraciones cardíacas (15,5%) donde la mayoría son alteraciones en el ECG, y por último las alteraciones electrolíticas en 40 (7,5%) pacientes, donde el SIADH fue la más frecuente (Tabla 5.15).

**Tabla 5.15.** Incidencia de complicaciones sistémicas durante el ingreso en UCI.

	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>95% IC</b>
<b>Total</b>	262	48,9	44,6%-53,2%
<b>Alteraciones electrolíticas</b>	40/536	7,5	5,1%-9,8%
SIADH	26/40	65,0	
DI	14/40	35,0	
<b>Sepsis grave</b>	146/536	27,2	23,4%-31,1%
Shock séptico	29/146	19,9	
<b>Alteraciones cardíacas</b>	83/536	15,5	14,1%-20,7%
Electrocardiográficas	65/83	76,5	
Ecocardiográficas	28/83	33,7	
Shock cardiogénico	14/83	16,9	
<b>Disfunción de órganos</b>	272/536	50,7	46,4%-55,1%
Renal	29/536	5,4	3,4%-7,4%
Tratamiento con TCRR	21/29	77,7	
Respiratoria	80/536	14,9	11,8%-18,0%
Neumonía	36/536	6,7	
Edema Agudo de pulmón	23/536	4,3	
SDRA	21/536	3,9	
Cardiovascular (Shock)	44/536	8,2	5,8%-10,6%
Distributivo (séptico)	29/44	65,9	
Cardiogénico	14/44	31,8	
Hemorrágico	1/44	2,3	

SIADH: Secreción inadecuada de hormona antidiurética; DI: Diabetes insípida; TCRR: Técnicas continuas de reemplazo renal; SDRA: Síndrome de distress respiratorio del adulto; IC: Intervalo de Confianza.

### 5.4.3 Incidencia de complicaciones según el tipo de lesión

La incidencia de complicaciones durante el ingreso según el tipo de lesión, aparecen listadas en la Tabla 5.16.

En general, los pacientes con HSA-A presentaron mayor porcentaje de complicaciones, tanto neurológicas como sistémicas. Así, el 63,4% de los pacientes con HSA-A presentaron alguna complicación neurológica, frente al 32,2% de los pacientes con HSA-I y el 12,5% de las HSA-PM. En cuanto a alguna complicación sistémica se registraron en el 53,5% de la HSA-A, frente al 37,8% de las HSA-I. Sólo uno de los 16 casos con HSA-PM presentó alguna complicación sistémica.

Se han observado diferencias significativas entre los pacientes con HSA-A y HSA-I en cuanto a la presencia de vasoespasmo, resangrado, coma, sepsis grave y alteraciones cardíacas.

Entre los pacientes con HSA-A la principal complicación neurológica fue vasoespasmo (44,4%) seguido de hidrocefalia (30,8%). Asimismo, la sepsis grave fue la complicación sistémica más frecuente (33,6%) seguida por las alteraciones cardíacas (18,4%) y disfunción respiratoria (17,1%). En los pacientes con HSA-I las complicaciones neurológicas más frecuentes (con un porcentaje similar, aproximadamente 25%) fueron hidrocefalia y coma. Las complicaciones sistémicas predominantes fueron sepsis grave (11,1%), alteraciones cardíacas (10,0%) y disfunción respiratoria (7,8%), que ocurrieron en proporción similar sobre el 10%. Los pacientes con HSA-PM presentaron una evolución benigna, sólo 4 pacientes desarrollaron algún tipo de complicación (2 pacientes vasoespasmo, 1 paciente alteraciones en ECG y 1 paciente disfunción respiratoria).

**Tabla 5.16.** Incidencia de complicaciones durante el ingreso, según el tipo de lesión.

Complicaciones	HSA-A n=396 (78,9%)		HSA-I n=90 (17,9%)		HSA-PM n=16 (3,2%)		p*
	n	%	n	%	n	%	
<b>Neurológicas</b>	251	63,4	29	32,2	2	12,5	<b>0,000</b>
Vasoespasmo	176	44,4	11	12,2	2	12,5	<b>&lt;0,001</b>
Hidrocefalia	122	30,8	23	25,6	0	0	0,326
Resangrado	40	10,1	2	2,2	0	0	<b>0,012</b>
Coma	79	19,9	17	18,9	0	0	0,820
Convulsión	39	9,8	9	10,0	0	0	0,965
<b>Sistémicas</b>	212	53,5	34	37,8	1	6,3	<b>0,007</b>
Alteración electrolítica	33	8,3	5	5,6	0	0	0,376
Sepsis Grave	133	33,6	10	11,1	0	0	<b>&lt;0,001</b>
Alteraciones cardíacas							<b>0,054</b>
<i>Electrocardiográficas</i>	50	12,6	7	7,8	1	6,3	
<i>Ecocardiográficas</i>	23	5,8	2	2,2	0	0	
Ninguna	323	81,6	81	90,0	15	93,8	
Disfunción de órganos							<b>&lt;0,001</b>
Renal	21	5,3	4	4,4	0	0	
Respiratorio	68	17,1	7	7,8	1	6,3	
Cardiovascular	33	8,3	10	6,6	0	0	

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica.

p\*: Se calcula al comparar el grupo HSA-A con la muestra de pacientes HSA-I. Se excluye el grupo HSA-PM por presentar un pronóstico muy diferente.

#### 5.4.4 Factores asociados a la presencia de complicaciones

Se realizó un análisis con el objetivo de identificar las variables asociadas a la presencia de complicaciones durante el ingreso en UCI, en pacientes con HSA-A y HSA-I. Se excluyeron los pacientes con HSA-PM por presentar una evolución claramente más benigna al resto de los pacientes.

##### 5.4.4.1 Análisis bivariante

En la Tabla 5.17 y 5.18 se describen las variables que pueden estar relacionadas con las complicaciones neurológicas secundarias a HSA.

##### • **Vasoespasmó**

Las variables que resultaron asociarse significativamente con la presencia de vasoespasmó fueron la edad, los antecedentes personales de consumo de tóxicos, migraña y neoplasia, la demora en llegar al hospital y el hecho de debutar con convulsión (Tablas 5.17-5.18, Figura 5.6).

Los pacientes que tuvieron vasoespasmó como complicación eran más jóvenes (54,0 *vs.* 56,2;  $p < 0,001$ ). La incidencia de vasoespasmó fue significativamente mayor entre aquellos que presentaban antecedente de consumo de tóxicos (45,6 *vs.* 34,7%;  $p = 0,017$ ), siendo por el contrario menor entre los pacientes que referían migrañas habituales (5,3% *vs.* 36,7%;  $p = 0,013$ ), y aquellos con antecedente de alguna neoplasia (14,8% *vs.* 40,2%;  $p = 0,008$ ). La presencia de vasoespasmó fue a su vez más frecuente entre aquellos que presentaron convulsión en el debut clínico (53,0% *vs.* 36,2%;  $p = 0,009$ ).

No se observaron diferencias significativas en el sexo ni en las escalas de pronóstico tanto neurológico como globales.

##### • **Hidrocefalia**

Las variables asociadas significativamente con la presencia de hidrocefalia fueron la edad, la comorbilidad, los antecedentes personales de HTA y el uso de fármacos anticoagulantes/antiagregantes, la demora en

llegar al hospital, el coma de debut, y las escalas pronósticas tanto neurológicas como de gravedad global (Tablas 5.17-5.18, Figura 5.6).

Los pacientes que presentaron hidrocefalia eran de mayor edad (59,3 *vs.* 56,2;  $p=0,020$ ) y presentaban mayor I.Charlson (0,9 *vs.* 1,2;  $p=0,001$ ). La frecuencia de hidrocefalia resultó significativamente mayor entre los pacientes hipertensos (36,0% *vs.* 25,4%;  $p=0,012$ ) y aquellos con tratamiento antiagregante/anticoagulante (49,0% *vs.* 27,7%;  $p=0,002$ ). Así mismo, la incidencia de hidrocefalia fue mayor en aquellos pacientes que llegaron al hospital en las primeras 12 horas del inicio de la clínica, y entre los que presentaron coma con mayor frecuencia en el debut clínico (44,0% *vs.* 22,9%;  $p<0,001$ ).

El pronóstico al ingreso fue peor en pacientes con hidrocefalia, al presentar significativamente peor puntuación tanto en las escalas de pronóstico neurológico (GCS, H-H, Fisher y WFNS) como en las escalas de pronóstico global al ingreso en UCI (APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0).

No se observaron diferencias significativas en cuanto al sexo.

- **Resangrado**

Las variables relacionadas significativamente con el resangrado fueron el antecedente personal de HSA previa, la clínica de debut con cefalea, mareo o coma, y las escalas pronósticas (neurológicas y de gravedad global) al ingreso (Tablas 5.17-5.18, Figura 5.6).

Los pacientes con antecedente de una HSA previa presentaron resangrado de forma más frecuente (21,9% *vs.* 7,7%;  $p=0,014$ ), así como aquellos con coma de debut (13,2% *vs.* 6,4%;  $p=0,012$ ). En relación con las escalas pronósticas, los pacientes con resangrado presentaron de forma significativa una mayor gravedad con peores valores pronósticos tanto en las escalas de gravedad neurológica (GCS, H-H, Fisher y WFNS) como globales al ingreso en UCI (APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0).



No se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad, el sexo, la comorbilidad y la demora en llegar al hospital.

- **Coma**

Las variables relacionadas significativamente con la presencia de coma fueron la edad, el I.Charlson, el antecedente de HTA y tratamiento antiagregante/anticoagulante, la clínica de debut con cefalea, mareo, convulsiones o coma, la demora en llegar al hospital, y los valores de las escalas pronósticas al ingreso (Tablas 5.19-5.20).

Los pacientes que presentaron coma eran de más edad (59,0 *vs.* 55,5;  $p=0,005$ ) y con mayor comorbilidad (0,8 *vs.* 1,4;  $p=0,002$ ). Aquellos con antecedente de HTA presentaron coma con una frecuencia significativamente mayor (54,2% *vs.* 41,0%;  $p=0,004$ ), al igual que los pacientes a tratamiento antiagregante/anticoagulante (63,3% *vs.* 44,6%;  $p=0,013$ ). La incidencia fue también significativamente mayor entre los pacientes en los que el traslado al hospital tras la HSA se realizó en las primeras 12 horas. Según las manifestaciones clínicas al debut, la incidencia de coma fue significativamente mayor en los pacientes con convulsiones (59,1% *vs.* 44,5%;  $p=0,027$ ), siendo por el contrario significativamente menor en aquellos con cefalea (41,5% *vs.* 64,8%;  $p<0,001$ ) o mareo (35,8% *vs.* 60,0%;  $p<0,001$ ). Se constata que en los pacientes que debutaron con coma éste persiste durante la estancia (81,8% *vs.* 29,4%;  $p<0,001$ ).

La media de las variables GCS, H-H, Fisher, WFNS, APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0 presentaron, a su vez, diferencias estadísticamente significativas en función de la presencia de coma, con unos valores indicativos de peor pronóstico en los pacientes que presentaron dicha complicación.

- **Disfunción de órganos**

Las variables que se asociaron de forma estadísticamente significativa con la disfunción de órganos fueron la edad, el antecedente personal de HTA

y de fármacos anticoagulantes/antiagregantes, la demora en llegar al hospital, el coma de debut clínico y las escalas pronósticas al ingreso (Tabla 5.19-6.20).

Los pacientes que desarrollaron disfunción de algún órgano tenían significativamente mayor edad (61,3 *vs.* 54,7;  $p < 0,001$ ). La incidencia de disfunción orgánica fue más elevada entre los pacientes con antecedentes de HTA (44,3% *vs.* 30,4%;  $p = 0,002$ ), aquellos con tratamiento anticoagulante/antiagregante (57,1% *vs.* 33,9%;  $p = 0,001$ ), entre los pacientes que llegaron al hospital en las primeras 12 horas y entre aquellos que presentaron coma en el debut clínico (55,3% *vs.* 26,9%;  $p < 0,001$ ). En relación a las escalas pronósticas al ingreso en UCI, los pacientes con disfunción de órganos presentaron una mayor gravedad tanto en la valoración neurológica (GCS, H-H, Fisher y WFNS) como de gravedad global (APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0).

No se observaron diferencias significativas en cuanto al sexo y la comorbilidad.

**Tabla 5.17.** Incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con la HSA según diferentes factores. Variables cualitativas\*.

	Vasoespasmó		Hidrocefalia		Resangrado	
	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
<b>Sexo</b>		0,295		0,415		0,870
Hombres	68 (35,6%)		61 (31,9%)		17 (8,9%)	
Mujeres	119 (40,3%)		84 (28,5%)		25 (8,5%)	
<b>Antecedentes Personales</b>						
HSA previa		0,213		0,327		<b>0,014</b>
Si	9 (28,1%)		12 (37,5%)		7 (21,9%)	
No	178 (39,2%)		133 (29,3%)		35 (7,7%)	
HTA		0,984		<b>0,012</b>		0,421
Si	78 (38,4%)		73 (36,0%)		20 (9,9%)	
No	109 (38,5%)		72 (25,4%)		22 (7,8%)	
Hábitos tóxicos		<b>0,017</b>		0,758		0,425
Si	76 (45,6%)		51 (30,7%)		12 (7,2%)	
No	111 (34,7%)		94 (29,4%)		30 (9,4%)	
Migraña		<b>0,013</b>		0,743		0,410
Si	26 (5,3%)		15 (31,9%)		2 (4,3%)	
No	161 (36,7%)		130 (29,6%)		40 (9,1%)	
Poliquistosis		0,738		0,999		0,999
Si	4 (44,4%)		2 (22,2%)		0 (0%)	
No	183 (38,4%)		143 (30,0%)		42 (8,8%)	
Anticoagulación/Antiagregación		0,133		<b>0,002</b>		0,787
Si	14 (28,6%)		24 (49,0%)		3 (6,1%)	
No	173 (39,6%)		121 (27,7%)		39 (8,9%)	
Neoplasia		<b>0,008</b>		0,539		0,999
Si	7 (18,4%)		13 (34,2%)		3 (7,9%)	
No	180 (40,2%)		132 (29,5%)		39 (8,7%)	
<b>Manifestación clínica de debut</b>						
Cefalea		0,717		0,065		<b>0,020</b>
Si	145 (38,1%)		106 (27,8%)		27 (7,1%)	
No	42 (40,0%)		39 (37,1%)		15 (14,3%)	
Mareo		0,484		0,077		<b>0,016</b>
Si	108 (39,9%)		72 (26,6%)		16 (5,9%)	
No	79 (36,7%)		73 (34%)		26 (12,1%)	
Focalidad Neurológica		0,844		0,151		0,614
Si	23 (39,7%)		22 (37,9%)		4 (6,9%)	
No	164 (38,3%)		123 (28,7%)		38 (8,9%)	
Convulsión		<b>0,009</b>		0,929		0,541
Si	35 (53,0%)		20 (30,3%)		7 (10,6%)	
No	152 (36,2%)		125 (29,8%)		35 (8,3%)	
Coma		0,448		<b>&lt;0,001</b>		<b>0,012</b>
Si	65 (40,9%)		70 (44,0%)		21 (13,2%)	
No	122 (37,3%)		75 (22,9%)		21 (6,4%)	
<b>Demora en llegar al hospital (horas)</b>		<b>0,009</b>		<b>0,015</b>		---
< 6	84 (39,8%)		70 (33,2%)		20 (9,5%)	
6-12	70 (43,2%)		55 (34,0%)		16 (9,9%)	
12-24	18 (22,2%)		15 (18,5%)		5 (6,2%)	
≥ 24	15 (46,9%)		5 (15,6%)		1 (3,1%)	

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HTA: Hipertensión arterial

\*El análisis se realiza sólo con los pacientes con HSA-Aneurismática y HSA-Idiopática

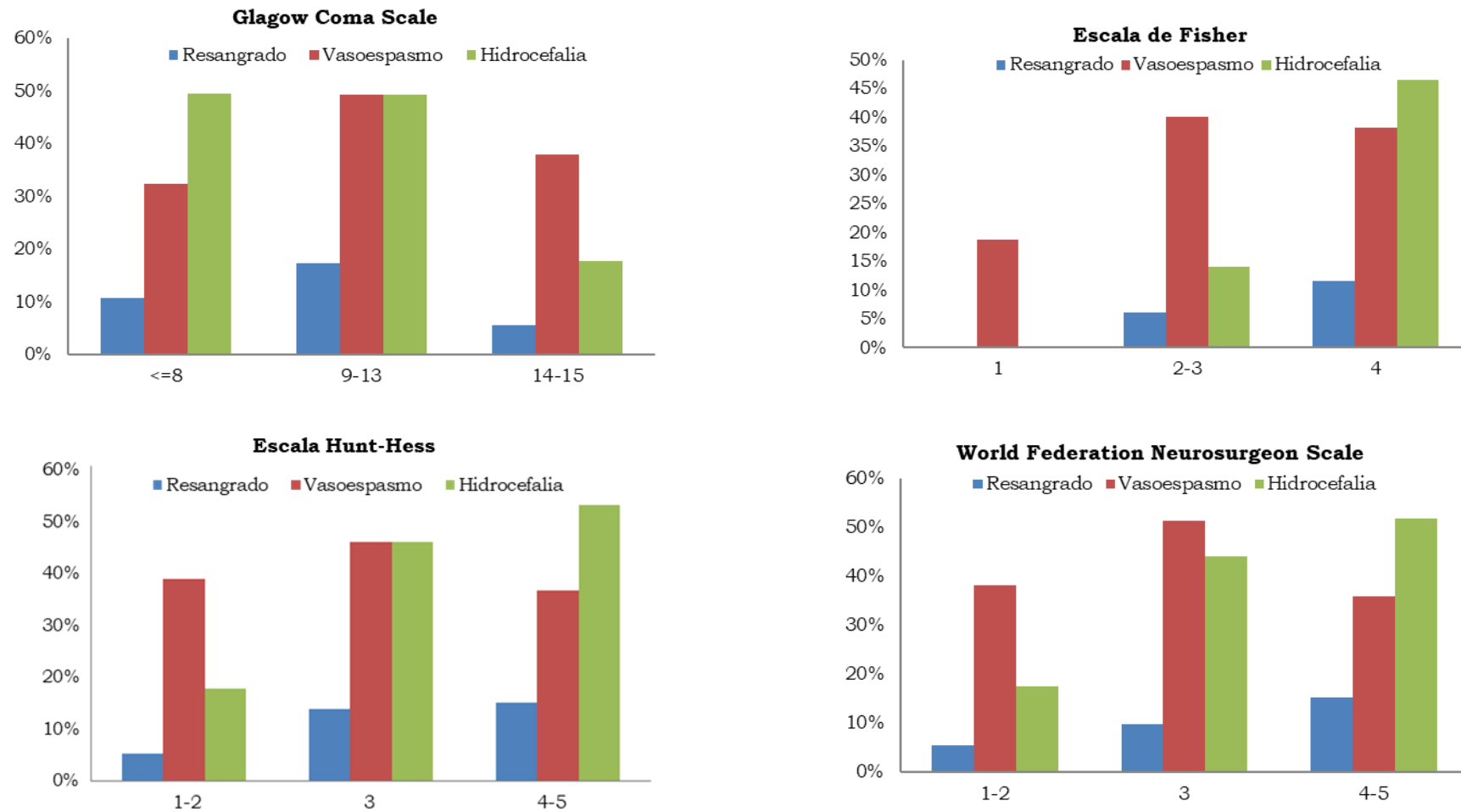
**Tabla 5.18.** Incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con la HSA según los diferentes factores. Variables cuantitativas\*.

	Vasoespasmo			Hidrocefalia			Resangrado		
	No	Si	p	No	Si	p	No	Si	p
	Media±DT (mediana)			Media±DT (mediana)			Media±DT (mediana)		
<b>Edad</b>	59,0±14,2 (58)	54,0±13,0 (54)	<b>&lt;0,001</b>	56,2±14,1 (55)	59,3±13,4 (60)	<b>0,020</b>	56,8±14,1 (56)	60,4±12,8 (60,5)	0,097
<b>Índice de Charlson</b>	0,7±1,3 (0)	0,5±0,8 (0)	0,099	0,6±1,1 (0)	0,9±1,2 (0)	<b>0,001</b>	0,6±1,1 (0)	0,8±1,1 (0,5)	0,092
<b>Escalas neurológicas</b>									
GCS	12,0±4,2 (15)	12,3±3,5 (14)	0,637	12,9±3,6 (15)	10,4±4,1 (11)	<b>&lt;0,001</b>	12,3±3,9 (15)	10,8±4,0 (10,5)	<b>0,003</b>
H-H	2,7±1,4 (2)	2,6±1,3 (2)	0,769	2,3±1,2 (2)	3,3±1,4 (3)	<b>&lt;0,001</b>	2,6±1,3 (2)	3,3±1,3 (3)	<b>0,001</b>
Fisher	3,1±1,0 (4)	2,6±1,3 (3)	0,293	3,0±0,9 (3)	3,7±0,6(4)	<b>&lt;0,001</b>	3,2±0,9 (3)	3,6±0,7 (4)	<b>0,006</b>
WFNS	2,7±1,5 (2)	2,6±1,4 (2)	0,780	2,3±1,3 (2)	3,4±1,4 (4)	<b>&lt;0,001</b>	2,3±1,4 (2)	3,4±1,5 (4)	<b>0,002</b>
<b>Escalas de gravedad global</b>									
APACHE II primeras 24 horas	11,9±6,6 (11)	10,7±5,8 (10)	0,057	0,6±1,1 (0)	0,9±1,2 (0)	<b>0,001</b>	11,2±6,2 (10)	13,8±7,1 (13)	<b>0,015</b>
SOFA total día 0	2,3±2,7 (1)	2,1±2,2 (1)	0,579	1,9±1,9 (1)	2,4±1,9 (2)	<b>0,001</b>	2,1±2,5 (1)	3,3±2,5 (3)	<b>&lt;0,001</b>

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DT: Desviación típica.

\*El análisis se realiza sólo con los pacientes con HSA-Aneurismática y HSA-Idiopática

**Figura 5.6.** Incidencia de complicaciones neurológicas relacionadas con la HSA según las diferentes escalas de pronóstico neurológico.



**Tabla 5.19.** Incidencia de coma y presencia de disfunción orgánica durante el ingreso en UCI según diferentes factores. Variables cualitativas\*.

	Coma		Disfunción de órganos	
	n (%)	p	n (%)	p
<b>Sexo</b>		0,600		0,872
Hombres	86 (45,0%)		70 (36,6%)	
Mujeres	140 (47,5%)		106 (35,9%)	
<b>Antecedentes Personales</b>				
HSA previa		0,437		0,081
Si	17 (53,1%)		7 (21,9%)	
No	209 (46,0%)		169 (37,2%)	
HTA		<b>0,004</b>		<b>0,002</b>
Si	110 (54,2%)		90 (44,3%)	
No	116 (41,0%)		86 (30,4%)	
Consumos tóxicos		0,421		0,106
Si	73 (44,0%)		52 (31,3%)	
No	153 (47,8%)		124 (38,8%)	
Migraña		0,568		<b>0,010</b>
Si	20 (42,6%)		9 (19,1%)	
No	206 (46,9%)		167 (38,0%)	
Poliquistosis		0,583		0,604
Si	5 (55,6%)		4 (44,4%)	
No	221 (46,3%)		172 (36,1%)	
Anticoagulación/Antiagregación		<b>0,013</b>		<b>0,001</b>
Si	31 (63,3%)		28 (57,1%)	
No	195 (44,6%)		148 (33,9%)	
Neoplasia		0,820		0,933
Si	17 (44,7%)		14 (36,8%)	
No	209 (46,7%)		162 (36,2%)	
<b>Manifestación clínica de debut</b>				
Cefalea		<b>&lt;0,001</b>		<b>0,001</b>
Si	158 (41,5%)		123 (32,3%)	
No	68 (64,8%)		53 (50,5%)	
Mareo		<b>&lt;0,001</b>		0,431
Si	97 (35,8%)		94 (34,7%)	
No	129 (60,0%)		82 (38,1%)	
Focalidad Neurológica		0,158		0,245
Si	32 (55,2%)		25 (43,1%)	
No	194 (45,3%)		151 (%)	
Convulsión		<b>0,027</b>		0,393
Si	39 (59,1%)		27 (40,9%)	
No	187 (44,5%)		149 (35,5%)	
Coma		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>
Si	130 (81,8%)		88 (55,3%)	
No	96 (29,4%)		88 (26,9%)	
<b>Demora en llegar al hospital (horas)</b>		<b>&lt;0,001</b>		<b>&lt;0,001</b>
< 6	121 (57,3%)		91 (43,1%)	
6-12	71 (43,8%)		67 (41,4%)	
12-24	24 (29,6%)		14 (17,3%)	
≥ 24	10 (31,3%)		4 (12,5%)	

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HTA: Hipertensión arterial.

\*El análisis se realiza sólo con los pacientes con HSA-Aneurismática y HSA-Idiopática

**Tabla 5.20.** Incidencia de coma y presencia de disfunción orgánica durante el ingreso en UCI según diferentes factores. Variables cuantitativas\*.

	Coma			Disfunción de órganos		
	No	Si	p	No	Si	p
	Media±DT (mediana)	Media±DT (mediana)		Media±DT (mediana)	Media±DT (mediana)	
<b>Edad</b>	55,5±14,5 (54)	59,0±13,2 (59)	<b>0,005</b>	54,7±14,3 (54)	61,3± (61,5)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Índice de Charlson</b>	0,5±0,9 (0)	0,8±1,4 (0)	<b>0,002</b>	0,6±1,0 (0)	0,7±1,3 (0)	0,269
<b>Escalas neurológicas</b>						
GCS	14,1±2,3 (15)	9,9±4,3 (10)	<b>&lt;0,001</b>	12,9±3,6 (15)	10,8±4,1 (13)	<b>&lt;0,001</b>
H-H	1,9±0,9 (2)	3,5±1,3 (4)	<b>&lt;0,001</b>	2,4±1,4 (2)	3,2±1,4 (3)	<b>&lt;0,001</b>
Fisher	2,8±1,0 (3)	3,7±0,6 (4)	<b>&lt;0,001</b>	3,0±1,0 (3)	3,5±0,7 (4)	<b>&lt;0,001</b>
WFNS	1,9±1,0 (2)	3,5±1,4 (4)	<b>&lt;0,001</b>	2,3±1,4 (2)	3,2±1,4 (3)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Escalas de gravedad global</b>						
APACHE II primeras 24 horas	8,8±4,7 (8)	14,5±6,6 (14)	<b>&lt;0,001</b>	10,0±5,8 (9)	14,0±6,4 (13)	<b>&lt;0,001</b>
SOFA total día 0	0,9±1,6 (0)	3,7±2,6 (4)	<b>&lt;0,001</b>	1,6±2,3 (1)	3,2±2,7 (3)	<b>&lt;0,001</b>

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DT: Desviación típica.

\*El análisis se realiza sólo con los pacientes con HSA-Aneurismática y HSA-Idiopática

### 5.4.4.2 *Análisis multivariante*

En la Tabla 5.21 se muestran los modelos finales de regresión logística para predecir de forma individual la aparición de cada complicación, ajustando por aquellas variables que en el análisis bivariado se encontraron asociadas con la complicación a describir.

De todas las variables que en el análisis bivariado se encontraron asociadas con la presencia de **vasoespasma**, en el modelo final objetivamos que, el riesgo de vasoespasma disminuye de forma significativa con la edad (OR=0,98; 95% IC: 0,96-0,99), es menor en aquellos pacientes con antecedente de neoplasia (OR=0,35; 95% IC: 0,15-0,85) y mayor en los que presentan convulsiones en el debut clínico (OR=1,80; 95% IC: 1,04-3,12). Finalmente se observó que la presencia de lesión aneurismática multiplica el riesgo de que se produzca vasoespasma por 5 (OR=5,55; 95% IC=0,2,84-10,86).

En el modelo de regresión logística final ajustado por todas las variables que en el análisis bivariado se encontraron asociadas con la **hidrocefalia**, objetivamos que, las únicas que tienen un efecto independiente para predecir esta complicación son la escala de H-H y de Fisher al ingreso. Así, el riesgo de hidrocefalia aumenta con una peor puntuación tanto en la escala de H-H (OR=1,32; 95% IC: 1,11-1,57) como en la de Fisher (OR=2,39; 95% IC=1,70-3,37). Se encuentra en el límite de la significación una demora en llegar al hospital superior a 12 horas (OR=0,6; 95% IC: 0,32-1,02) y el uso de tratamiento antiagregante/anticoagulante (OR=1,83; 95% IC: 1,04-3,13).

En el modelo de regresión logística final para la presencia de **resangrado**, tras ajustar por las variables relacionadas con las características del paciente y manifestaciones clínicas que se encontraron asociadas con el mismo, la única que tiene un efecto independiente para predecir dicha complicación es la presencia de HSA previa. El riesgo de resangrado durante el ingreso hospitalario aumenta si el paciente tiene como antecedente HSA previa (OR=2,88; 95% IC: 1,14-7,28). Tras tener en consideración variables pronósticas al ingreso en UCI, observamos que la



única variable con un efecto independiente para predecir resangrado es la escala de H-H (OR=1,38; 95% IC: 1,10-1,73). Y que la presencia de lesión aneurismática se encuentra en el límite de la significación para predecirlo (OR=3,69; 95% IC=0,86-15,81).

De todas las variables que en el análisis bivariado se encontraron asociadas con la presencia de **coma**, en el modelo final objetivamos que el riesgo de coma durante el ingreso hospitalario aumenta con la presencia de un peor valor en la escala de H-H (OR=1,66; 95% IC: 1,27-2,18), de forma similar con la escala de Fisher (OR=1,86; 95% IC: 1,40-2,55) y el SOFA total día 0 (OR=1,32; 95% IC: 1,14-1,53).

En el modelo final para predecir **disfunción de órganos**, encontramos que de las variables relacionadas con las características del paciente y manifestaciones clínicas que se encontraron asociadas en el análisis univariante, las únicas que tienen un efecto independiente son la edad, a mayor edad aumenta el riesgo de disfunción de algún órgano (OR=1,04; 95% IC: 1,02-1,06), y la demora en llegar al hospital, de modo que un retraso > 12 horas se asocia con un menor riesgo de fallo orgánico (OR=0,32; 95% IC: 0,18-0,56). Dentro de las escalas evaluadas al ingreso en UCI, la única con efecto pronóstico independiente fue la escala H-H (OR=1,20; 95% IC=1,04-1,38), así a mayor puntuación se asocia con mayor riesgo de disfunción de órganos. La presencia de lesión aneurismática multiplica el riesgo de que se produzca disfunción orgánica casi por 3 (OR=2,88; 95% IC=1,55-5,37).

## Resultados

**Tabla 5.21.** Modelos de regresión logística para predecir complicaciones ajustando por características sociodemográficas al ingreso, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas y tipo de lesión\*.

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Vasoespasmo</b>					
Edad	-0,023	<b>0,002</b>	<b>0,977</b>	0,964	0,992
Neoplasia previa	-1,042	<b>0,020</b>	<b>0,353</b>	0,147	0,846
Convulsión	0,589	<b>0,036</b>	<b>1,801</b>	1,038	3,125
Lesión aneurismática	1,714	<b>&lt;0,001</b>	<b>5,553</b>	2,839	10,860
Constante	-0,674	0,196	0,510		
	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Hidrocefalia</b>					
Demora en llegar al hospital > 12 horas	-0,563	0,057	0,570	0,319	1,017
Anticoagulación/Antiagregación	0,605	0,073	1,831	0,344	3,551
H-H	0,276	<b>0,002</b>	<b>1,318</b>	1,105	1,574
Escala Fisher	0,873	<b>&lt;0,001</b>	<b>2,393</b>	1,701	3,367
Lesión aneurismática	-0,205	0,501	0,085	0,449	1,480
Constante	-4,385	<b>&lt;0,001</b>	0,012		
	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Resangrado</b>					
HSA previa	1,057	<b>0,026</b>	<b>2,877</b>	1,137	1,057
H-H	0,319	<b>0,006</b>	<b>1,376</b>	1,096	0,319
Lesión aneurismática	1,306	0,078	3,693	0,863	1,306
Constante	-4,569	<b>&lt;0,001</b>	0,010		-4,569
	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Coma</b>					
H-H	0,507	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,660</b>	1,265	2,180
Escala Fisher	0,634	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,885</b>	1,395	2,546
SOFA total día 0	0,275	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,317</b>	1,135	1,527
Lesión aneurismática	0,503	0,116	1,654	0,883	3,098
Constante	-4,481	<b>&lt;0,001</b>	0,011		
	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Disfunción de algún órgano</b>					
Edad	0,038	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,039</b>	1,023	1,055
Demora en llegar al hospital >12 horas	-1,151	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,316</b>	0,178	0,562
H-H	0,352	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,422</b>	1,221	1,656
Lesión aneurismática	1,059	<b>0,001</b>	<b>2,882</b>	1,547	5,371
Constante	-4,414	<b>&lt;0,001</b>	0,012		

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; H-H: Escala Hunt-Hess; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

\*El análisis se realiza sólo con los pacientes con HSA-Aneurismática y HSA-Idiopática

## 5.5 ESTANCIA, MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y FACTORES ASOCIADOS

### 5.5.1 Estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria

La estancia media en UCI de los pacientes con HSA fue de  $9,9 \pm 9,1$  días, con una mediana de 7 días, y la estancia media hospitalaria de  $36,6 \pm 90,3$  días (mediana=20 días). De los 536 pacientes incluidos en este estudio, fallecieron durante el ingreso hospitalario 149 pacientes. Esto conlleva una mortalidad intrahospitalaria global del 27,8% (95% IC: 23,9%-31,7%), siendo la muerte encefálica la principal causa de muerte (75,8%) (Tabla 5.22).

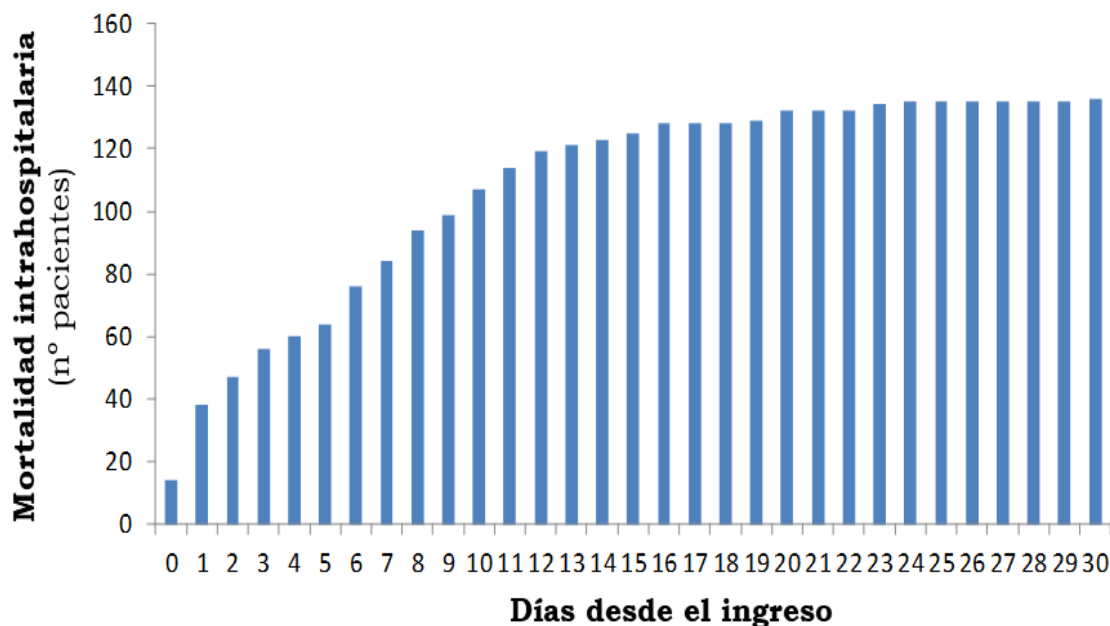
La mediana de tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el fallecimiento fue de 6 días (rango intercuartílico 2-11 días). Un 30,7% de los pacientes fallecidos durante su estancia en el hospital murieron en las primeras 48 horas tras el ingreso, a los 7 días habían fallecido el 54,9% y a los 14 días tras el ingreso el 80,4% de los fallecidos (Figura 5.7).

**Tabla 5.22.** Estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria.

	<b>n</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Estancia en UCI</b> (días)	536	9,9±9,1	7,0	(0-56)
<b>Estancia Hospitalaria</b> (días)	536	36,6±90,3	20	(0-1485)
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	149	27,8	23,9%-31,7%	
<b>Causa de muerte intrahospitalaria</b>				
Muerte encefálica	113	75,8		
Parada cardiorrespiratoria	18	12,1		
Shock séptico	13	8,7		
Otras causas	5	3,4		
• Adecuación terapéutica	4	2,7	esfuerzo	
• Sin filiar	1	0,7		

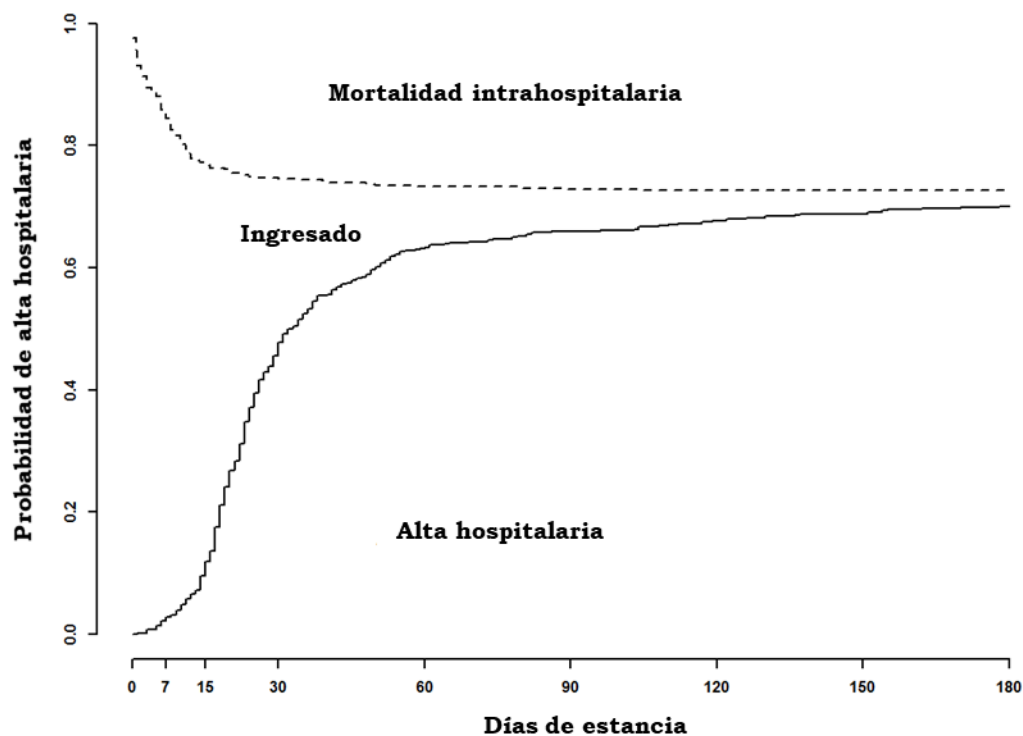
DT: Desviación típica.

**Figura 5.7.** Distribución de los pacientes fallecidos durante su ingreso hospitalario, según el número de días transcurridos desde el ingreso hasta el fallecimiento.



En la Figura 5.8 se muestra la probabilidad acumulada de muerte durante el ingreso hospitalario y la probabilidad de recibir el alta hospitalaria a diferentes momentos. La incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria es del 15,5% en la primera semana de ingreso, alcanzando el 25,4% al mes de haber ingresado (24,3% de mortalidad intra-UCI). La probabilidad de irse de alta durante el primer mes de ingreso es de un 47,8%, permaneciendo ingresados en ese momento el 26,8% de los pacientes.

**Figura 5.8.** Incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria y probabilidad de recibir el alta hospitalaria.



	<b>Tiempo de estancia hospitalaria</b>					
	<b>7 días</b>	<b>15 días</b>	<b>1 mes</b>	<b>2 meses</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>
<b>Probabilidad acumulada de:</b>						
<b>Muerte intrahospitalaria</b>	15,50%	23,20%	25,4%	26,7%	27,1%	27,5%
En UCI	14,9%	22,4%	24,3%	24,3%	24,3%	24,3%
Tras el alta de UCI	1,1%	1,9%	2,6%	2,6%	2,6%	2,6%
<b>Alta hospitalaria</b>	2,80%	12,0%	47,80%	63,30%	65,98%	70,0%
<b>Permanecer ingresado</b>	81,70%	64,80%	26,80%	10,00%	6,92%	2,50%

### **5.5.2 Estancia y mortalidad intrahospitalaria según el tipo de lesión**

La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor en los pacientes con HSA-A con respecto a la HSA-I (28,5% *vs.* 12,2%;  $p=0,001$ ), siendo la muerte encefálica la principal causa de muerte en el grupo aneurismático (77,0% *vs.* 45,5%), a diferencia del HSA-I cuya principal causa de muerte fue el shock séptico (45,5% *vs.* 54,5%). Los pacientes con lesión aneurismática, en comparación con HSA-I, presentaron una mayor estancia en UCI, sin diferencias en la mediana de estancia hospitalaria, que se situó en torno a los 21 días. Ninguno de los pacientes con HSA-PM falleció durante el ingreso, registrando las estancias más cortas tanto en UCI (mediana=3,5 días) como en el hospital (mediana=19,5 días) (Tabla 5.23).

En las Figuras 5.9-5.10 y en la Tabla 5.24 se muestra la probabilidad acumulada de mortalidad intrahospitalaria y la probabilidad de recibir el alta hospitalaria a lo largo del tiempo según el tipo de HSA. Tal y como se puede observar, la mortalidad intrahospitalaria es más alta en la HSA-A desde el primer día de ingreso, y aquellos pacientes que sobreviven reciben el alta hospitalaria de forma más tardía en comparación con la HSA-I.

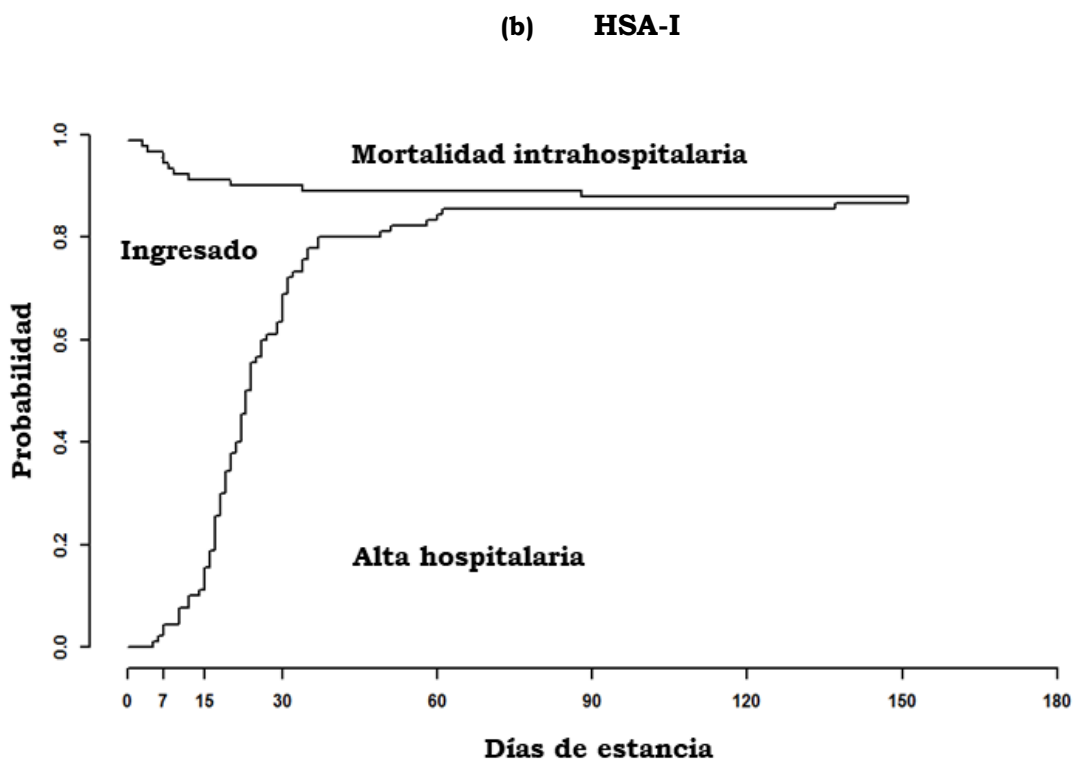
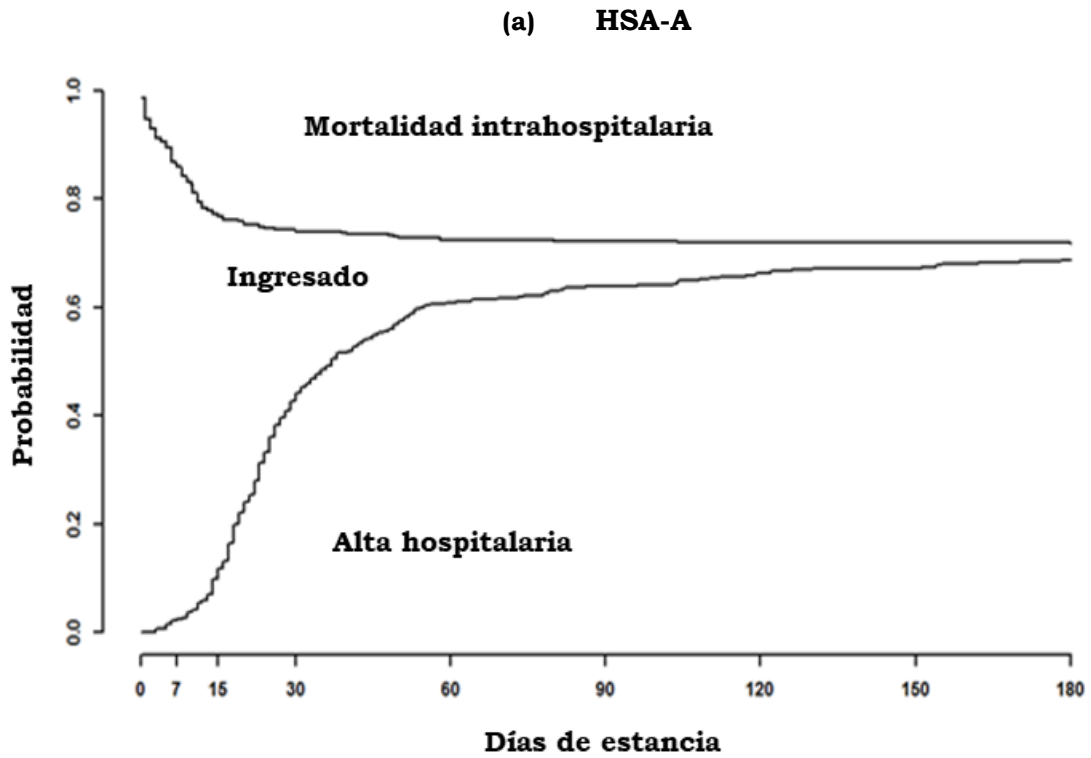
**Tabla 5.23.** Estancia en UCI, estancia hospitalaria y mortalidad intrahospitalaria, según el tipo de lesión.

	<b>HSA-A</b> n=396 (78,9%)		<b>HSA-I</b> n=90 (17,9%)		<b>HSA-PM</b> n=16 (3,2%)		<b>P*</b>
	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	
<b>Estancia en UCI (días)</b>	11,1±9,4	9	7,5±7,6	4	3,6±2,3	3,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>Estancia Hospitalaria (días)</b>	38,9±88,8	21	25,6±22,5	21,5	20,3±5,2	19,5	0,954
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>P*</b>
<b>Mortalidad intrahospitalaria</b>	113	28,5	11	12,2	0	0	<b>0,001</b>
<b>Causa de muerte intrahospitalaria</b>							-
Muerte encefálica	87	77,0	5	45,5	0	0	
Parada cardiorrespiratoria	16	14,2	0	0	0	0	
Shock séptico	5	4,4	6	54,5	0	0	
Otra causa	5	4,4	0	0	0	0	

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica; DT: Desviación típica.

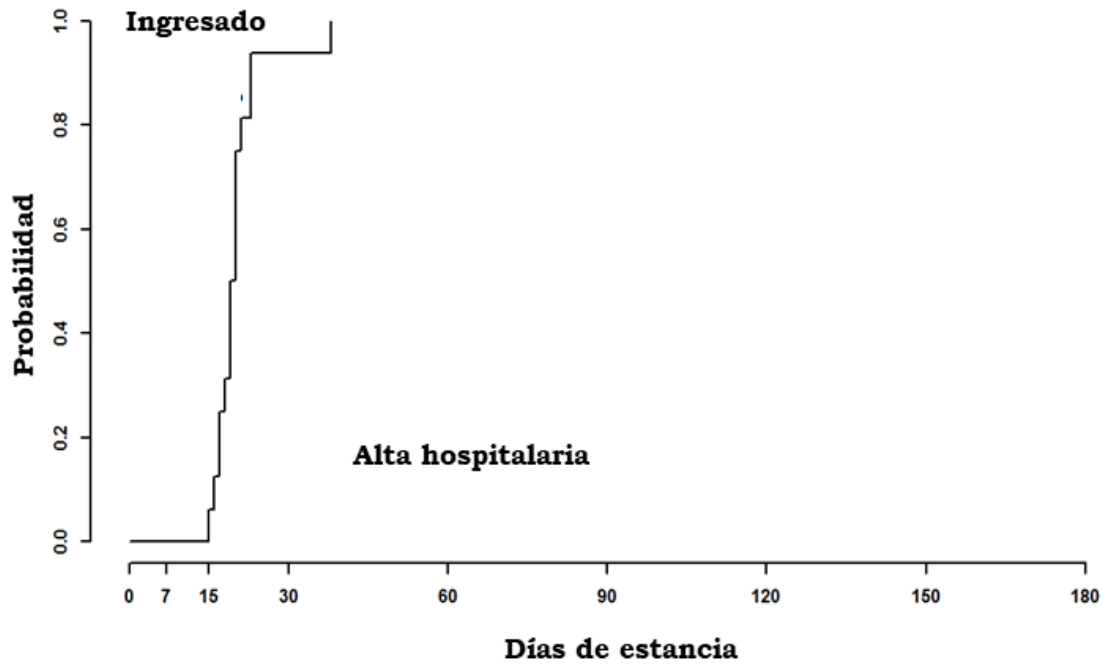
p\*: Se calcula al comparar el grupo HSA-A con la muestra de pacientes HSA-I. Se excluye los pacientes con HSA-PM por presentar un pronóstico muy diferente.

**Figura 5.9.** Incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria y probabilidad de recibir el alta hospitalaria, según el tipo de lesión.





(c) HSA-PM



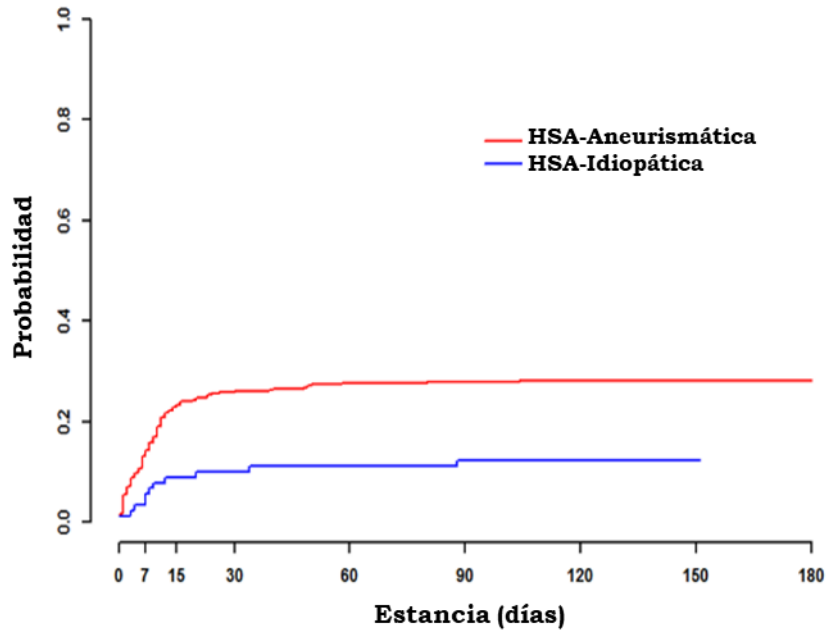
**Tabla 5.24.** Incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria y probabilidad de recibir el alta hospitalaria, según el tipo de lesión.

	<b>Tiempo de estancia hospitalaria</b>					
	<b>7 días</b>	<b>15 días</b>	<b>1 mes</b>	<b>2 meses</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>
<b>HSA-A</b>						
Muerte intrahospitalaria	14,10%	23,20%	26,00%	27,50%	27,78%	28,28%
Alta hospitalaria	2,52%	11,87%	44,19%	60,86%	63,89%	68,69%
Permanecer ingresado	83,38%	64,93%	29,81%	11,64%	8,33%	3,03%
<b>HSA-I</b>						
Muerte intrahospitalaria	5,55%	8,89%	10,00%	11,17%	12,57%	-
Alta hospitalaria	4,44%	15,56%	68,89%	84,44%	85,56%	-
Permanecer ingresado	90,01%	75,55%	21,11%	4,39%	1,87%	-
<b>HSA-PM</b>						
Muerte intrahospitalaria	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Alta hospitalaria	0%	6,25%	93,75%	100%	100%	100%
Permanecer ingresado	100,00%	93,75%	6,25%	0,00%	0,00%	0,00%

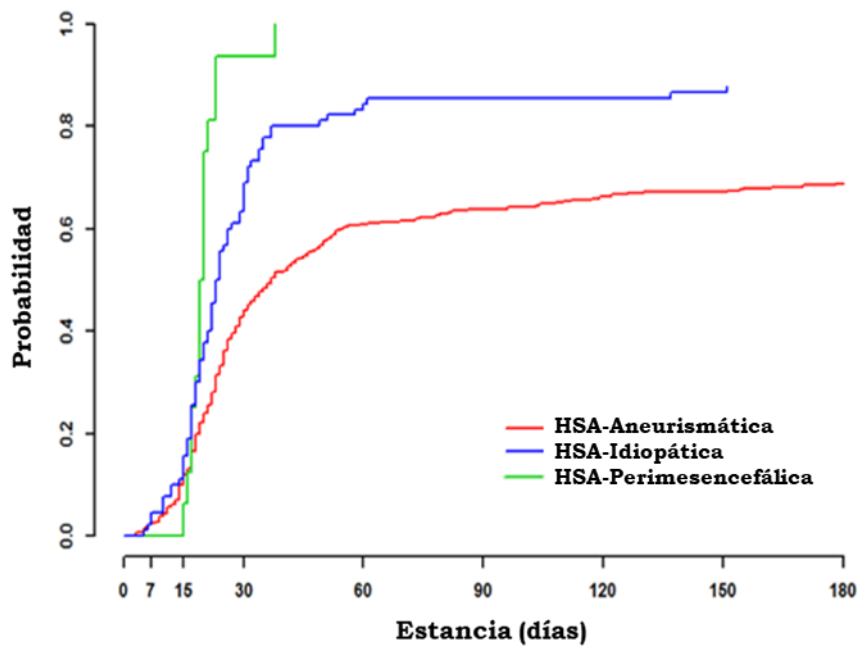
HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica.

**Figura 5.10.** Incidencia acumulada de mortalidad intrahospitalaria y probabilidad de recibir el alta hospitalaria, según el tipo de lesión.

**(a) Mortalidad intrahospitalaria**



**(b) Tras el alta hospitalaria**



### **5.5.3 Factores relacionados con la mortalidad intrahospitalaria**

#### *5.5.3.1 Análisis bivariante*

Se realizó un análisis con el objetivo de identificar las variables asociadas a la mortalidad intrahospitalaria, incluyendo los pacientes con HSA-A y HSA-I. Se excluyeron los pacientes con HSA-PM por presentar una evolución claramente más benigna al resto de los pacientes.

En las tablas 5.25-5.28 se muestran los resultados obtenidos para determinar la asociación de diferentes variables con la mortalidad intrahospitalaria.

Las variables que se relacionan de forma significativa con la mortalidad intrahospitalaria fueron: edad, comorbilidad, demora en llegar al hospital, presencia de HTA, consumo de tóxicos, tratamiento antiagregante/anticoagulante, presentación clínica de debut con cefalea, mareo y coma, escalas pronósticas al ingreso, así como desarrollo de las complicaciones de resangrado, hidrocefalia, coma y disfunción de órganos (renal, cardíaco, respiratorio).

Los pacientes que fallecen en el hospital presentaron una media de edad significativamente mayor a la de los que sobrevivieron (61,0 *vs.* 55,5;  $p < 0,001$ ), y una mayor comorbilidad valorada según el I.Charlson (1,0 *vs.* 0,0;  $p < 0,001$ ). La mortalidad fue similar en hombres y mujeres, falleciendo el 27,9% de los hombres y el 29,2% de las mujeres ( $p = 0,751$ ). La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente mayor entre los pacientes atendidos en las primeras 6 (32,9%) ó 12 (32,4%) horas del inicio de la clínica que en pacientes atendidos entre las 12-24 horas siguientes (13,4%) o pasadas 24 horas (17,6%) ( $p = 0,002$ ) (Tabla 5.25).

En relación con los antecedentes personales, se encontró que los pacientes con HTA previa (35,7% *vs.* 23,4%;  $p = 0,002$ ) o a tratamiento con fármacos antiagregantes/anticoagulantes (42,3% *vs.* 27,1%;  $p = 0,022$ ) presentaban de forma significativa una mayor mortalidad. De la misma forma, en relación a las manifestaciones clínicas, la mortalidad fue

significativamente mayor entre los pacientes que debutaron con coma (56,0% *vs.* 13,9%;  $p < 0,001$ ).

Por otra parte, se observaron cifras de mortalidad intrahospitalaria significativamente más bajas entre los pacientes que presentaron consumo de tóxicos como antecedente (22,8% *vs.* 31,5%;  $p = 0,039$ ) o un debut clínico con cefalea (23,8% *vs.* 47,2%;  $p < 0,001$ ) y mareo (19,7% *vs.* 39,0%;  $p < 0,001$ ). En relación con el resto de antecedentes personales y manifestaciones clínicas al debut, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria (Tabla 5.25).

Con respecto a las escalas de pronóstico neurológico al ingreso (GCS, H-H, Fisher y WFNS), el grupo de pacientes que fallecen en el hospital presentan de forma significativa unos peores valores de puntuación funcional al ingreso en UCI que aquellos pacientes que no fallecen, tanto de forma global como en el análisis estratificado (Figura 5.11). De la misma forma ocurre con las escalas de pronóstico global al ingreso en UCI (APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0). Así, los pacientes que fallecen mientras están ingresados presentan un peor valor al ingreso tanto en la escala de APACHE II en las primeras 24 h (17,3 *vs.* 9,8;  $p < 0,001$ ) como en la escala SOFA total día 0 (4,7 *vs.* 1,5;  $p < 0,001$ ) que aquellos que no fallecen (Tabla 5.26).

Si tenemos en cuenta el nivel de consciencia al debut y al ingreso en UCI, el grupo de pacientes que debuta con coma presentan mayor mortalidad intrahospitalaria independientemente del GCS al ingreso en UCI (Tabla 5.27).

Los pacientes con HSA-A a los que se les trató la lesión responsable del sangrado presentaron una mortalidad intrahospitalaria significativamente inferior que aquellos en los que no se realizó tratamiento (19,6% *vs.* 42,6%;  $p = 0,001$ ). A su vez, aquellos pacientes con múltiples lesiones aneurismáticas presentaron una mortalidad ligeramente superior que aquellos con una única lesión, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (34,3% *vs.* 27,4%;  $p = 0,249$ ).

Con respecto a las complicaciones durante el ingreso, encontramos que los pacientes que presentaron algún tipo de complicación neurológica presentaron una mayor mortalidad que aquellos pacientes sin ninguna complicación (32,8% *vs.* 22,5%;  $p=0,013$ ). Si analizamos de forma individual cada complicación observamos que los pacientes con resangrado (66,7% *vs.* 25,3%;  $p<0,001$ ), hidrocefalia (39,3% *vs.* 24,3%;  $p=0,001$ ) y desarrollo de coma durante el ingreso (38,6% *vs.* 26,3%;  $p=0,019$ ) presentaban significativamente una mayor mortalidad que los que no la presentaban.

En relación a la presencia de alteraciones hidroelectrolíticas, encontramos que fallecían más los pacientes que desarrollaron DI (64,3% *vs.* 27,7%;  $p=0,003$ ), a diferencia de los que desarrollaron SIADH en los que no se encontraron diferencias significativas (15,4% *vs.* 29,4%;  $p=0,125$ ). A la hora de valorar las complicaciones sistémicas durante la estancia en UCI encontramos que para los pacientes que tuvieron disfunción de algún órgano su mortalidad intrahospitalaria fue significativamente superior a los que no desarrollaron ninguna disfunción orgánica (35,5% *vs.* 24,9%;  $p=0,011$ ). Al analizar de forma individual las disfunciones de órganos observamos que los pacientes que presentaron disfunción cardíaca (44,6% *vs.* 25,2%;  $p<0,001$ ), disfunción renal (65,5% *vs.* 26,5%;  $p<0,001$ ) o disfunción respiratoria (73,5% *vs.* 25,6%;  $p=0,002$ ) tuvieron de forma significativa mayor mortalidad (Tabla 5.28).

**Tabla 5.25.** Mortalidad intrahospitalaria según características sociodemográficas y la presentación clínica al ingreso.

	<b>FALLECIDO (n=149)</b>	<b>NO FALLECIDO (n=371)</b>		
	<b>Media±DT (mediana)</b>	<b>Media± DT (mediana)</b>	<b>p</b>	<b>OR (95% IC)</b>
<b>Edad</b>	61,0±13,5 (62,0)	55,5±14,1 (54,0)	<b>&lt;0,001</b>	1,03 (1,0-1,0)
<b>I. Charlson</b>	1,0±1,5 (1,0)	0,0±0,9 (0)	<b>&lt;0,001</b>	1,4 (1,2-1,7)
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>p</b>	<b>RR (95% IC)</b>
<b>Sexo</b>			0,751	
Hombres	58 (27%)	150 (72,1%)		0,94 (0,7-1,2)
Mujeres	91 (29,2%)	221 (70,8%)		1
<b>Antecedentes Personales</b>				
HSA previa			0,707	
Si	11 (31,4%)	24 (68,6%)		
No	138 (28,5%)	347 (71,5%)		
HTA			<b>0,002</b>	
Si	79 (35,7%)	142 (64,3%)		
No	70 (23,4%)	229 (76,6%)		
Consumo de tóxicos			<b>0,039</b>	
Si	39 (22,8%)	132 (77,2%)		
No	110 (31,5%)	239 (68,5%)		
Migraña			0,498	
Si	12 (24,5%)	37 (75,5)		
No	137 (29,1%)	334 (70,9%)		
Poliquistosis			0,568	
Si	4 (36,4%)	7 (63,6%)		
No	145 (28,5%)	364 (71,5%)		
Anticoagulación/Antiagregación			<b>0,022</b>	
Si	22 (42,3%)	30 (57,7%)		
No	127 (27,1%)	341 (72,9%)		
Neoplasia			0,713	
Si	11 (26,2%)	31 (73,8%)		
No	138 (28,9%)	340 (71,1%)		
<b>Manifestación clínica de debut</b>				
Cefalea			<b>&lt;0,001</b>	
Si	91 (23,8%)	304 (77,0%)		0,5 (0,4-0,7)
No	58 (47,2%)	67 (53,6%)		1
Mareo			<b>&lt;0,001</b>	
Si	55 (19,7%)	224 (80,3%)		0,5 (0,4-0,7)
No	94 (39,0%)	147 (61,0%)		1
Focalidad Neurológica			0,988	
Si	18 (28,6%)	45 (71,4%)		1,0 (0,6-1,5)
No	131 (28,7%)	326 (71,3%)		1
Convulsión			0,948	
Si	20 (29,0%)	49 (71,0%)		1,1 (0,8-1,6)
No	129 (28,6%)	322 (71,4%)		1
Coma			<b>&lt;0,001</b>	
Si	102 (56,0%)	80 (44,0%)		3,7 (2,8-4,9)
No	47 (13,9%)	291 (86,1%)		1
<b>Demora en llegar al hospital (horas)</b>			<b>0,002</b>	
< 6	76 (32,9%)	155 (67,1%)		1
6-12	56 (32,4%)	117 (67,6%)		0,96 (0,7-1,3)
12-24	11 (13,4%)	71 (86,6%)		0,4 (0,3-0,8)
≥ 24	6 (17,6%)	28 (82,4%)		0,6 (0,3-1,2)

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HTA: Hipertensión arterial; DT: Desviación Típica; OR: Odds Ratio; RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza

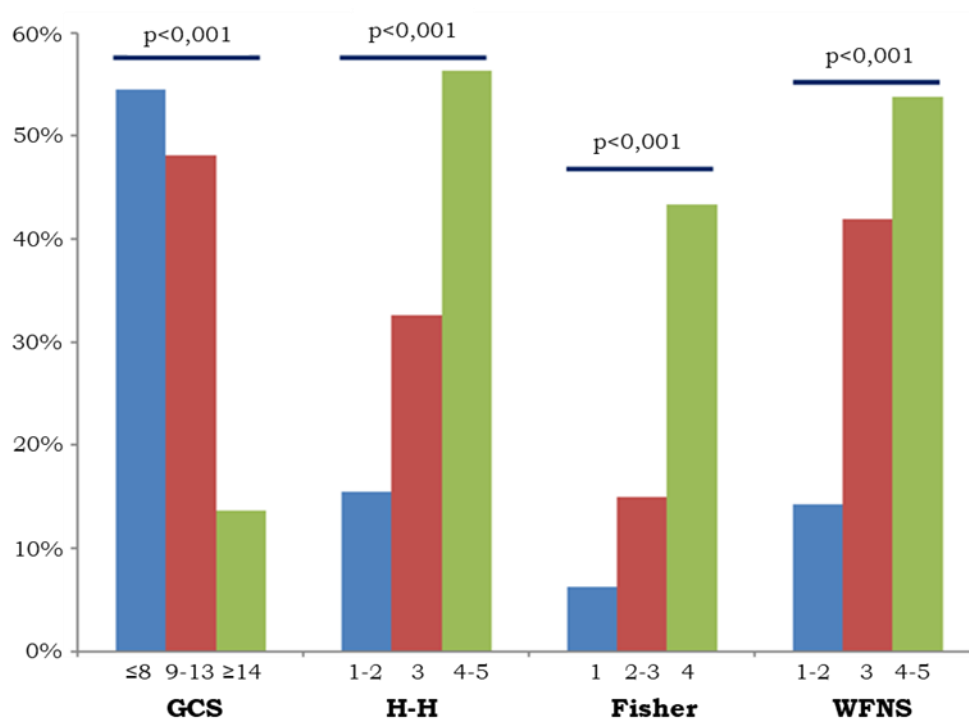
**Tabla 5.26.** Mortalidad intrahospitalaria según las escalas de pronóstico neurológico y de gravedad global al ingreso en UCI.

	FALLECIDO (n=149)		NO FALLECIDO (n=371)		p	OR (95% IC)
	Media± DT	Mediana	Media± DT	Mediana		
<b>Escalas neurológicas</b>						
GCS	8,9±4,5	9,0	13,0±3,4	15,0	<0,001	0,8 (0,8-0,8)
H-H	3,7±1,4	4,0	2,3±1,2	2,0	<0,001	2,1 (1,8-2,4)
Fisher	3,7±0,6	4,0	3,0±1,0	3,0	<0,001	2,8 (2,1-3,7)
WFNS	3,8±1,4	4,0	2,3±1,3	2,0	<0,001	1,9 (1,7-2,2)
<b>Escalas de gravedad global</b>						
APACHE II primeras 24 horas	17,3±7,2	17,0	9,8±5,2	9,0	<0,001	1,2 (1,2-1,3)
SOFA total día 0	4,7±3,2	5,0	1,5±2,0	1,0	<0,001	1,5 (1,4-1,7)
ΔSOFA total 4-0	2,1±3,6	2,0	0,4±2,3	0,0	<0,001	1,3 (1,2-1,4)
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>p</b>	<b>RR (95% IC)</b>
<b>Escalas neurológicas categorizadas</b>						
GCS					<0,001	
≤8	73	54,5	61	45,5		1
9-13	37	46,8	42	53,2		0,68 (0,53-0,89)
≥14	39	12,7	268	87,3		0,19 (0,14-0,27)
H-H					<0,001	
1-2	45	14,2	271	85,8		1
3	15	32,6	31	67,4		2,10 (1,29-3,43)
4-5	89	56,3	69	43,7		3,63 (2,71-4,86)
Fisher					<0,001	
1	0	0	16	100		1
2-3	34	14,5	200	85,5		2,39 (0,35-16,36)
4	115	42,6	155	57,4		6,93 (1,03-46,48)
WFNS					<0,001	
1-2	40	13,0	268	87,0		1
3	18	41,9	25	58,1		2,93 (1,88-4,58)
4-5	91	53,8	78	46,2		3,77 (2,78-5,12)

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DT: Desviación típica; OR: Odds ratio; RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de confianza



**Figura 5.11.** Mortalidad intrahospitalaria según las escalas de pronóstico neurológico al ingreso.



GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale

**Tabla 5.27.** Mortalidad intrahospitalaria según el nivel de consciencia, tanto en el debut como al ingreso.

COMA DE DEBUT		FALLECIDO		NO FALLECIDO	
		n	%	n	%
<b>NO</b>	<b>GCS al ingreso UCI</b>				
	≤8	15	78,9	4	21,1
	9-13	21	72,4	8	27,6
	≥14	251	87,8	35	12,2
<b>SI</b>	<b>GCS al ingreso UCI</b>				
	≤8	45	39,5	69	60,5
	9-13	21	42,0	29	58,0
	≥14	13	76,5	4	23,5

GCS: Glasgow Coma Scale

**Tabla 5.28.** Mortalidad intrahospitalaria según el manejo de la lesión aneurismática y las complicaciones presentadas durante el ingreso hospitalario.

	<b>FALLECIDO</b>		<b>NO FALLECIDO</b>		<b>p</b>	<b>RR (95% IC)</b>
	(n=149)		(n=371)			
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>		
<b>Aneurismas múltiples</b>					0,249	
Si	23	34,3	44	65,7		1,2 (0,8-1,8)
No	90	27,4	239	72,6		1
<b>Tratar la lesión aneurismática</b>					<b>0,001</b>	
Si	60	19,6	246	80,4		0,5 (0,3-0,7)
No	20	42,6	27	57,4		1
<b>Complicaciones neurológicas</b>					<b>0,013</b>	
Si	102	32,8	209	67,2		1,4 (1,0-1,8)
No	47	22,5	162	77,5		1
Resangrado					<b>&lt;0,001</b>	
Si	28	66,7	14	33,3		0,9 (0,7-1,1)
No	121	25,3	357	74,7		1
Vasoespasmio					0,562	
Si	51	27,7	137	72,9		0,9 (0,7-1,2)
No	98	29,5	234	70,5		1
Hidrocefalia					<b>0,001</b>	
Si	59	39,3	91	60,7		1,6 (1,3-2,1)
No	90	24,3	280	75,7		1
Coma					<b>0,019</b>	
Si	39	38,6	62	61,4		9,3 (5,7-15,2)
No	110	26,3	309	73,7		1
Convulsiones					0,379	
Si	17	34,0	33	66,0		1,2 (0,8-1,8)
No	132	28,1	338	71,9		1
<b>Alteraciones hidroelectrolíticas</b>						
SIADH						
Si	4	15,4	22	84,6	0,125	2,8 (2,3-3,5)
No	145	29,4	349	70,6		1
DI					<b>0,003</b>	
Si	9	64,3	5	35,7		2,3 (1,5-3,4)
No	140	27,7	366	72,3		1
<b>Sepsis grave</b>					0,369	
Si	46	31,5	100	68,5		1,1 (0,8-1,5)
No	103	27,5	271	72,5		1
<b>Alteraciones cardíacas</b>					<b>&lt;0,001</b>	
Si	41	44,6	51	55,4		1,7 (1,3-2,2)
No	108	25,2	320	74,8		1
<b>Disfunción de órganos</b>					<b>0,011</b>	
Si	65	35,5	118	64,5		1,5 (1,2-2,0)
No	84	24,9	253	75,1		1
Renal					<b>&lt;0,001</b>	
Si	19	65,5	10	34,5		2,4 (1,8-3,2)
No	130	26,5	361	73,5		1
Respiratoria					<b>0,002</b>	
Si	36	73,5	43	26,5		1,7 (1,3-2,3)
No	113	25,6	328	74,4		1

SIADH: Secreción inadecuada de ADH; DI: Diabetes Insípida; RR: Riesgo relativo; IC: Intervalo de confianza

### 5.5.3.2 *Análisis multivariante*

Se realizó un análisis multivariante de regresión logística para determinar aquellas variables asociadas de forma independiente a una mayor mortalidad intrahospitalaria. Para ello, se consideraron todas aquellas variables que se asociaron de forma significativa a la mortalidad intrahospitalaria en el análisis multivariante, que fueron introducidas en el modelo mediante una estrategia de pasos sucesivos hacia adelante.

- Se ajustó en primer lugar por las variables relacionadas con las características sociodemográficas del paciente y las manifestaciones clínicas de debut. De ellas, las únicas que tienen un efecto independiente para predecir mortalidad son la edad, la comorbilidad (I.Charlson), la presencia de coma de debut y el presentar una demora en llegar al hospital >12 horas. Así, el riesgo de muerte durante el ingreso hospitalario aumenta con la edad (OR=1,02; 95% IC: 1,00-1,04), con la comorbilidad (OR=1,24; 95% IC: 1,02-1,50), y es mayor en pacientes con coma de debut (OR=5,83; 95% IC: 3,55-9,58), mientras que es menor en aquellos pacientes que llegan al hospital pasadas las 12 horas del episodio (OR=0,52; 95% IC: 0,23-0,97). El hecho de fallecer durante la estancia hospitalaria no se relacionó con el hecho de presentar clínica de mareo o cefalea en el momento del ingreso (Tabla 5.29).
- Tras incluir en un modelo de regresión logística estas cuatro variables, ajustando por las escalas pronósticas neurológicas y de gravedad global al ingreso en UCI, observamos que las variables con un efecto independiente para predecir mortalidad son el coma de debut (OR=2,19; 95% IC: 1,16-4,13), el APACHE II en las primeras 24 horas (OR=1,10; 95% IC: 1,04-1,17) y el SOFA total al día 0 (OR=1,24; 95% IC=1,06-1,44), encontrándose en el límite de la significación estadística la escala Fisher (OR=1,43; 95% IC: 0,99-2,06) (Tabla 5.30). Además, se intentó determinar en este modelo aquellos componentes del SOFA total día 0 que tenían efecto independiente para predecir mortalidad, resultando significativo el SOFA respiratorio

el día 0 (OR=1,36; 95% IC: 1,03-1,80) junto con el coma de debut (OR=2,20; 95% IC: 1,23-3,94), la escala Fisher (OR=1,55; 95% IC: 1,10-2,19) y el APACHE II en las primeras 24 horas (OR=1,12; 95% IC: 1,06-1,18) (Tabla 5.31).

- Posteriormente se ajustó además por las complicaciones neurológicas relacionadas de forma directa con la presencia de HSA (vasoespasma, resangrado, hidrocefalia y coma) durante el ingreso. Las variables asociadas de forma independiente con una mayor mortalidad intrahospitalaria son el coma de debut (OR=10,49; 95% IC=4,22-26,08), la presencia de resangrado (OR=3,89; 95% IC=1,77-8,55), el desarrollo de coma (OR=13,47; 95% IC: 5,28-34,32), el valor del APACHE II en las primeras 24 horas (OR=1,10; 95% IC=1,03-1,16) y el SOFA total día 0 (OR=1,15; 95% IC=1,01-1,32) (Tabla 5.32). Si se ajusta el modelo según los componentes del SOFA día 0, las variables asociadas de forma independiente a la mortalidad intrahospitalaria son el coma de debut (OR=16,11; 95% IC=6,17-42,04), la presencia de resangrado (OR=3,98; 95% IC=1,79-8,87), el desarrollo de coma (OR=17,96; 95% IC=6,93-46,57), el valor de APACHE II en las primeras 24 horas (OR=1,14; 95% IC=1,08-1,21) y el componente respiratorio del SOFA día 0 (OR=1,56; 95% IC=1,15-2,11)(Tabla 5.33).
- Junto con las variables anteriormente descritas se ajustó un modelo de regresión logística añadiendo además el tipo de lesión que ocasiona el sangrado en el espacio subaracnoideo. No se objetivó una asociación significativa de la mortalidad intrahospitalaria según el tipo de lesión (p=0,478) (Tabla 5.34).
- Finalmente, se ajustó el modelo de regresión logística teniendo en cuenta el  $\Delta$ SOFA total 4-0. Para ello se consideraron los pacientes que permanecen ingresados el día 4 (n=410). En este análisis el riesgo de muerte durante el ingreso hospitalario aumentaba con la edad (OR=1,04; 95% IC=1,01-1,06), en los pacientes que debutaron con coma (OR=6,16; 95% IC=1,92-19,78), se asocia con un mayor SOFA total día 0 (OR=1,35; 95% IC=1,12-1,63), con la presencia de

resangrado (OR=3,49; 95% IC=1,53-7,92), coma (OR=5,93; 95% IC=1,81-19,45) y aumenta con un mayor valor del  $\Delta$ SOFA total 4-0 (OR=1,31; 95% IC=1,17-1,47). El hecho de fallecer durante la estancia hospitalaria no se relacionó ni con el desarrollo de hidrocefalia ni con el APACHE II en las primeras 24 horas, ambas presentes en el modelo previo (Tabla 5.35).

**Tabla 5.29.** Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas y las manifestaciones clínicas de debut.

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Edad</b>	0,020	<b>0,008</b>	<b>1,020</b>	1,004	1,037
<b>I.Charlson</b>	0,212	<b>0,034</b>	<b>1,236</b>	1,016	1,503
<b>Demora en llegar al hospital &gt;12 horas</b>	-0,655	<b>0,039</b>	<b>0,519</b>	0,279	0,966
<b>Cefalea</b>	-0,133	0,618	0,875	0,519	1,529
<b>Mareo</b>	-0,229	0,353	0,796	0,491	1,288
<b>Coma de debut</b>	1,763	<b>0,000</b>	<b>5,827</b>	3,545	9,578
<b>Constante</b>	-2,685	0,000			

B: Coeficiente de regresión; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

**Tabla 5.30.** Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut y escalas pronósticas al ingreso.

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Edad</b>	0,005	0,602	1,005	0,986	1,025
<b>I.Charlson</b>	0,100	0,348	1,106	0,896	1,363
<b>Demora en llegar al hospital &gt;12 horas</b>	-0,351	0,292	0,704	0,367	1,353
<b>Coma de debut</b>	0,782	<b>0,016</b>	<b>2,186</b>	1,158	4,128
<b>GCS</b>	0,059	0,318	1,061	0,945	1,191
<b>H-H</b>	0,361	0,144	1,435	0,884	2,330
<b>Fisher</b>	0,358	<b>0,055</b>	<b>1,430</b>	0,993	2,059
<b>WFNS</b>	-0,337	0,163	0,714	0,445	1,146
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,096	<b>0,001</b>	<b>1,101</b>	1,038	1,167
<b>SOFA total día 0</b>	0,213	<b>0,006</b>	<b>1,237</b>	1,063	1,440
<b>Constante</b>	-5,384	0,000			

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

**Tabla 5.31.** Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas neurológicas, APACHE II en las primeras 24 horas y componentes del SOFA total día 0.

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Coma de debut</b>	0,789	<b>0,008</b>	<b>2,201</b>	1,230	3,938
<b>Fisher</b>	0,438	<b>0,013</b>	<b>1,550</b>	1,095	2,193
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,115	<b>0,000</b>	<b>1,121</b>	1,063	1,183
<b>SOFA neurológico día 0</b>	-0,018	0,883	0,982	0,768	1,255
<b>SOFA respiratorio día 0</b>	0,309	<b>0,031</b>	<b>1,361</b>	1,029	1,802
<b>Constante</b>	-4,425	0,000			

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

**Tabla 5.32.** Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas y complicaciones desarrolladas durante el ingreso.

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Edad</b>	2,780	<b>0,000</b>	<b>16,112</b>	6,174	42,044
<b>Coma de debut</b>	0,300	0,154	1,349	0,894	2,038
<b>Fisher</b>	0,132	<b>0,000</b>	<b>1,141</b>	1,076	1,210
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	-0,262	0,062	0,769	0,584	1,013
<b>SOFA total día 0</b>	0,442	<b>0,005</b>	<b>1,555</b>	1,147	2,109
<b>Resangrado</b>	1,382	<b>0,001</b>	<b>3,984</b>	1,789	8,872
<b>Hidrocefalia</b>	-0,870	<b>0,002</b>	<b>0,419</b>	0,239	0,735
<b>Coma</b>	2,888	<b>0,000</b>	<b>17,958</b>	6,925	46,572
<b>Constante</b>	-5,376	0,000			

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

**Tabla 5.33.** Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas (neurológicas, APACHE II primeras 24 h y componentes SOFA día 0) y complicaciones desarrolladas durante el ingreso.

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Coma de debut</b>	2,350	<b>&lt;0,001</b>	<b>10,490</b>	4,219	26,086
<b>Fisher</b>	0,149	0,475	1,161	0,771	1,748
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,090	<b>0,002</b>	<b>1,095</b>	<b>1,033</b>	<b>1,160</b>
<b>SOFA neurológico día 0</b>	0,144	<b>0,031</b>	<b>1,154</b>	1,013	1,315
<b>SOFA respiratorio día 0</b>	0,442	<b>0,005</b>	<b>1,555</b>	1,147	2,109
<b>Resangrado</b>	1,358	<b>0,001</b>	<b>3,887</b>	1,767	8,549
<b>Hidrocefalia</b>	-0,816	<b>0,004</b>	<b>0,442</b>	0,253	0,772
<b>Coma</b>	2,600	<b>&lt;0,001</b>	<b>13,467</b>	5,284	34,321
<b>Constante</b>	-5,250	0,000			

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

**Tabla 5.34** Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas, complicaciones y tipo de lesión.

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Edad</b>	0,012	0,267	1,012	0,991	1,033
<b>Coma de debut</b>	2,668	<b>0,000</b>	<b>14,414</b>	<b>5,295</b>	<b>39,237</b>
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,066	<b>0,035</b>	<b>1,068</b>	<b>1,005</b>	<b>1,136</b>
<b>SOFA total día 0</b>	0,154	<b>0,032</b>	<b>1,166</b>	<b>1,013</b>	<b>1,342</b>
<b>Resangrado</b>	1,358	<b>0,001</b>	<b>3,890</b>	<b>1,787</b>	<b>8,467</b>
<b>Hidrocefalia</b>	-0,678	<b>0,018</b>	<b>0,508</b>	<b>0,290</b>	<b>0,890</b>
<b>Coma</b>	2,840	<b>0,000</b>	<b>17,109</b>	<b>6,203</b>	<b>47,189</b>
<b>Lesión aneurismática</b>	0,293	0,478	1,341	0,596	3,017
<b>Constante</b>	-5,250	0,000			

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.



**Tabla 5.35.** Modelo de regresión logística para predecir mortalidad intrahospitalaria ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas, complicaciones y  $\Delta$ SOFA día 4-0.

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Edad</b>	0,037	<b>0,004</b>	<b>1,038</b>	1,012	1,064
<b>Coma de debut</b>	1,817	<b>0,002</b>	<b>6,155</b>	1,916	19,776
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,302	<b>0,002</b>	<b>1,353</b>	1,121	1,633
<b>SOFA total día 0</b>	0,032	0,378	1,032	0,962	1,107
<b>Resangrado</b>	1,249	<b>0,003</b>	<b>3,486</b>	1,534	7,921
<b>Hidrocefalia</b>	-0,284	0,382	0,752	0,398	1,424
<b>Coma</b>	1,780	<b>0,003</b>	<b>5,928</b>	1,806	19,454
<b><math>\Delta</math>SOFA total 4-0</b>	0,273	<b>0,000</b>	<b>1,313</b>	1,172	1,472
<b>Constante</b>	-6,429	0,000			

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

## **5.6 DISCAPACIDAD FUNCIONAL Y SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA.**

La discapacidad se valoró mediante las escalas pronósticas de funcionalidad al alta y en el seguimiento post-alta (GCS al alta de UCI, GOS al alta de UCI y GOS y Rankin a los 6 y 12 meses del alta hospitalaria), la necesidad de traqueotomía durante el ingreso y la presencia de alteraciones psiquiátricas tras el episodio de HSA. Dichas características globales de los pacientes aparecen reflejadas en la Tabla 5.36.

En el momento del alta de UCI la mayoría de los pacientes presentaban un buen nivel funcional valorado mediante GCS  $\geq 14$  (78,2%; 95% IC: 74,0%-82,3%) con unos valores medios de  $13,8 \pm 2,4$  puntos y un GOS  $\geq 4$  (70,6%; 95% IC: 66,0%-75,1%) con una media de  $4,0 \pm 1,0$  puntos. A los seis meses los pacientes presentaron una ligera discapacidad al presentar un GOS medio de  $4,3 \pm 0,9$  puntos y unos valores medios de Rankin de  $1,5 \pm 1,4$  puntos. Con una evolución clínica ligeramente favorable a los 12 meses al presentar una mejoría en las escalas de valoración de GOS y Rankin con unos valores medios de  $4,6 \pm 0,8$  y  $1,0 \pm 1,4$  puntos, respectivamente.

El 7,3% de los pacientes precisaron traqueostomía durante el ingreso para un adecuado soporte respiratorio. Un número reducido de pacientes (9,4%) desarrolló algún tipo de alteración psiquiátrica tras la presencia de HSA.

El seguimiento extrahospitalario se realizó en 326 pacientes (88,8%) por los Servicios de Neurología y/o Neurocirugía. En 57 pacientes no pudo realizarse el seguimiento tras el alta hospitalaria por ser de otra comunidad autónoma y no existir un acceso a la historia clínica ni tener un registro del tipo de seguimiento.

**Tabla 5.36.** Discapacidad funcional de los pacientes con HSA tras el ingreso en UCI y alta hospitalaria.

	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>95% IC</b>	<b>Media± DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Rango</b>
<b>Escalas Pronósticas</b>						
GCS al alta de UCI	407/536			13,8±2,4	15,0	4-15
≥14	318/407	78,2	74,0%-82,3%			
GOS al alta de UCI	407/536			4,0±1,0	4,0	2-5
≥4	287/407	70,6	66,0%-75,1%			
GOS a 6 meses	334/407			4,3±0,9*	5,0	2-5
GOS a 12 meses	326/334			4,6±0,8**	5,0	2-5
Rankin a 6 meses	324/407			1,5±1,4	1,0	0-5
Rankin a 12 meses	317/324			1,0±1,4**	0	0-5
<b>Traqueostomía durante el ingreso</b>	39/536	7,3	5,0%-9,6%			
<b>Trastorno psiquiátrico posterior</b>	49/536	9,4	6,6%-11,7%			

GCS: Glasgow Coma Scale; GOS: Glasgow Outcome Scale; DT: Desviación típica; IC: Intervalo de confianza

\*p<0,001 para las diferencias a los 6 meses *vs.* alta de UCI; \*\*p<0,001 para las diferencias a los 12 meses *vs.* 6 meses

La discapacidad funcionalidad al alta de UCI y en el seguimiento según el tipo de lesión se describe en la Tabla 5.37.

Se han observado diferencias significativas en la funcionalidad al alta de UCI y del hospital entre pacientes con HSA-A y HSA-I en cuanto a la GCS y GOS al alta UCI y en la GOS y Rankin a los 6 y 12 meses.

Los pacientes con HSA-A presentaron unos valores medios con peor pronóstico en las escalas de funcionalidad tanto en el momento del alta de UCI, como a los 6 y 12 meses. Si los comparamos con la HSA-I, este grupo presenta de forma significativa una mejor situación funcional al alta de UCI, reflejada con una mejor puntuación de GCS (14,4 puntos *vs.* 13,6 puntos;  $p < 0,001$ ) y GOS (4,4 puntos *vs.* 3,9 puntos;  $p < 0,001$ ). En los pacientes con HSA-I su situación clínica funcional tanto a los 6 meses como a los 12 meses es significativamente mejor que los pacientes con HSA-A, presentado en la mayoría de los casos un valor de GOS  $\geq 4$  tanto a los 6 meses (92,8% *vs.* 78,8%;  $p = 0,008$ ) como a los 12 meses (95,4% *vs.* 85,7%;  $p = 0,034$ ) y unos valores en la escala de Rankin  $\leq 2$  tanto a los 6 meses (88,1% *vs.* 70,8%;  $p = 0,004$ ) como a los 12 meses (93,5% *vs.* 83,3%;  $p = 0,042$ ).

La necesidad de traqueotomía fue ligeramente superior en los pacientes con HSA-A con respecto a los HSA-I (8,9% *vs.* 3,3%;  $p = 0,078$ ), sin significación estadística.

No se observaron asimismo diferencias en el porcentaje de pacientes con trastorno psiquiátrico posterior según el tipo de lesión detectada (8,6% *vs.* 12,8%;  $p = 0,230$ ).

El seguimiento se realizó en un porcentaje similar de pacientes independientemente del tipo de lesión (HSA-A 89,9%; HSA-I 85,1%; HSA-PM 93,8%;  $p = 0,250$ ).

**Tabla 5.37.** Discapacidad funcional de los pacientes con HSA tras el ingreso en UCI y el alta hospitalaria, según el tipo de lesión.

	HSA-A n=396 (78,9%)		HSA-I n=90 (17,9%)		HSA-PM n=16 (3,2%)		p*
	n (%)	Media± DT (Mediana)	n (%)	Media± DT (Mediana)	n (%)	Media± DT (Mediana)	
<b>GCS al alta de UCI</b>		13,6±2,5 (15,0)		14,4±1,5 (15,0)		15,0±0,0 (15,0)	<b>&lt;0,001</b>
14-15	222 (74,2%)		73 (90,1%)		16 (100%)		<b>0,002</b>
≤ 13	77 (25,8%)		8 (9,9%)		0 (0%)		
<b>GOS al alta de UCI</b>		3,9±1,0 (4,0)		4,4±0,8 (5,0)		4,9±0,3 (5,0)	<b>&lt;0,001</b>
4-5	195 (65,2%)		69 (85,2%)		16 (100%)		<b>0,001</b>
≤ 3	104 (34,8%)		12 (14,8%)		0 (0%)		
<b>GOS a los 6 meses</b>		4,2±0,9 (5,0)		4,7±0,7 (5,0)		4,8±0,4 (5,0)	<b>&lt;0,001</b>
4-5	190 (78,8%)		64 (92,8%)		15 (100%)		<b>0,008</b>
≤ 3	51 (21,2%)		5 (7,2%)		0 (0%)		
<b>GOS a los 12 meses</b>		4,5±0,8 (5,0)		4,8±0,6 (5,0)		4,9±0,3 (5,0)	<b>0,011</b>
4-5	203 (85,7%)		62 (95,4%)		15 (100%)		<b>0,034</b>
≤ 3	34 (14,3%)		3 (4,6%)		0 (0%)		
<b>Rankin a los 6 meses</b>		1,7±1,4 (1,0)		1,0±1,3 (1,0)		0,6±0,7 (1,0)	<b>&lt;0,001</b>
< 3	167 (70,8%)		59 (88,1%)		13 (100%)		<b>0,004</b>
3-5	69 (29,2%)		8 (11,9%)		0 (0%)		
<b>Rankin a los 12 meses</b>		1,1±1,4 (0,0)		0,6±1,0 (0,0)		0,3±0,6 (0,0)	<b>0,016</b>
< 3	195 (83,3%)		58 (93,5%)		13 (100%)		<b>0,042</b>
3-5	39 (16,7%)		4 (6,5%)		0 (0%)		
<b>Traqueostomía durante el ingreso</b>	35 (8,9%)		3 (3,3%)		0 (0%)		0,078
<b>Trastorno psiquiátrico posterior</b>	33 (8,6%)		11 (12,8%)		5 (25%)		0,230

GCS: Glasgow Coma Scale; GOS: Glasgow Outcome Scale; DT: Desviación típica; HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica.

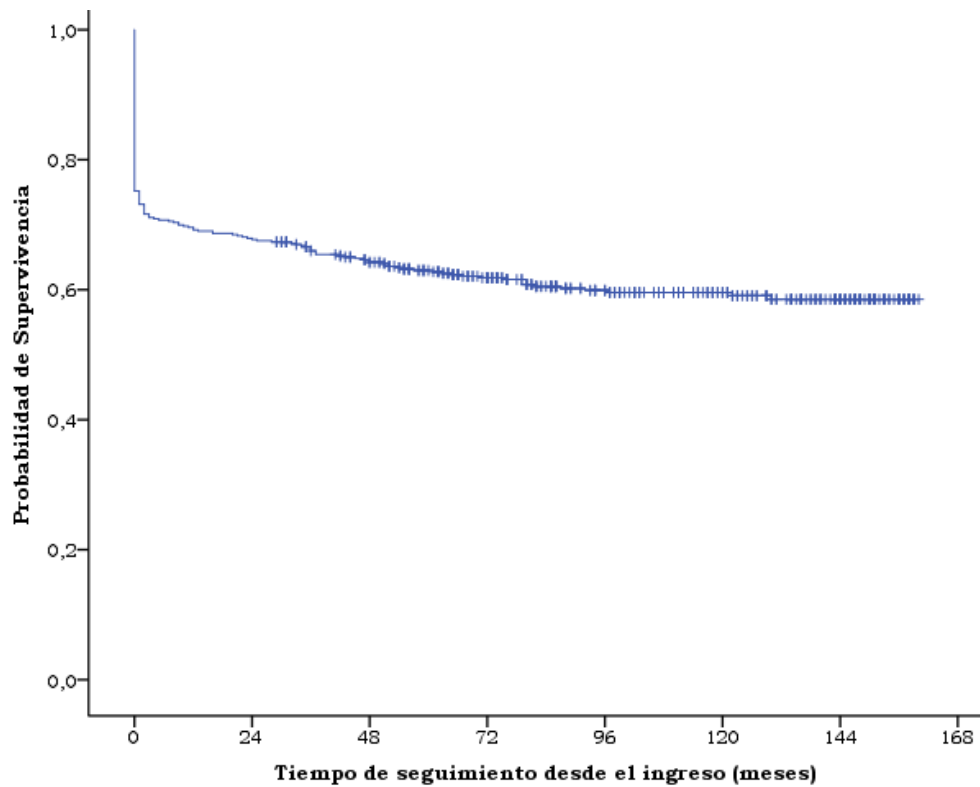
p\*: Se calcula al comparar HSA-A con la muestra de pacientes HSA-I. Se excluye los pacientes con HSA-PM por presentar un pronóstico muy diferente.

### **5.7 SUPERVIVENCIA Y FACTORES ASOCIADOS**

La probabilidad global de supervivencia desde el ingreso con el diagnóstico de HSA, considerando todas las causas de fallecimiento, fue del 73,1% al mes del ingreso, 70,5% a los 6 meses, 69,2% al año, 62,8% a los 5 años y del 59,1% a los 10 años. En la Figura 5.12 se puede apreciar que la mortalidad es mayor en los primeros meses tras el ingreso, mientras que la probabilidad de supervivencia se reduce de forma paulatina a partir de los 5 años.

Considerando la supervivencia tras el alta hospitalaria, la probabilidad global de supervivencia desde el alta fue del 97,4% al mes, 96,4% a los 6 meses, 94,6% al año, 87,0% a los 5 años y del 81,8% a los 10 años (Figura 5.13).

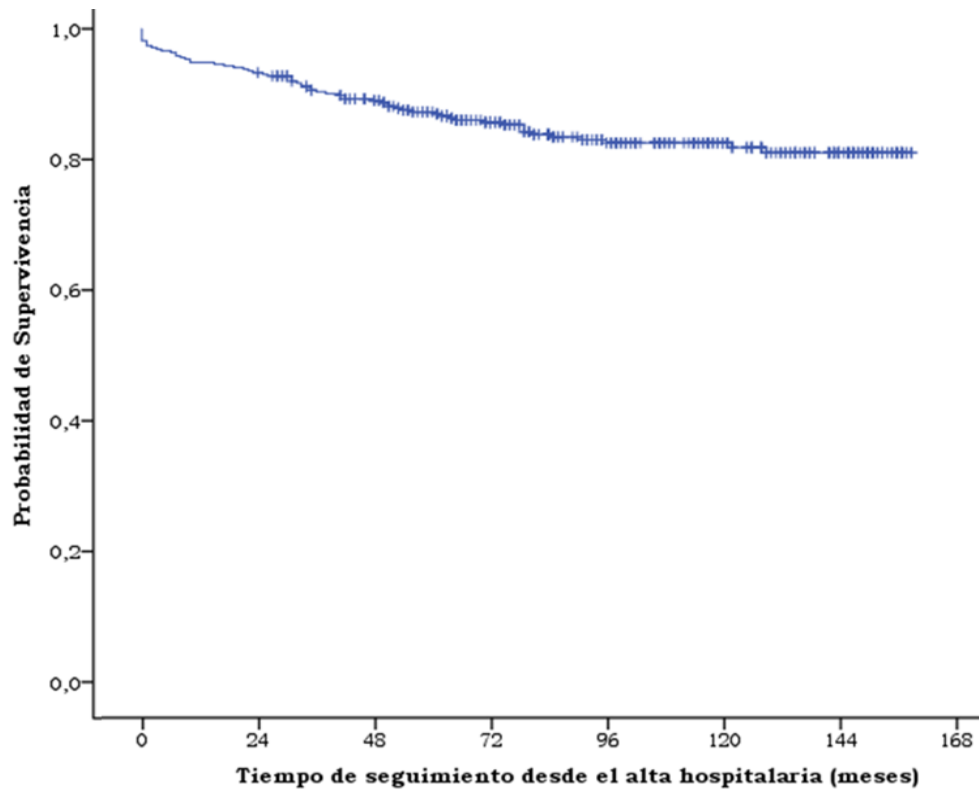
**Figura 5.12.** Probabilidad de supervivencia global de los pacientes desde su ingreso.



<b>Tiempo de Seguimiento (meses)</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
<b>Vivo</b>	102,4±37,6	102,5	0-160
<b>Muerto</b>	13,4±25,8	0	0-130

DT: Desviación típica.

**Figura 5.13.** Probabilidad de supervivencia global desde el alta hospitalaria.



<b>Tiempo de Seguimiento desde el alta hospitalaria (meses)</b>	<b>Media±DT</b>	<b>Mediana</b>	<b>Mínimo-Máximo</b>
<b>Vivo</b>	101,7±37,8	102,0	24-159
<b>Muerto</b>	36,5±32,0	32,0	0-129

DT: Desviación típica.



De los 536 pacientes incluidos en este estudio, 387 (72,2%) se fueron de alta del hospital, de los cuales 63 (16,3%) pacientes fallecieron durante el seguimiento. La principal causa de muerte fue la relacionada con la HSA en 24 (38,1%) pacientes, seguido por neoplasias en 14 pacientes (22,2%), causa cardiovascular en 8 (2,1%) pacientes y otras causas en 17 (27%) pacientes (Tabla 5.38).

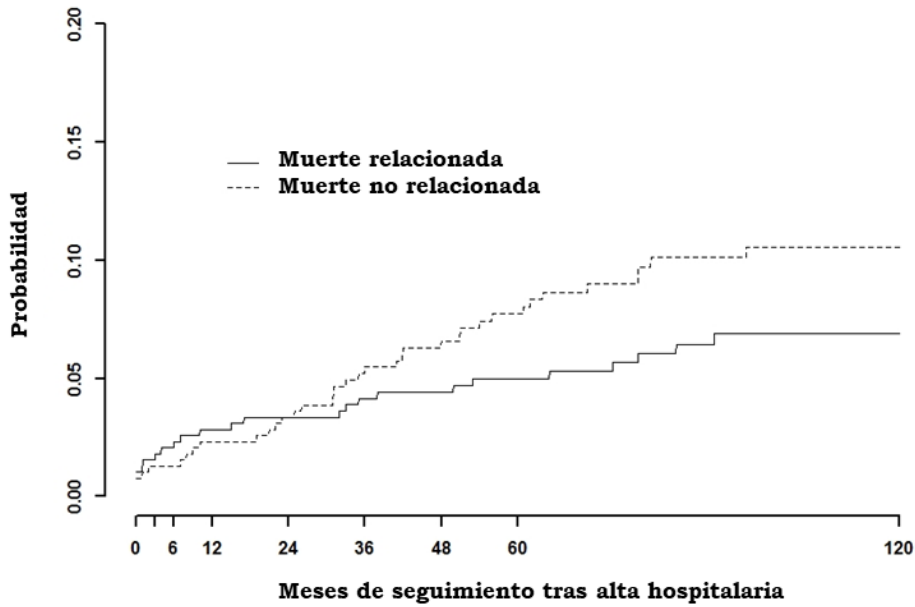
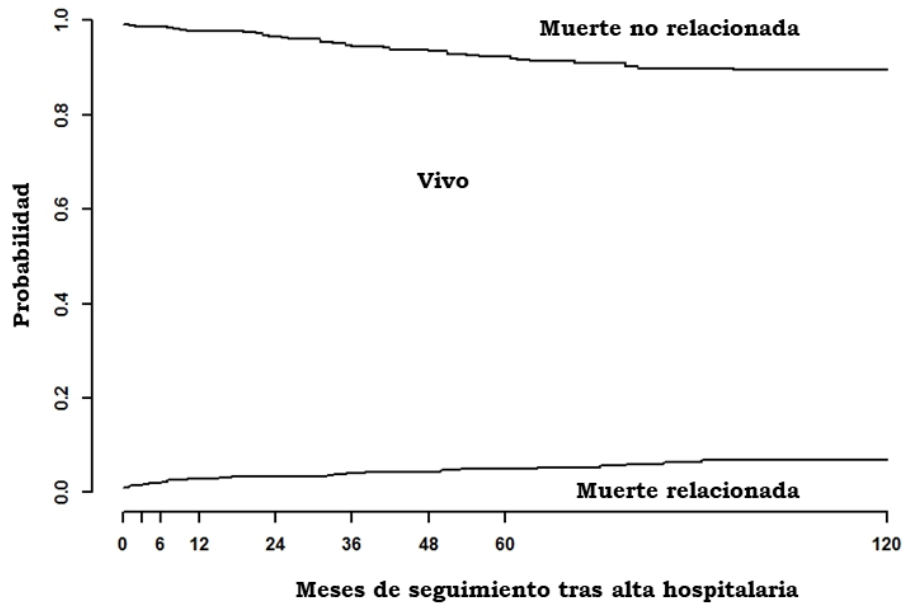
**Tabla 5.38.** Mortalidad tras el alta hospitalaria. Causa de muerte y momento en el que se produce durante el seguimiento tras el alta hospitalaria.

Causa de muerte tras el alta hospitalaria	Tiempo de seguimiento (meses)			
	n (%)	Media±DT	Mediana	Rango
Relacionadas con la HSA	24 (38,1%)	29,2±30,9	16,0	(0-91)
Neoplasia	14 (22,2%)	43,9±23,6	42,0	(8-79)
Cardíaca	8 (12,7%)	29,8±34,0	20,5	(0-96)
Accidente Tráfico	4 (6,3%)	25,0±21,8	22,5	(1-54)
Otra causa	13 (20,7%)	50,6±43,5	36,0	(0-129)

DT: Desviación típica.

La probabilidad de fallecer en el primer año tras el alta hospitalaria fue del 5,1%. En ese período más de la mitad de los fallecidos (55%) tras el alta lo hace por causas relacionadas con la HSA, mientras que este porcentaje desciende a un 30,2% entre los fallecidos después del primer año. En la Figura 5.14 se muestra la probabilidad acumulada de muerte durante el seguimiento tras el alta hospitalaria en diferentes momentos.

**Figura 5.14.** Mortalidad acumulada por causas relacionadas con la HSA y no relacionadas durante el tiempo de seguimiento tras el alta hospitalaria.



	<b>Tiempo de seguimiento tras el alta hospitalaria (meses)</b>							
	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>36</b>	<b>48</b>	<b>60</b>	<b>120</b>
<b>Muerte relacionada</b>	1.8%	2.3%	2.8%	3.3%	3.3%	4.2%	4.4%	5.0%
<b>Muerte NO relacionada</b>	1.3%	1.3%	2.3%	2.3%	3.3%	5.5%	6.6%	7.7%
<b>Vivo</b>	96,9%	96,4%	94,9%	94,4%	93,4%	90,3%	89,0%	87,3%

### 5.7.1 Análisis según el tipo de lesión

La relevancia que el tipo de lesión pudiese tener en la supervivencia desde el ingreso y tras el alta hospitalaria de los pacientes con HSA se aprecia en la Tabla 5.39.

De forma global, se objetivó una peor supervivencia en los pacientes con HSA-A (probabilidad supervivencia a los 5 años 63,7% y a los 10 años 59,2%), a expensas de una mayor mortalidad en los primeros meses tras el diagnóstico. Sin embargo, entre aquellos que sobreviven al alta, se obtienen cifras similares de supervivencia a largo plazo, independientemente del tipo de HSA (Figuras 5.15).

**Tabla 5.39.** Probabilidad de supervivencia, según el tipo de lesión.

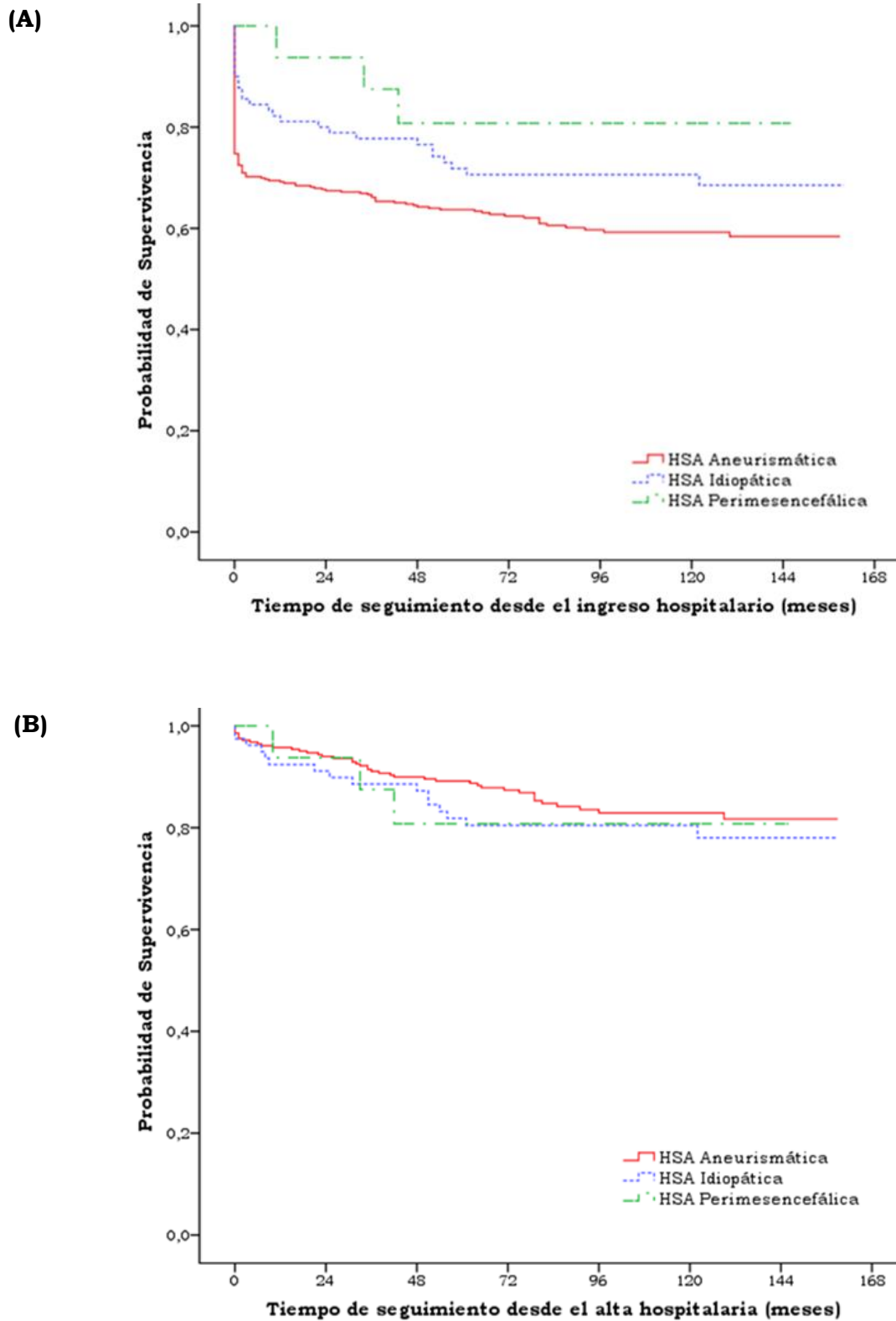
<b>Probabilidad de supervivencia desde el ingreso con el diagnóstico de HSA</b>						
	<b>1 mes</b>	<b>6 meses</b>	<b>1 año</b>	<b>5 años</b>	<b>10 años</b>	<b>p=0,055</b>
<b>HSA-A</b>	72,5%	70,2%	69,2%	63,7%	59,2%	
<b>HSA-I</b>	87,8%	84,4%	81,1%	70,6%	68,5%	
<b>HSA-PM</b>	100%	100%	93,8%	80,8%	80,8%	

<b>Probabilidad de supervivencia tras el alta hospitalaria</b>						
	<b>1 mes</b>	<b>6 meses</b>	<b>1 año</b>	<b>5 años</b>	<b>10 años</b>	<b>p=0,039</b>
<b>HSA-A</b>	98,7%	96,5%	95,8%	89,2%	82,9%	
<b>HSA-I</b>	97,5%	96,2%	92,4%	81,8%	80,5%	
<b>HSA-PM</b>	100%	100%	93,8%	80,8%	80,8%	

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HSA-A: HSA aneurismática; HSA-I: HSA idiopática; HSA-PM: HSA perimesencefálica.

**Figura 5.15.** Probabilidad de supervivencia, según el tipo de lesión. **(A)** Desde el ingreso hospitalario. **(B)** Desde el alta hospitalaria.



En la Tabla 5.40 y Figura 5.16 se muestra en función del subtipo de HSA: la causa de muerte, momento en el que se produce y la probabilidad acumulada de fallecer tras el alta hospitalaria por causas relacionadas y no relacionadas.

De los 396 pacientes que ingresaron por HSA-A, 283 (71,5%) se fueron de alta del hospital, de los cuales 43 (15,2%) pacientes fallecieron durante el seguimiento. En estos pacientes la principal causa de muerte fue la relacionada con la HSA en 21 (48,8%) pacientes, seguido por neoplasias en 7 (16,3%) pacientes, causa cardiovascular en 4 (9,3%) pacientes y otras causas en 11 (25,7%) pacientes. En el primer año, los pacientes que fallecen con HSA-A lo hicieron por causas relacionadas con el sangrado en aproximadamente dos tercios de los casos (66,7%), manteniéndose el porcentaje en torno al 50% durante la evolución.

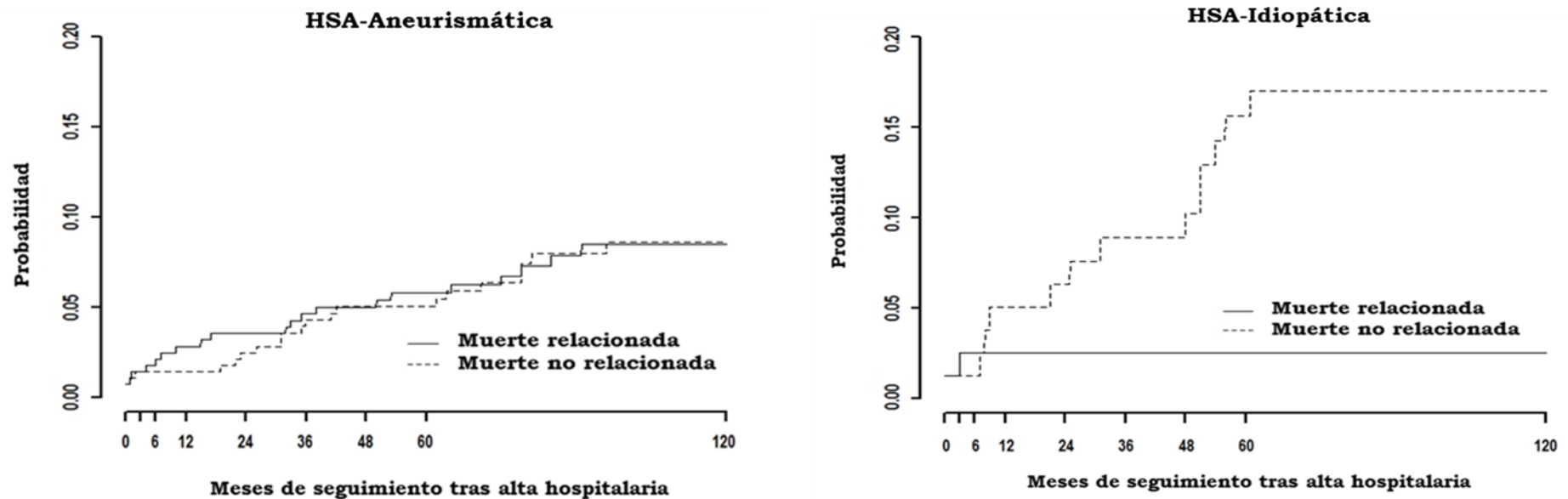
De los 90 pacientes que ingresaron por HSA-I, 79 (87,8%) pacientes se fueron de alta del hospital, de los cuales 16 (20,3%) fallecieron durante el seguimiento. La principal causa de muerte en estos pacientes fue neoplasia en 6 (37,5%) pacientes, seguida de causa cardiovascular en 3 (18,8%) pacientes, relacionada con la HSA en 2 (12,5%) pacientes, y otras causas en 5 (31,3%) pacientes. En este subtipo, los pacientes fallecidos en el primer año tras el alta hospitalaria lo hacen por causas NO relacionadas con la HSA en más de la mitad de los casos (67,1%), con un aumento progresivo a lo largo de los años hasta el 86,2% a los 5 años y el 87,2% a los 10 años.

**Tabla 5.40.** Causa de muerte y momento en el que se produce durante el seguimiento tras el alta hospitalaria, según el tipo de lesión.

	Causa de muerte tras el alta hospitalaria	Tiempo de seguimiento (meses)			
		n (%)	Media±DT	Mediana	Rango
<b>HSA-A</b>	Relacionadas con la HSA	21 (48.8%)	33.2±31.0	32	0-91
	Neoplasia	7 (16.3%)	50.6±24.9	42	19-79
	Cardíaca	4 (9.3%)	32.2±44.8	16.5	0-96
	Accidente Tráfico	3 (7.0%)	15.3±12.4	22	1-23
	Otra causa	8 (18.7%)	54.9±39.1	51.5	0-129
<b>HSA-I</b>	Relacionadas con la HSA	2 (12.5%)	1.5±23.6	1.5	0-3
	Neoplasia	6 (37.5%)	36.0±23.6	1.5	0-3
	Cardíaca	3 (18.8%)	33.0±28.6	48	0-51
	Accidente Tráfico	1 (6.3%)	54.0	-	-
	Otra causa	4 (25.0%)	43.7±52.7	23.0	7-122

HSA-A: Hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática; HSA-I: Hemorragia subaracnoidea espontánea idiopática; DT: Desviación típica.

**Figura 5.16.** Mortalidad acumulada por causas relacionadas con la HSA y no relacionadas tras el alta hospitalaria, según el tipo de lesión.



	Tiempo de seguimiento tras el alta hospitalaria (meses)							
	3	6	12	18	36	48	60	120
<b>HSA-A</b>								
Muerte relacionada	1.4%	2.1%	2.8%	3.5%	4.6%	5.0%	5.8%	8.5%
Muerte NO relacionada	1.4%	1.4%	1.4%	1.4%	4.3%	5.0%	5.0%	8.6%
Vivo	97,2%	96,5%	95,8%	95,1%	91,1%	90%	89,2%	82,9%
<b>HSA-I</b>								
Muerte relacionada	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%	2.5%
Muerte NO relacionada	1.3%	1.3%	5.1%	5.1%	8.9%	10.2%	15.6%	17.0%
Vivo	96,2%	96,2%	92,4%	92,4%	88,6%	87,3%	81,9%	80,5%

## 5.7.2 Factores asociados a la supervivencia

### 5.7.2.1 Análisis bivariante

Se realizó un análisis con el objetivo de identificar las variables basales y otros factores asociados al ingreso relacionados con la supervivencia a largo plazo, incluyendo los pacientes con HSA-A, HSA-I y HSA-PM. Se excluyen de este análisis a 29 (5,4%) pacientes a los que no se llegó a realizar ninguna prueba diagnóstica y 5 (0,9%) pacientes con el diagnóstico de MAV.

Las tablas 5.41-5.42 muestran los resultados obtenidos para determinar la asociación de diferentes variables con la supervivencia de los pacientes.

Los pacientes fallecidos presentaron una edad al ingreso significativamente mayor que los no fallecidos (62,3 *vs.* 53,8 años;  $p < 0,001$ ) no encontrándose diferencias en la supervivencia en función del sexo (Figura 5.17).

Con respecto a la demora en llegar al hospital se ha visto que aquellos pacientes que llegan en las primeras 12 horas presentan un peor pronóstico (Figura 5.18).

En relación a los antecedentes personales, tanto los pacientes con HTA (HR=1,64;  $p=0,001$ ) como los que reciben tratamiento antiagregante/anticoagulante (HR=1,97;  $p=0,001$ ) presentaron una peor supervivencia (Tabla 5.42, Figura 5.19).

Dentro de las manifestaciones clínicas de debut, aquellos pacientes que debutan con cefalea (HR=0,59;  $p=0,001$ ) o con mareo (HR=0,55;  $p < 0,001$ ) presentan una mejor supervivencia, a diferencia de aquellos que presentan coma al debut cuyo pronóstico empeora considerablemente (HR=3,18;  $p < 0,001$ ) (Tabla 5.42, Figura 5.20).

En relación con las escalas pronósticas al ingreso se observa que se asocian con una probabilidad de supervivencia significativamente menor aquellos pacientes con una peor puntuación al ingreso tanto en la GCS ( $< 14$



puntos), en la escala de la WFNS (4-5 puntos) y en la escala de Fisher (4 puntos), así como una puntuación  $\geq 10$  en la escala APACHE II en las primeras 24 horas y un SOFA total día 0  $\geq 1$  (Tabla 5.41, Figura 5.21).

En cuanto a las complicaciones relacionadas con la HSA presentadas durante el ingreso hospitalario, aquellas que se asocian con una peor supervivencia a largo plazo son la presencia de resangrado (HR=3,11;  $p < 0,001$ ), hidrocefalia (HR=1,85;  $p < 0,001$ ) y coma (HR=1,65;  $p = 0,003$ ). De la misma forma, la presencia de disfunción de algún órgano durante el ingreso ocasiona significativamente un peor pronóstico en términos de supervivencia (HR=1,95;  $p < 0,001$ ) (Tabla 5.42, Figura 5.22).

**Tabla 5.41.** Probabilidad de supervivencia desde el ingreso según variables demográficas y escalas pronósticas.

	Fallecidos		No fallecidos		p	HR (95% IC)
	Media (DT)	Mediana	Media (DT)	Mediana		
<b>Edad</b>	62,3 (13,4)	62,5	53,8 (13,3)	53,0	<b>&lt;0,001</b>	1,034 (1,023-1,045)
<b>Índice de Charlson</b>	1,0 (1,5)	0,5	0,5 (0,8)	0	<b>&lt;0,001</b>	1,258 (1,154-1,372)
<b>Escalas neurológicas</b>						
GCS	10,4 (4,4)	11,0	13,3 (3,2)	15,0	<b>&lt;0,001</b>	0,879 (0,852-0,908)
H-H	3,2 (1,4)	3,0	2,2 (1,2)	2,0	<b>&lt;0,001</b>	1,501 (1,357-1,660)
Fisher	3,4 (1,5)	4,0	2,9 (1,0)	3,0	<b>&lt;0,001</b>	1,981 (1,628-2,411)
WFNS	3,3 (1,5)	3,0	2,2 (1,3)	2,0	<b>&lt;0,001</b>	1,467 (1,334-1,613)
<b>Escalas de gravedad global</b>						
APACHE II primeras 24 horas	15,1 (6,4)	14,0	9,2 (5,1)	8,0	<b>&lt;0,001</b>	1,108 (1,086-1,131)
SOFA total día 0	3,5 (2,8)	3,0	1,3 (1,9)	0	<b>&lt;0,001</b>	1,276 (1,215-1,339)

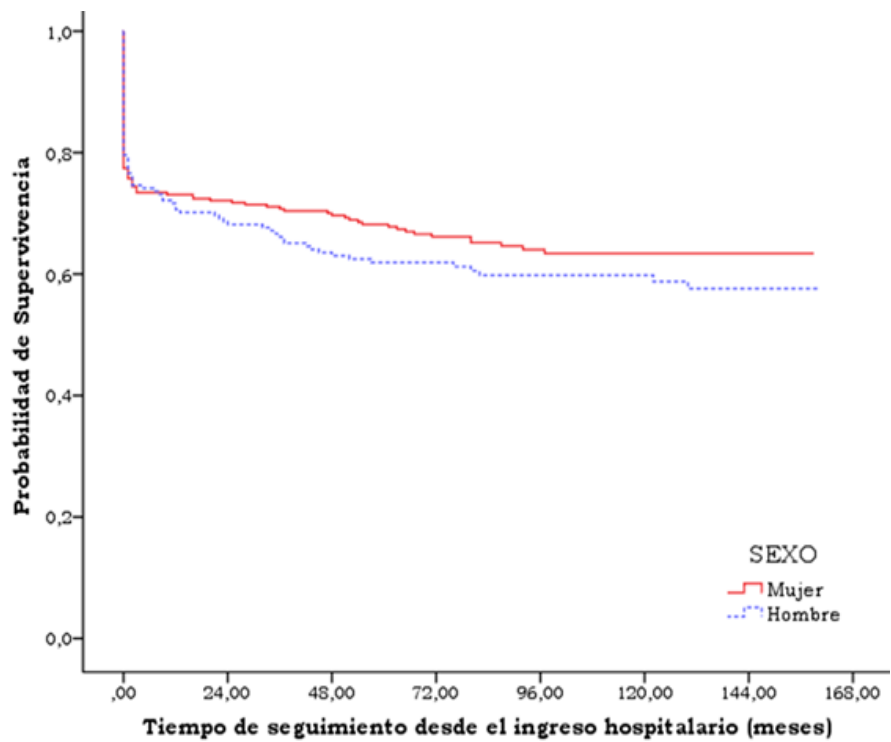
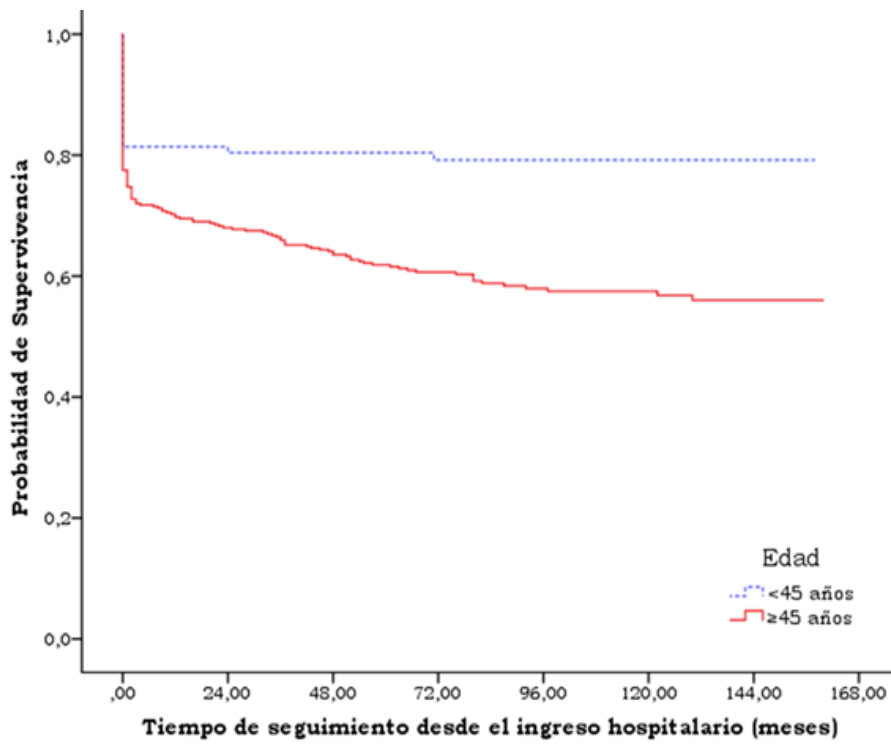
GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; DT: Desviación típica; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

**Tabla 5.42.** Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según características sociodemográficas y presentación clínica al ingreso.

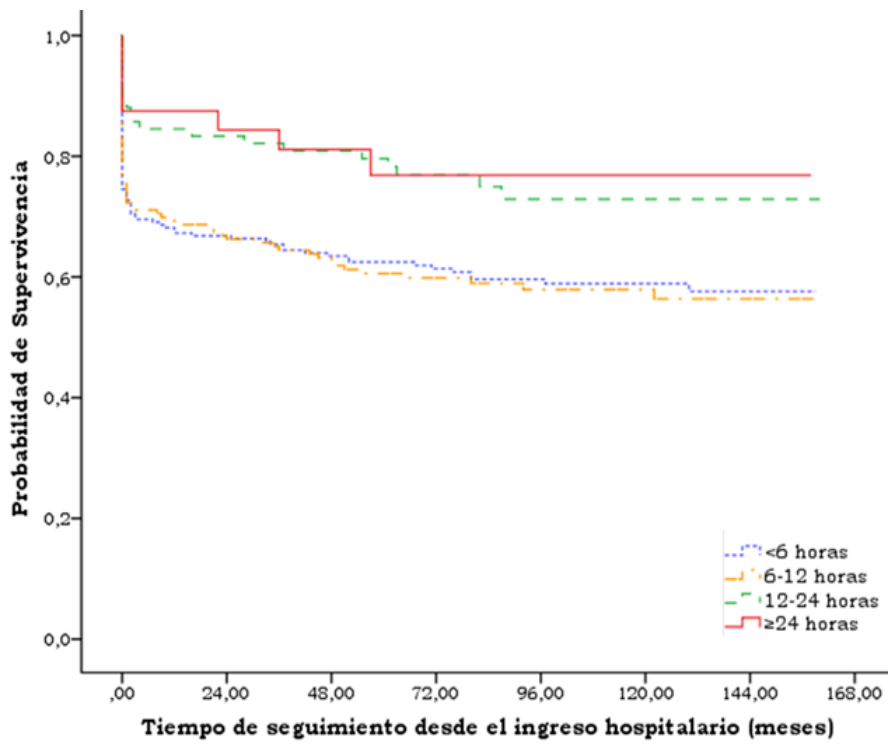
	Probabilidad de supervivencia					p	HR (95% IC)
	1 mes	6 meses	1 año	5 años	10 años		
<b>Edad</b>							
<45 años	81,4%	81,4%	81,4%	80,4%	79,2%		1
≥45 años	77,5%	71,8%	70,3%	61,9%	57,5%	<b>0,001</b>	2,187 (1,388-3,445)
<b>Sexo</b>							
Mujer	76,6%	74,1%	71,6%	61,9%	59,8%		1
Hombre	75,7%	73,4%	73,1%	68,2%	63,4%	0,314	1,161 (0,869-1,551)
<b>Antecedentes Personales</b>							
HSA previa							
No	78,9%	74,5%	73,2%	66,5%	62,6%		1
Si	65,6%	62,5%	62,5%	52,9%	52,9%	0,248	1,365 (0,805-2,314)
HTA							
No	82,1%	77,0%	76,4%	71,4%	68,6%		1
Si	71,4%	68,9%	66,5%	57,4%	52,6%	<b>0,001</b>	1,638 (1,228-2,184)
Consumo de tóxicos							
No	76,1%	70,9%	69,7%	63,3%	59,4%		1
Si	82,0%	79,1%	76,7%	70,1%	66,9%	0,141	0,790 (0,578-1,081)
Migraña							
No	77,9%	73,0%	71,7%	64,5%	60,4%		1
Si	80,0%	80,0%	80,0%	75,9%	75,9%	0,072	0,584 (0,325-1,048)
Poliquistosis							
No	76,3%	73,8%	72,6%	65,8%	62,1%		1
Si	66,7%	66,7%	66,7%	55,6%	55,6%	0,682	1,230 (0,457-3,313)
Anticoagulación/Antiagregación							
No	77,2%	74,9%	73,6%	68,0%	65,0%		1
Si	66,7%	62,7%	58,8%	45,1%	33,8%	<b>0,001</b>	1,967 (1,337-2,895)
Neoplasia							
No	76,3%	73,7%	72,4%	65,9%	66,8%		1
Si	73,7%	73,7%	73,7%	62,3%	50,2%	0,321	1,288 (0,782-2,121)
<b>Manifestación clínica de debut</b>							
Cefalea							
No	66,0%	61,3%	59,4%	51,7%	48,3%		1
Si	81,6%	77,0%	75,5%	69,4%	65,7%	<b>0,001</b>	0,592 (0,431-0,813)
Mareo							
No	67,3%	65,0%	63,2%	55,1%	51,3%		1
Si	83,0%	80,5%	79,1%	73,9%	70,4%	<b>&lt;0,001</b>	0,552 (0,413-0,738)
Focalidad Neurológica							
No	75,7%	73,4%	72,1%	65,2%	61,7%		1
Si	79,3%	75,9%	72,4%	68,9%	63,7%	0,648	0,989 (0,564-1,427)
Convulsión							
No	76,6%	74,1%	73,2%	66,7%	63,4%		1
Si	72,7%	71,2%	68,2%	58,6%	52,4%	0,162	1,322 (0,894-1,954)
Coma							
No	88,0%	85,7%	84,5%	77,6%	74,0%		1
Si	50,3%	47,8%	46,5%	39,9%	37,3%	<b>&lt;0,001</b>	3,185 (2,379-4,263)
<b>Demora en llegar al hospital (horas)</b>							
<6	74,5%	69,5%	67,3%	62,5%	58,9%		1
6-12	75,9%	71,1%	69,3%	60,6%	57,9%	0,839	1,033 (0,754-1,415)
12-24	88,1%	84,5%	84,5%	79,6%	72,9%	<b>0,021</b>	0,570 (0,354-0,9189)

HSA: Hemorragia subaracnoidea espontánea; HTA: Hipertensión arterial; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza

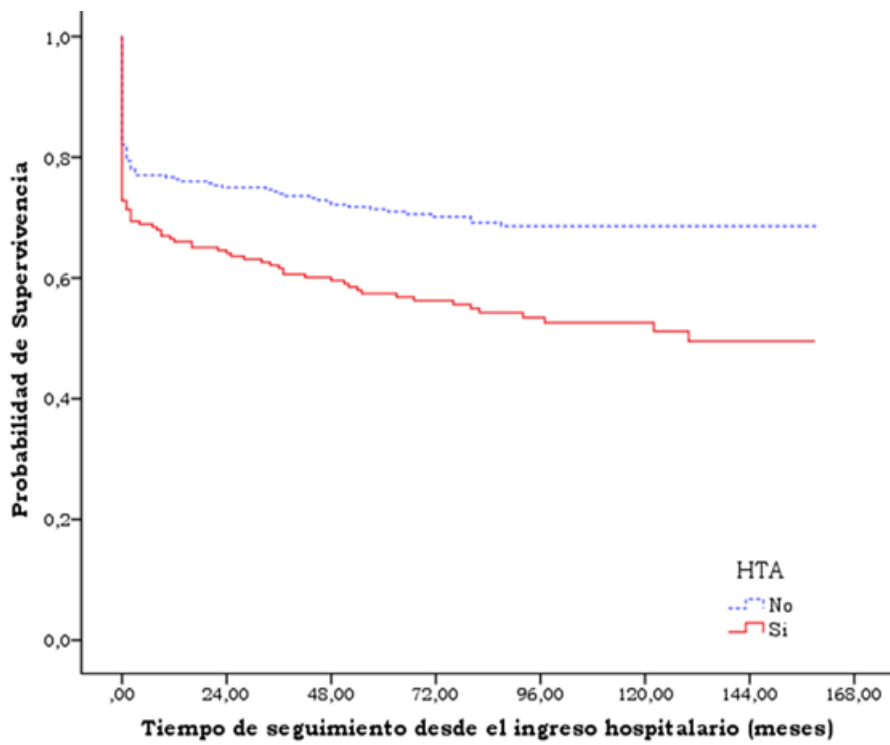
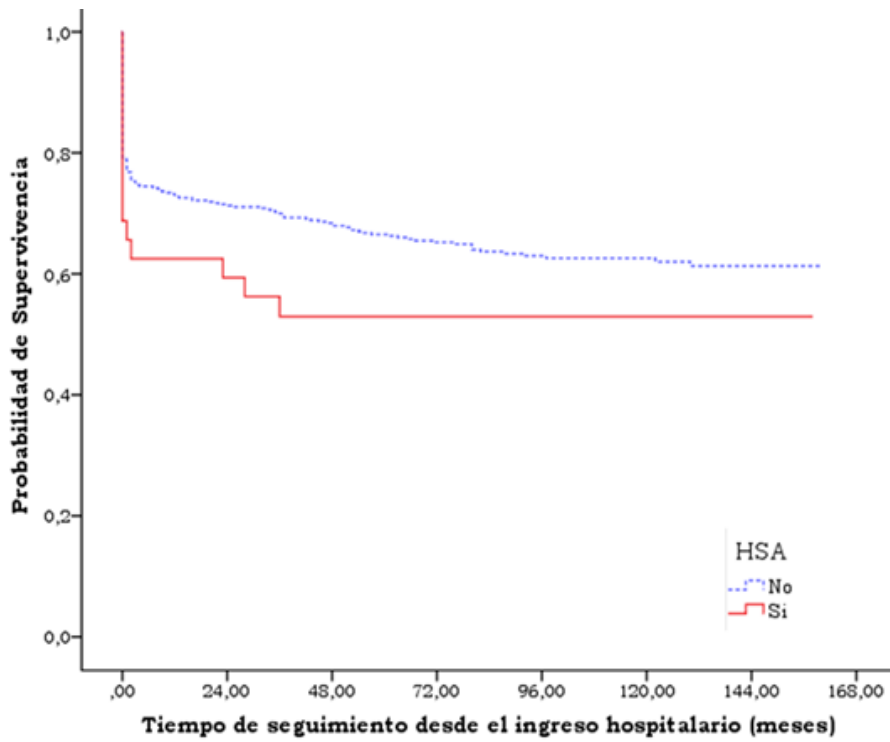
**Figura 5.17.** Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según edad y sexo.

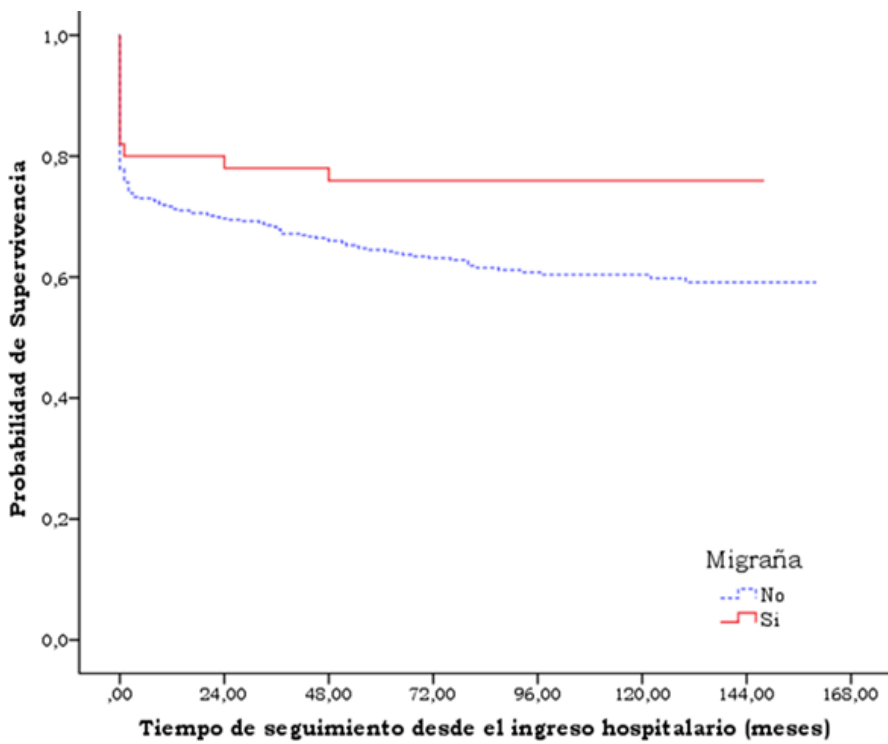
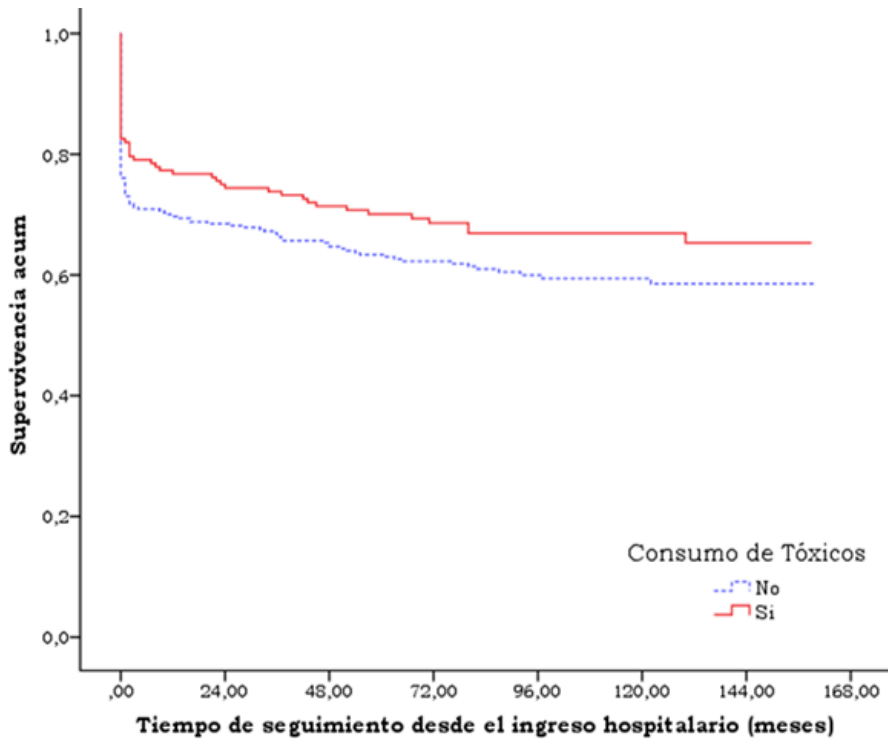


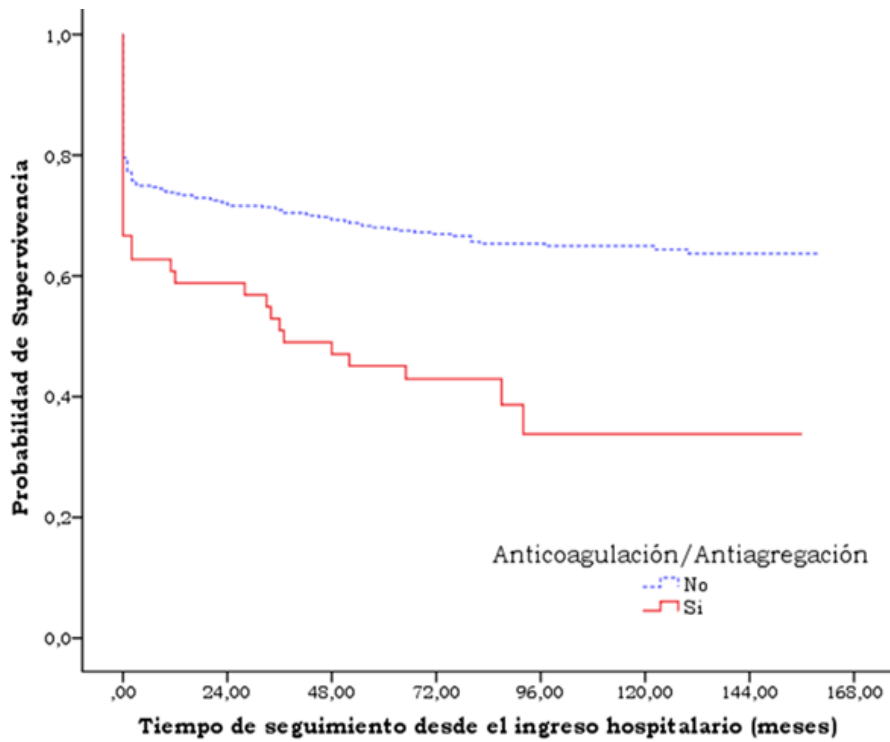
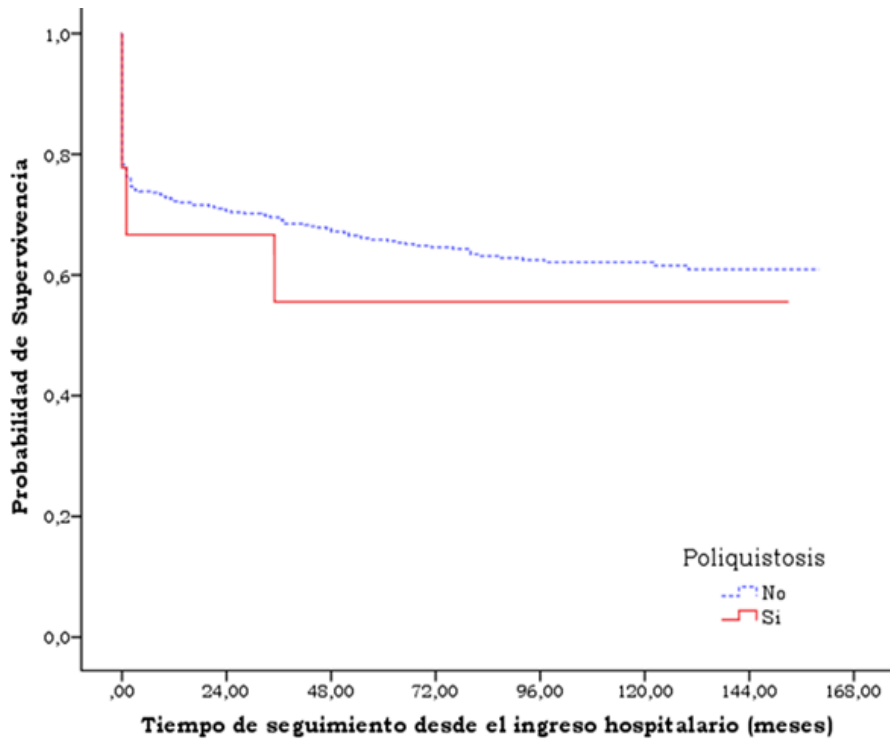
**Figura 5.18.** Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según la demora en llegar al hospital.



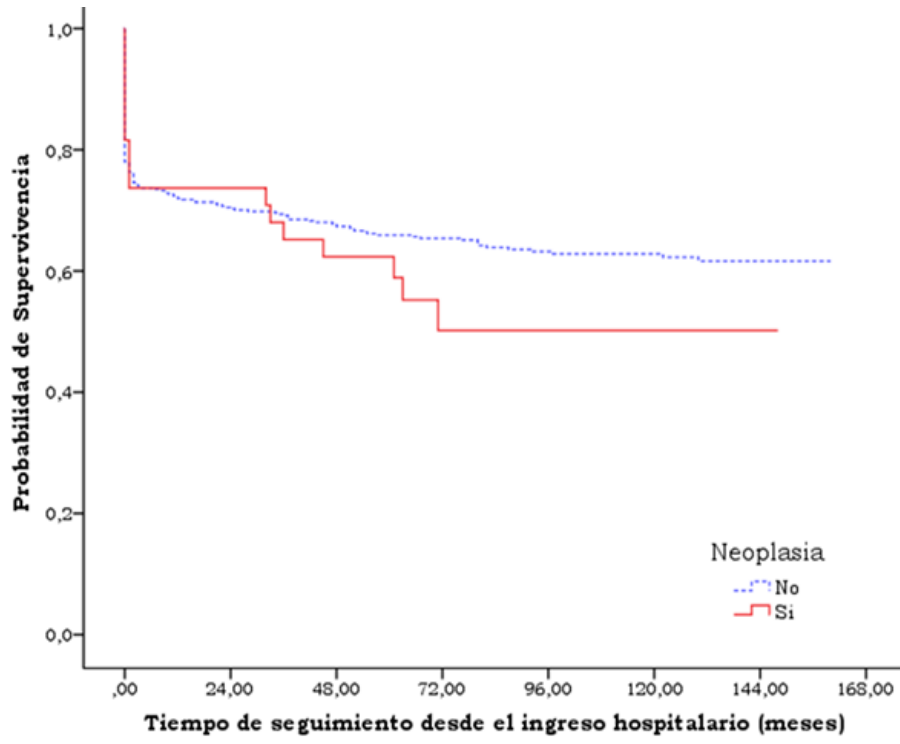
**Figura 5.19.** Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario en función de los antecedentes personales.



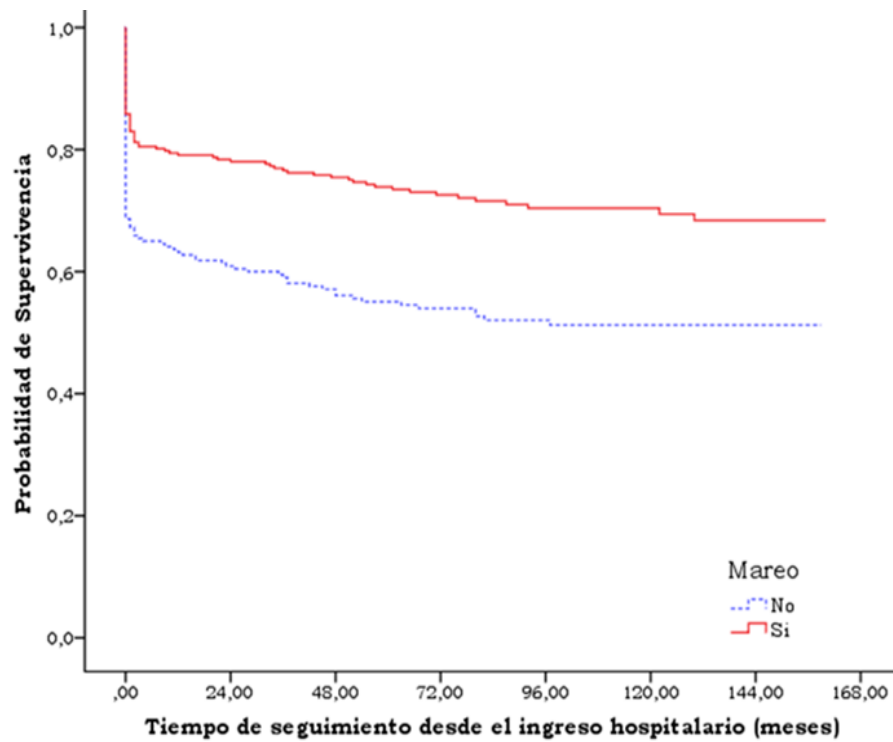
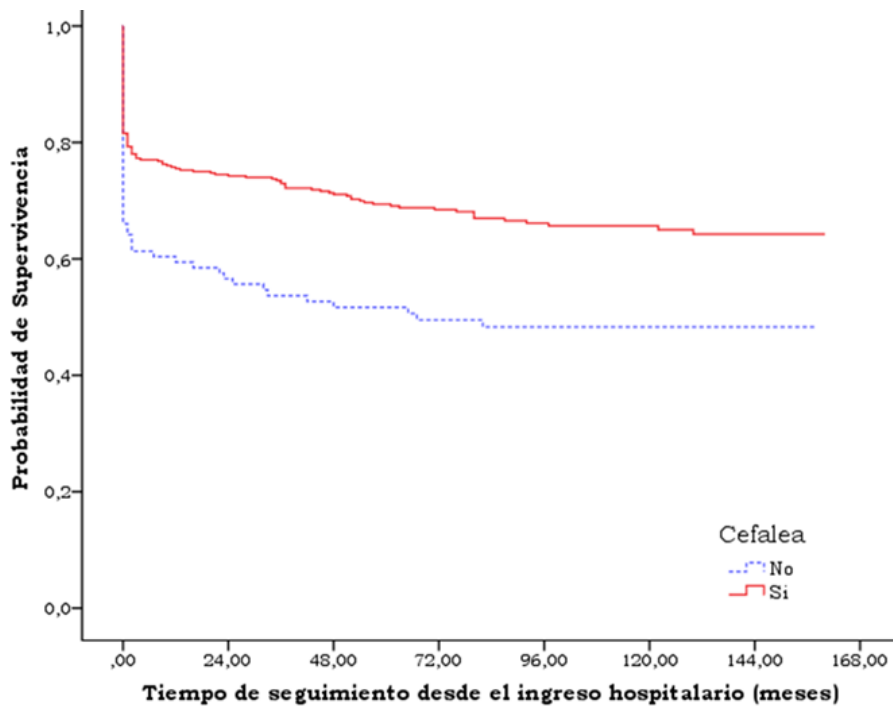


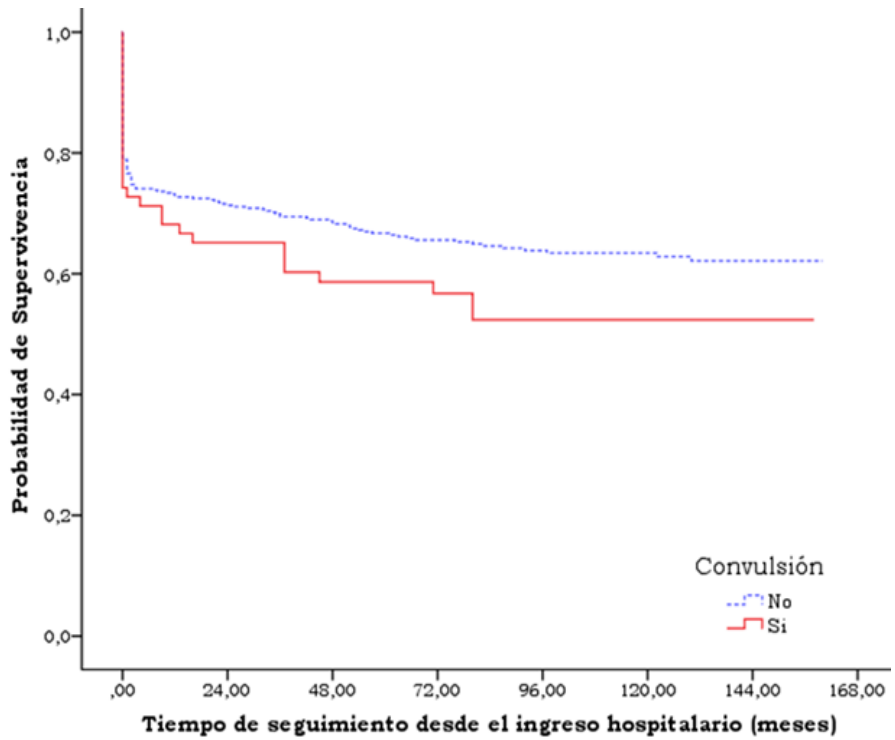
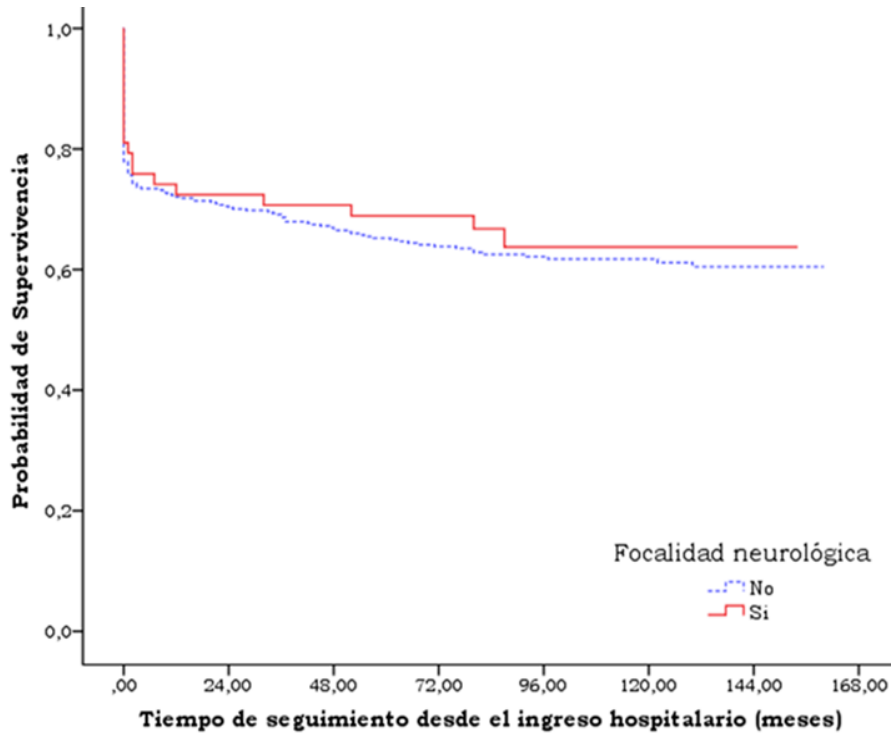


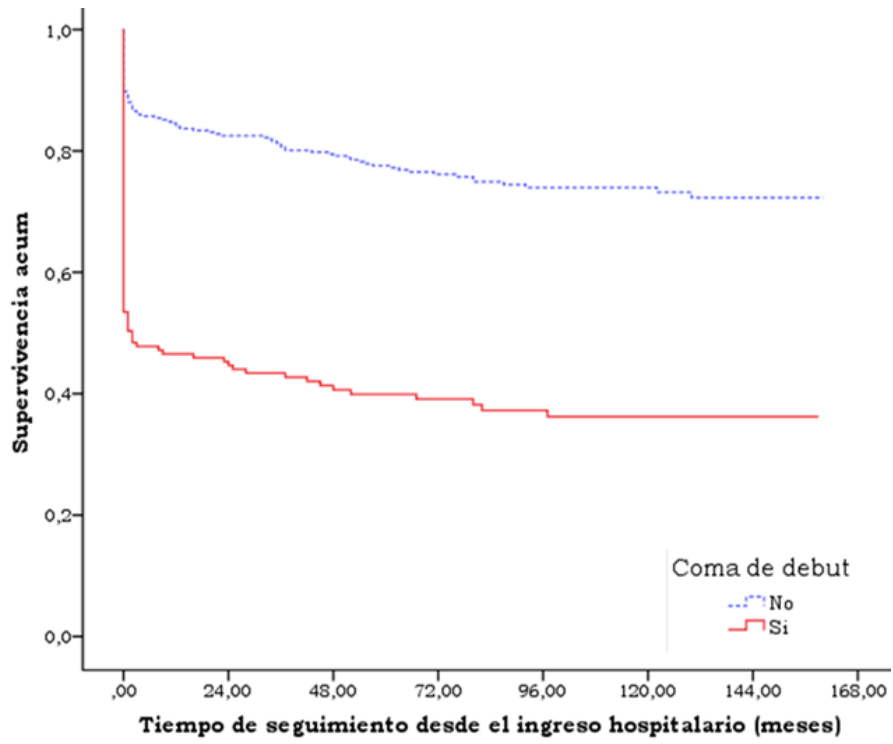




**Figura 5.20.** Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según las manifestaciones clínicas de debut.





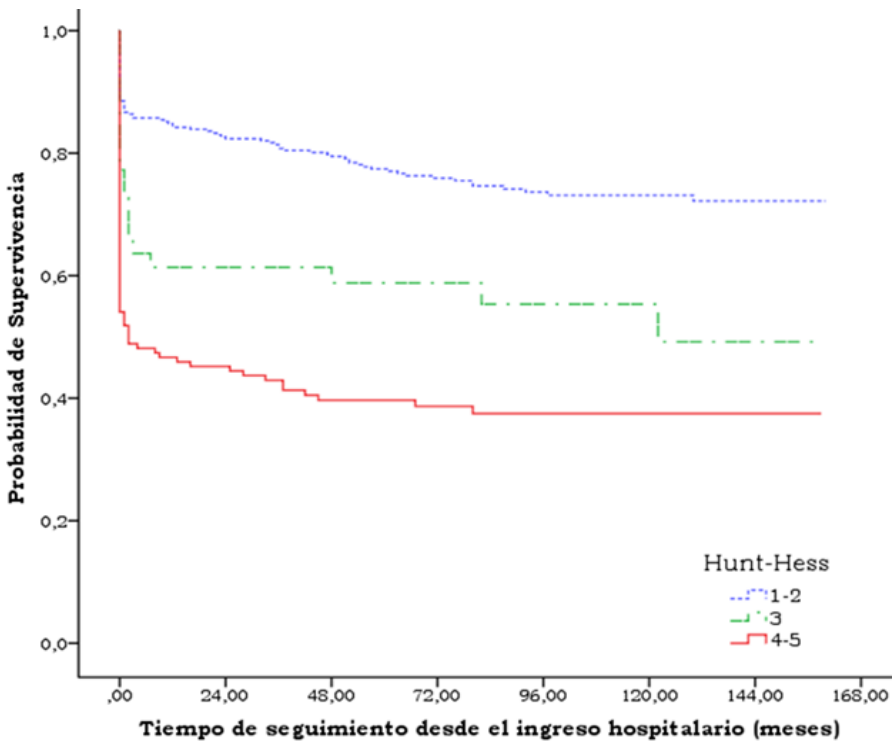
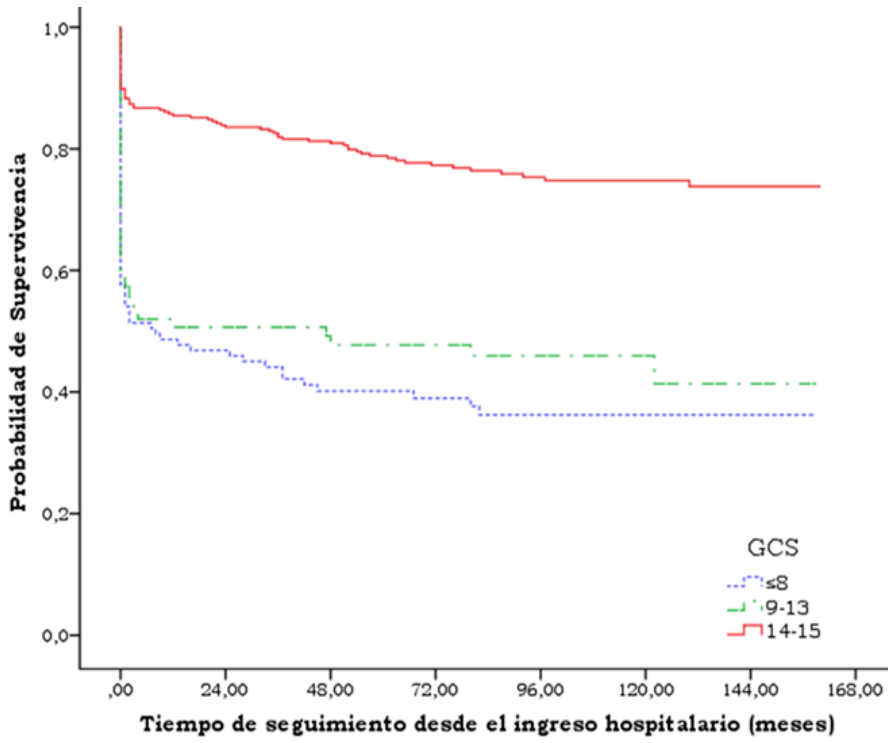


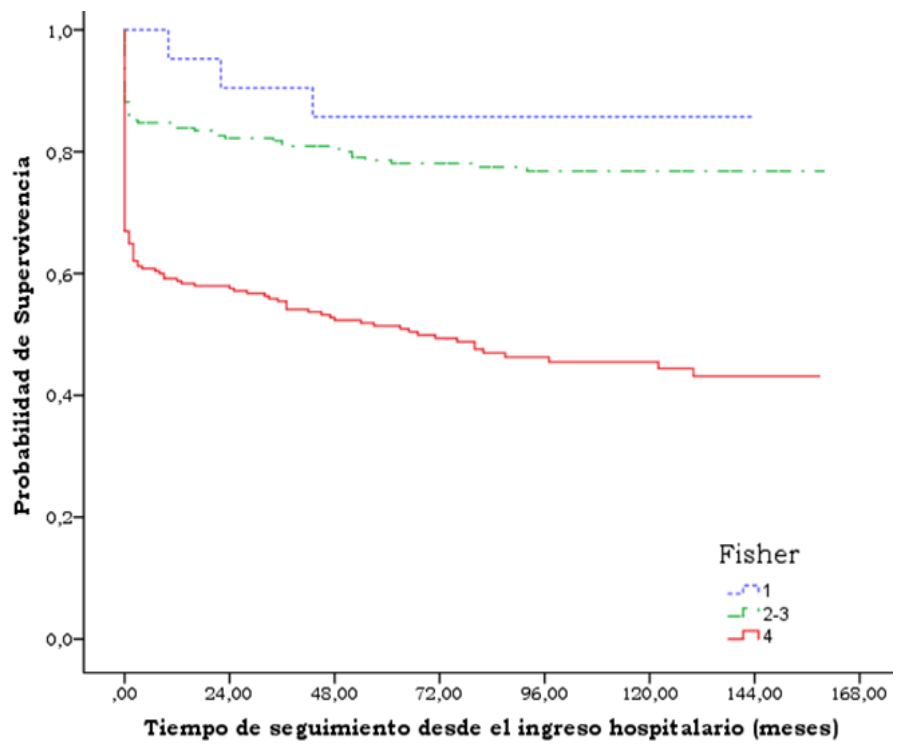
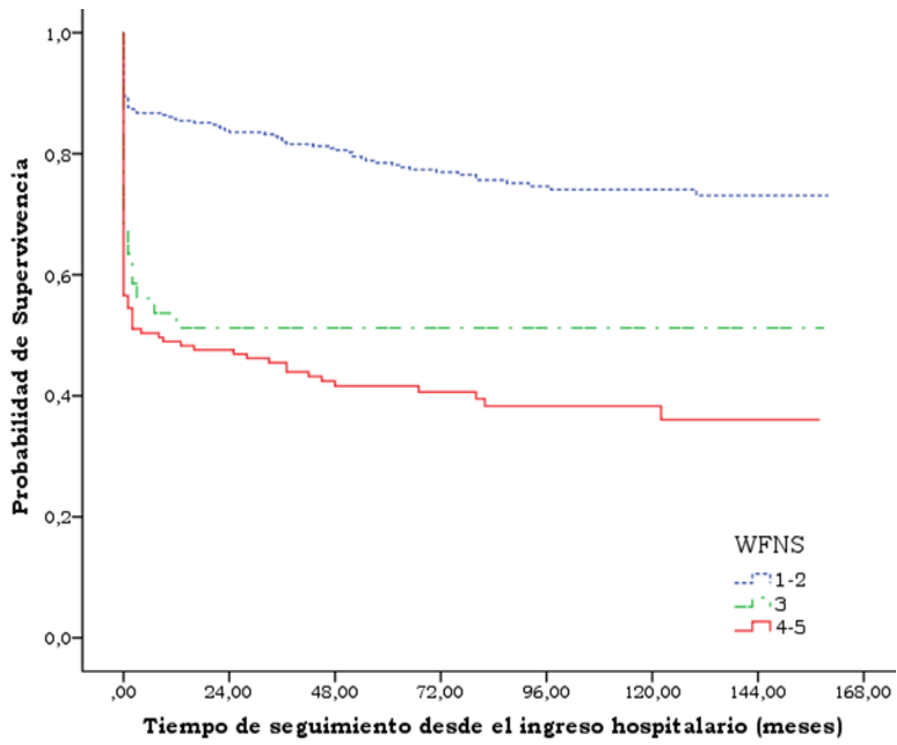
**Tabla 5.43.** Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario en pacientes con HSA según las escalas pronósticas al ingreso y la presencia de complicaciones.

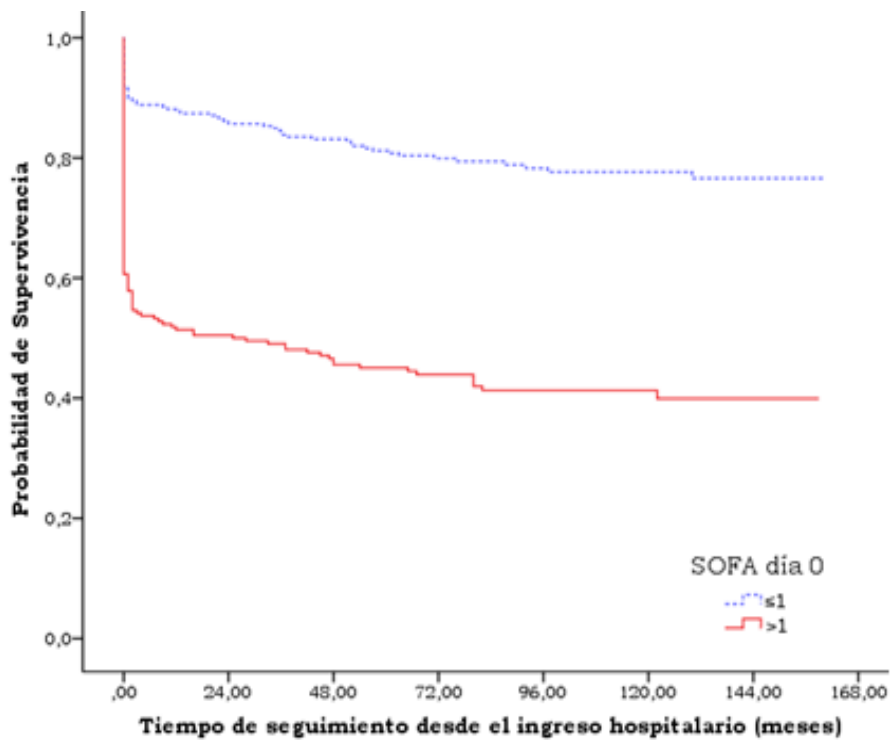
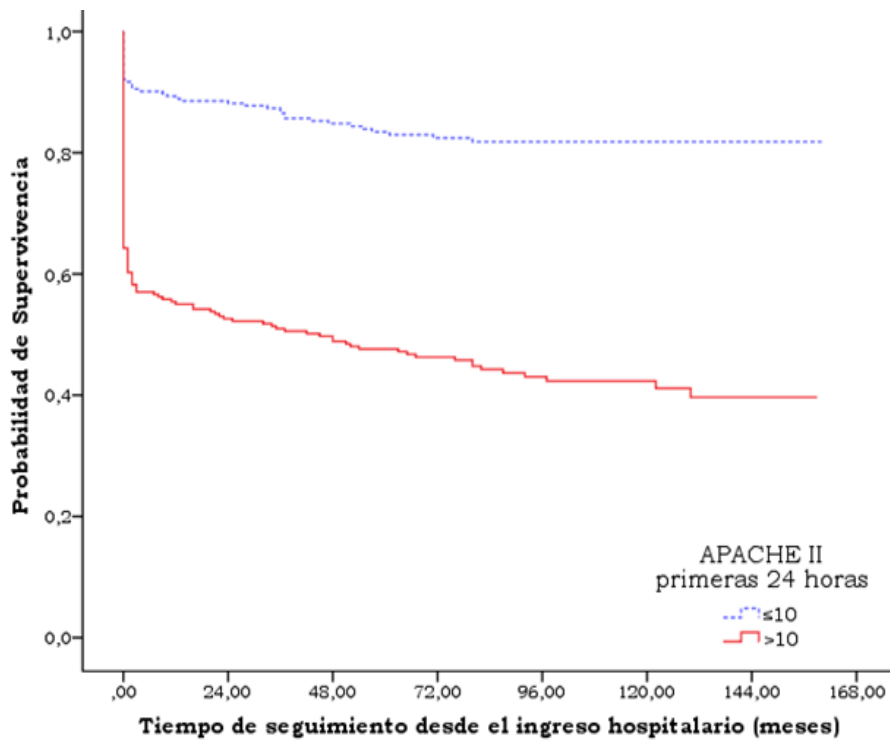
	Probabilidad de supervivencia					p	HR (95% IC)
	1 mes	6 meses	1 año	5 años	10 años		
<b>Escalas neurológicas</b>							
GCS							
≤8	54,1%	51,4%	48,6%	40,2%	36,2%	<0,001	3,333 (2,398-4,630)
9-13	57,3%	52,0%	50,7%	46,0%	46,0%	<0,001	2,810 (1,919-4,115)
≥14	88,3%	86,7%	85,4%	78,8%	74,8%		1
H-H							
1-2	86,7%	85,8%	84,8%	77,4%	73,1%		1
3	72,7%	63,6%	61,4%	58,8%	55,3%	0,005	2,006 (1,231-3,270)
4-5	51,9%	48,1%	46,7%	39,7%	37,5%	<0,001	3,115 (2,289-4,237)
Fisher							
1	100%	100%	95,2%	85,7%	85,7%		1
2-3	85,6%	84,7%	83,9%	78,6%	76,8%	0,377	1,689 (0,528-5,405)
4	64,9%	60,8%	58,8%	21,4%	45,5%	0,008	4,714 (1,500-14,818)
WFNS							
1-2	87,7%	86,7%	85,4%	78,5%	77,4%		1
3	63,4%	56,1%	51,2%	51,2%	51,2%	0,001	2,315 (1,415-3,786)
4-5	54,5%	50,3%	47,6%	41,6%	38,3%	<0,001	3,184 (2,339-4,333)
<b>Escalas de gravedad global</b>							
APACHE II primeras 24 horas							
≤10	91,7%	90,1%	88,9%	83,9%	81,8%		1
>10	60,2%	57,0%	55,0%	47,6%	42,3%	<0,001	4,030 (2,869-5,662)
SOFA total día 0							
≤1	89,9%	88,8%	87,8%	81,2%	77,7%		1
>1	57,9%	53,7%	51,4%	45,1%	41,3%	<0,001	3,424 (2,515-4,662)
<b>Presencia de lesiones aneurismáticas múltiples</b>							
No	72,9%	70,5%	69,9%	64,6%	59,7%		1
Si	70,1%	68,7%	65,7%	59,4%	57,2%	0,641	1,102 (0,732-1,659)
<b>Complicaciones neurológicas</b>							
No	84,5%	82,7%	81,8%	74,3%	71,1%		1
Si	69,5%	66,7%	65,2%	59,0%	54,9%	<0,001	1,859 (1,358-2,545)
Resangrado							
No	79,3%	77,2%	75,7%	69,5%	65,5%		1
Si	40,5%	35,7%	33,3%	22,9%	22,9%	<0,001	3,112 (2,116-4,576)
Vasoespasmo							
No	77,0%	74,4%	73,5%	65,2%	61,6%		1
Si	74,6%	72,0%	69,8%	66,5%	62,8%	0,814	0,965 (0,716-1,300)
Infarto							
No	78,9%	76,4%	75,1%	68,0%	63,9%		1
Si	67,5%	65,0%	62,5%	58,2%	56,0%	0,098	1,311 (0,951-1,806)
Hidrocefalia							
No	80,7%	78,4%	77,0%	71,2%	67,9%		1
Si	64,8%	62,1%	60,0%	52,1%	47,4%	<0,001	1,853 (1,382-2,486)
Coma							
No	96,4%	94,6%	93,5%	85,9%	81,9%		1
Si	51,3%	48,2%	46,9%	40,8%	37,7%	0,003	1,655 (1,194-2,294)
<b>Complicaciones relacionadas con disfunción de algún órgano</b>							
No	83,1%	82,0%	80,8%	75,0%	74,0%		1
Si	68,8%	65,2%	63,2%	55,9%	51,8%	<0,001	1,947 (1,445-2,623)

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

**Figura 5.21.** Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario según las escalas pronósticas al ingreso.



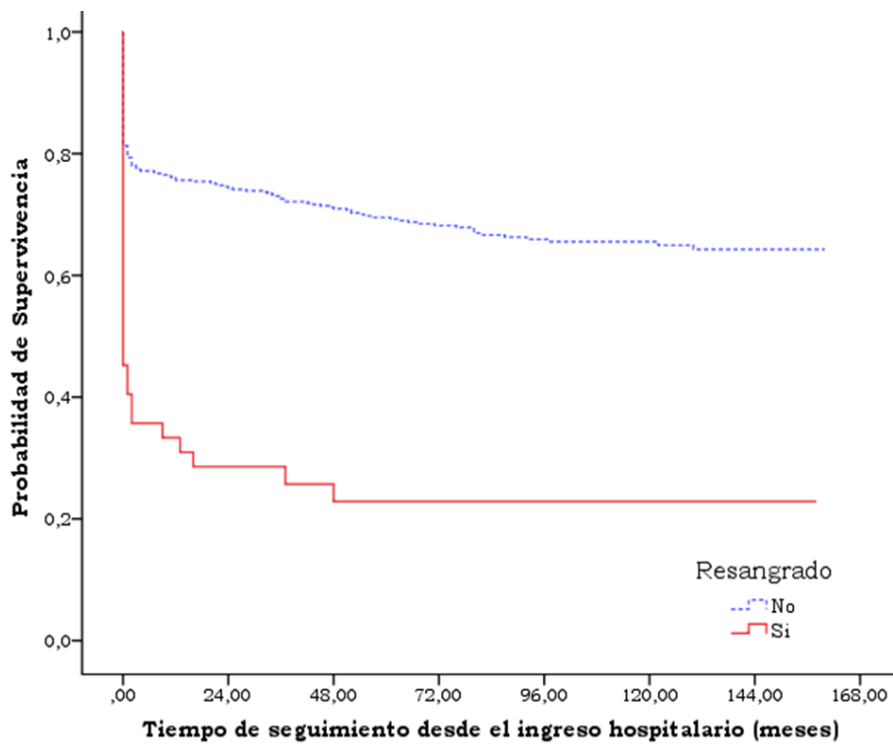
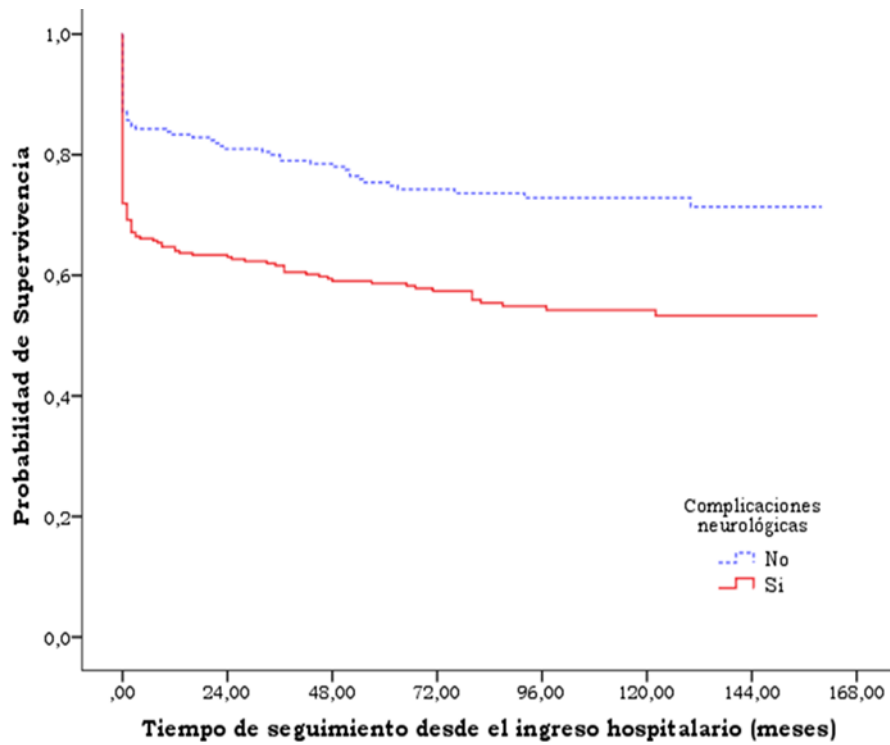


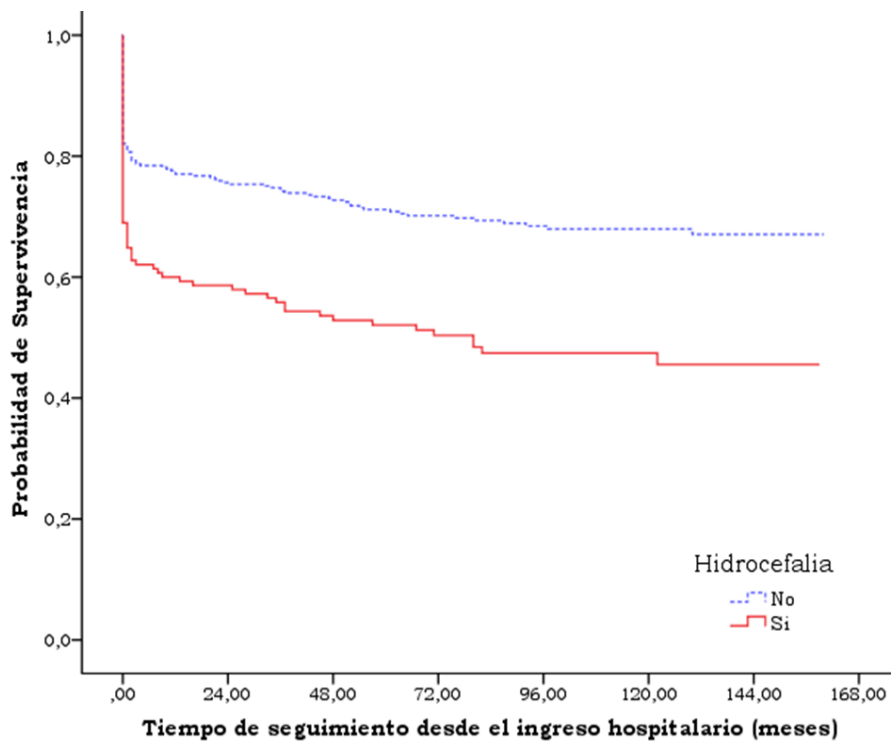
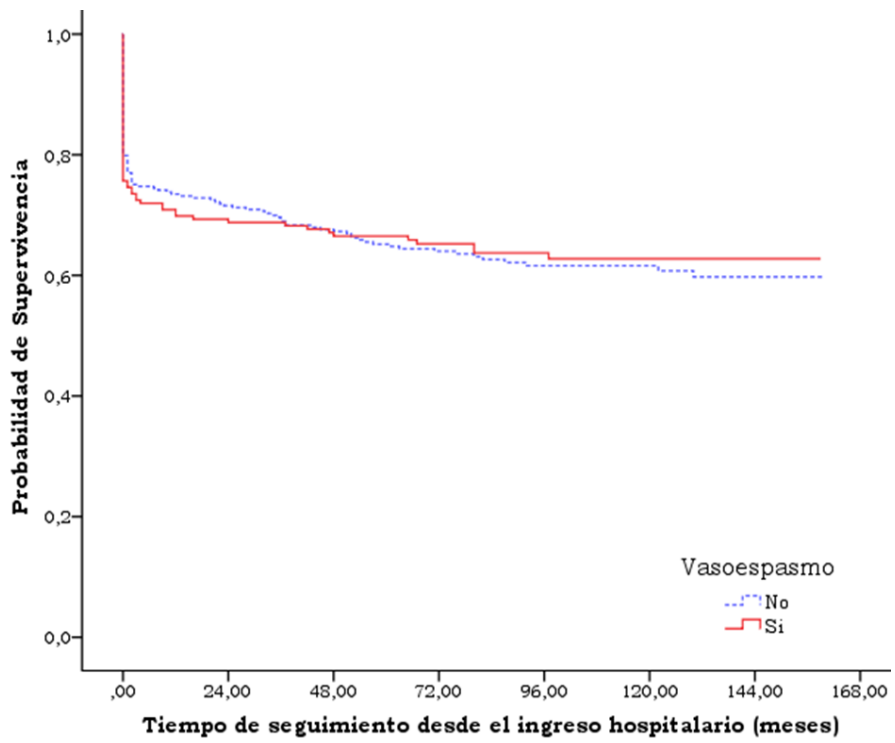


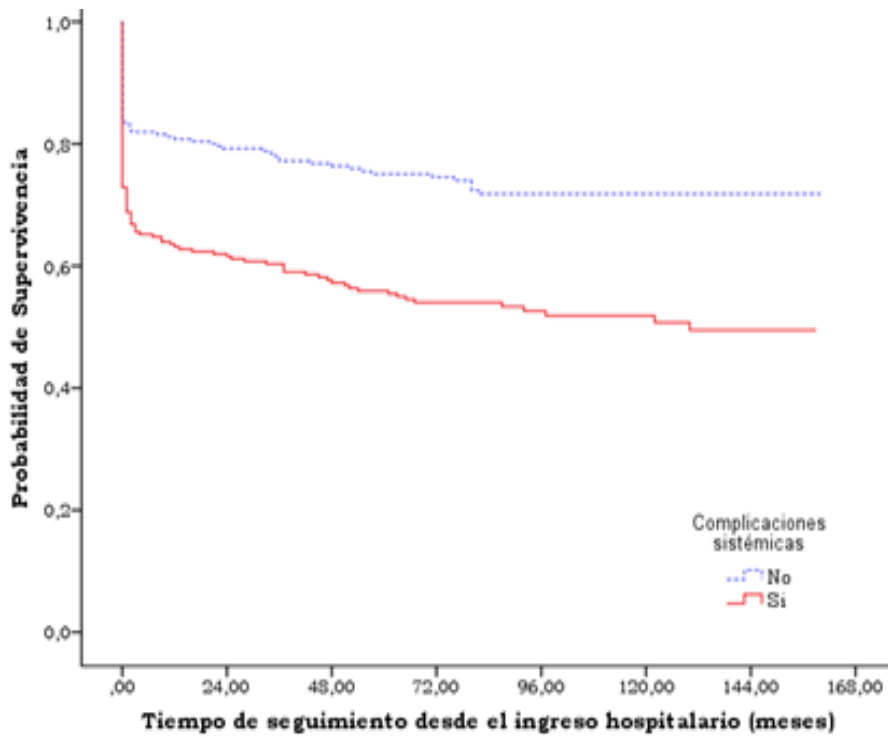
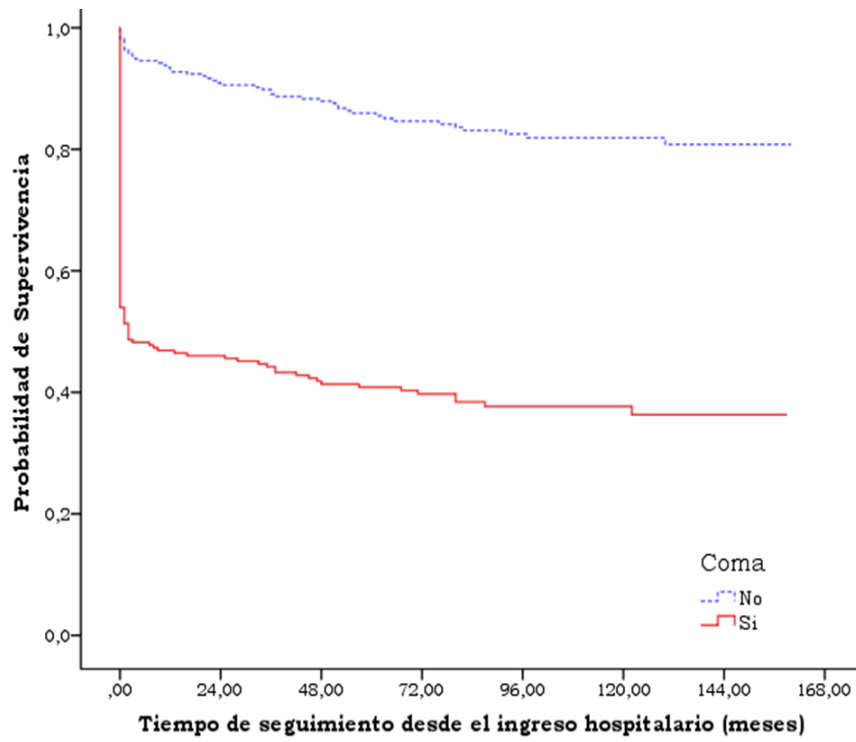
GCS: Glasgow Coma Scale; WFNS: World Federation Neurological Surgeons Scale;  
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential  
Organ Failure Assessment



**Figura 5.22.** Probabilidad de supervivencia desde el ingreso hospitalario en función de la presencia o no de complicaciones.







5.7.2.2 *Análisis multivariante*

Se realizó un análisis multivariante de regresión de Cox para determinar aquellas variables asociadas de forma independiente a la supervivencia de los pacientes.

Tras ajustar en un modelo de regresión de Cox por todas las variables que en el análisis bivariante se encontraron asociadas con la supervivencia, objetivamos que las variables con un efecto independiente para predecir supervivencia en el modelo final son: edad (HR=1,02; 95% IC= 1,01-1,03), escala de Fisher (HR=1,30; 95% IC=1,05-1,62), APACHE II en las primeras 24 horas (HR=1,05; 95% IC=1,02-1,08) y SOFA total día 0 (HR=1,23; 95% IC=1,15-1,32). A su vez, el riesgo de muerte es mayor entre los pacientes que presentan resangrado durante el ingreso (HR=1,75; 95% IC=1,19-2,56). En el límite de la significación estadística para predecir supervivencia se encuentra el desarrollo de coma durante el ingreso hospitalario (HR=1,33; 95% IC=0,36-1,85) (Tabla 5.44).

**Tabla 5.44.** Modelo de regresión de Cox para predecir supervivencia ajustando por características sociodemográficas, manifestaciones clínicas de debut, escalas pronósticas, complicaciones durante el ingreso y tipo de lesión.

	<b>B</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% IC</b>	
<b>Edad</b>	0,019	<b>0,001</b>	<b>1,019</b>	1,007	1,031
<b>Fisher</b>	0,262	<b>0,018</b>	<b>1,299</b>	1,045	1,615
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,044	<b>0,004</b>	<b>1,045</b>	1,015	1,077
<b>SOFA total día 0</b>	0,209	<b>0,000</b>	<b>1,232</b>	1,148	1,322
<b>Resangrado</b>	0,557	<b>0,005</b>	<b>1,745</b>	1,187	2,564
<b>Coma</b>	0,287	0,085	1,332	0,961	1,846

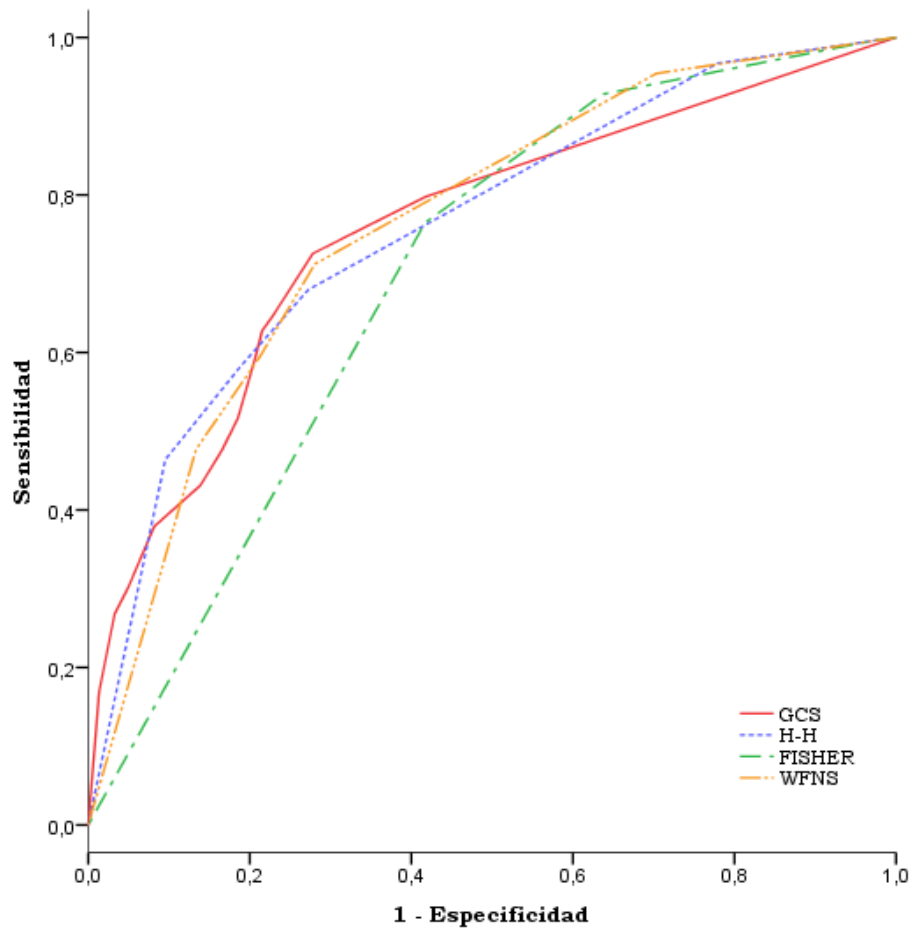
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza.

## **5.8 CAPACIDAD DE LAS ESCALAS PRONÓSTICAS AL INGRESO PARA LA PREDICCIÓN DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y SUPERVIVENCIA**

Se analizó la capacidad de las diferentes escalas neurológicas utilizadas al ingreso en UCI (GCS, H-H, Fisher y WFNS) para predecir mortalidad intrahospitalaria. El área bajo la curva ROC resultó, en todos los casos, alrededor de 0,75, siendo la escala de Fisher la que presenta un peor valor pronóstico (área bajo la curva ROC=0,69) (Figura 5.23).

Así mismo, encontramos que tanto el APACHE II en las primeras 24 horas como el SOFA total día 0 tienen una capacidad moderada de predecir la mortalidad intrahospitalaria, con un área bajo la curva ROC de 0,796 *vs.* 0,792, respectivamente (Figura 5.24). Al valorar cual es el componente del SOFA total el día 0 con mayor relevancia se encuentra que tanto el SOFA neurológico como el respiratorio tienen una capacidad moderada para predecir la mortalidad intrahospitalaria, con un área bajo la curva ROC de 0,783 *vs.* 0,742 respectivamente (Figura 5.25).

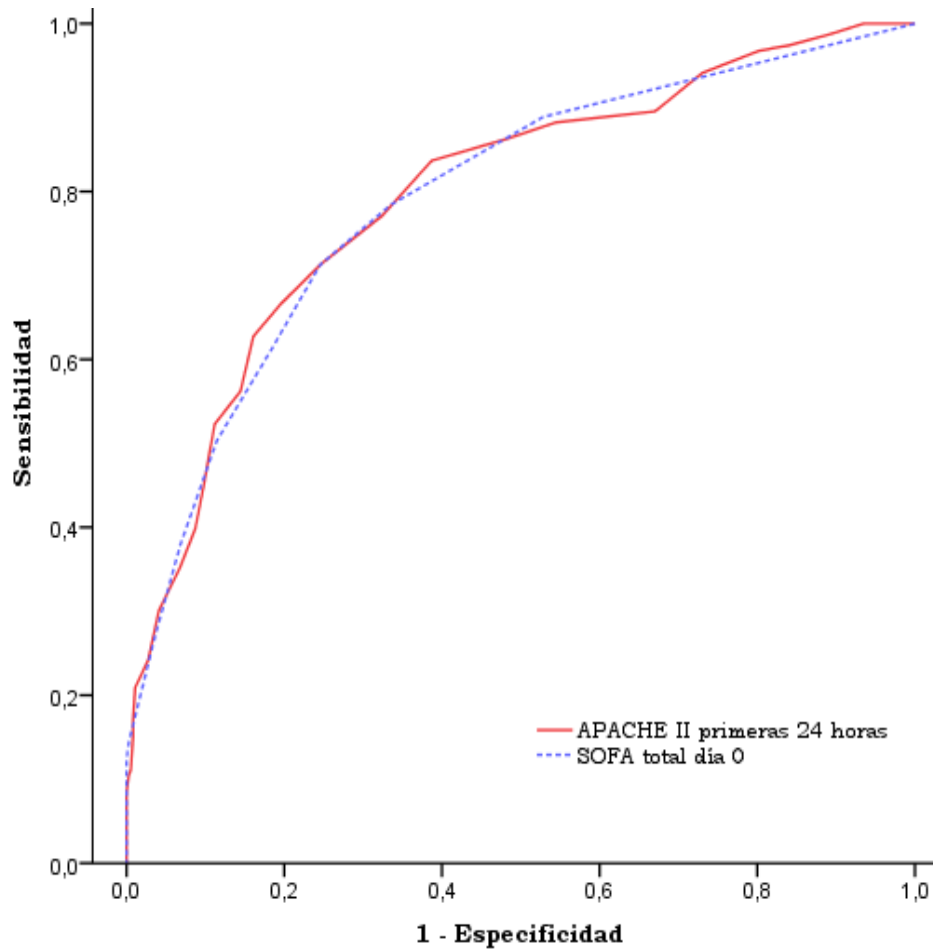
**Figura 5.23.** Capacidad de las escalas neurológicas al ingreso en UCI para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curvas ROC y área bajo las curvas.



	Área bajo la curva	95% IC	
		Límite inferior	Límite superior
<b>GCS</b>	0,755	0,708	0,803
<b>H-H</b>	0,758	0,712	0,804
<b>FISHER</b>	0,696	0,650	0,742
<b>WFNS</b>	0,761	0,717	0,805

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; IC: Intervalo de Confianza.

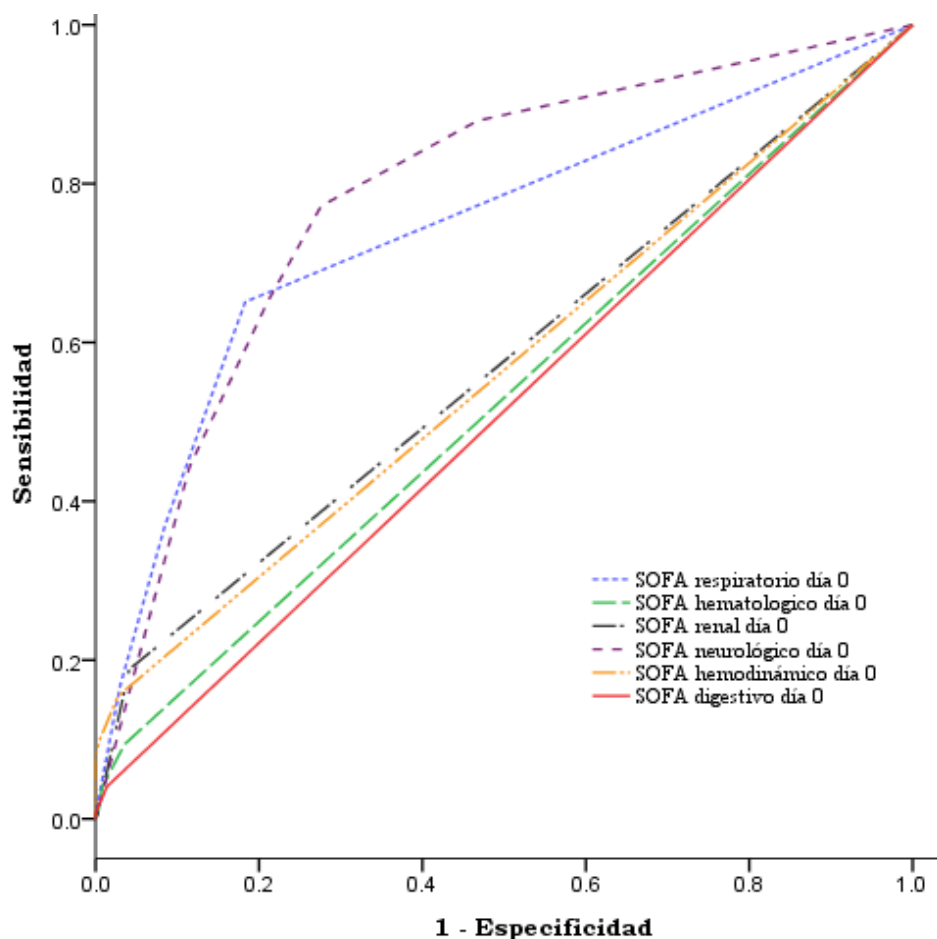
**Figura 5.24.** Capacidad de las escalas de gravedad global al ingreso en UCI para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curvas ROC y área bajo las curvas.



	95% IC		
	Área bajo la curva	Límite inferior	Límite superior
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,796	0,752	0,839
<b>SOFA total día 0</b>	0,792	0,748	0,836

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; IC: Intervalo de Confianza.

**Figura 5.25.** Capacidad de los componentes del SOFA día 0 para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curvas ROC y área bajo las curvas.



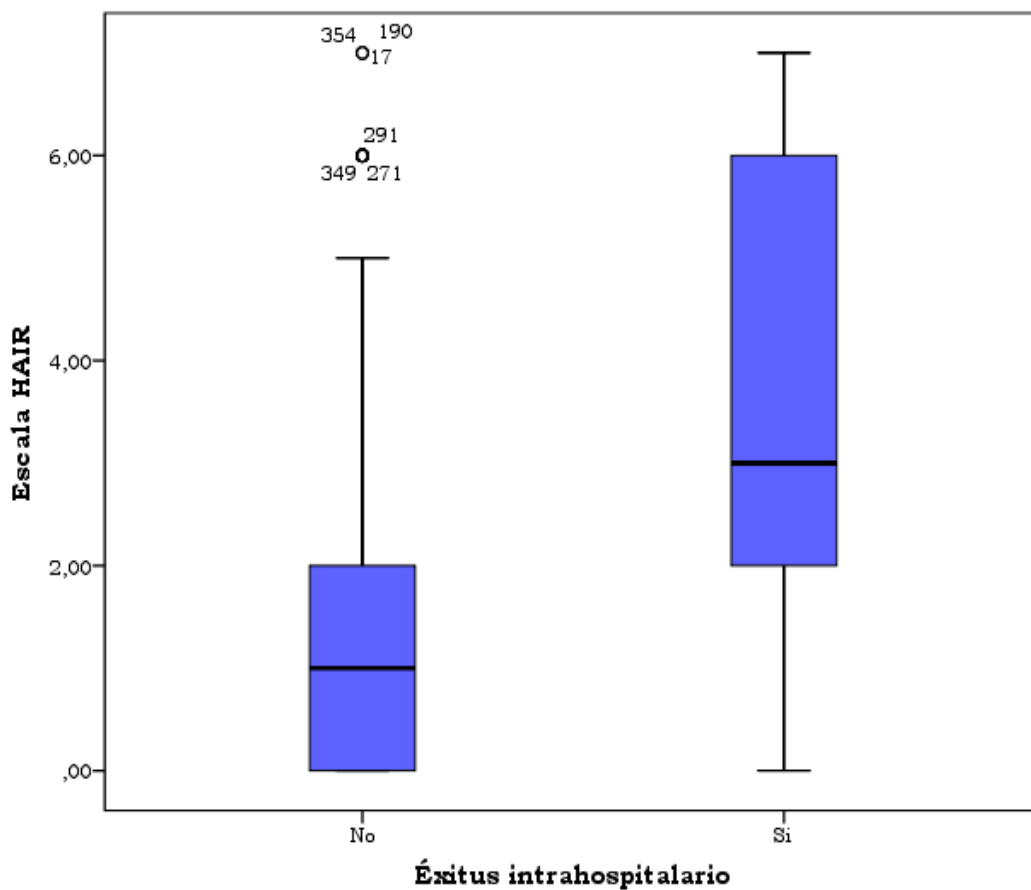
Componentes SOFA total día 0	Área bajo la curva	95% IC	
		Límite inferior	Límite superior
Respiratorio	0,742	0,691	0,792
Hematológico	0,530	0,473	0,586
Renal	0,573	0,516	0,630
Neurológico	0,783	0,739	0,827
Hemodinámico	0,565	0,508	0,622
Digestivo	0,513	0,458	0,569

SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; IC: Intervalo de Confianza.

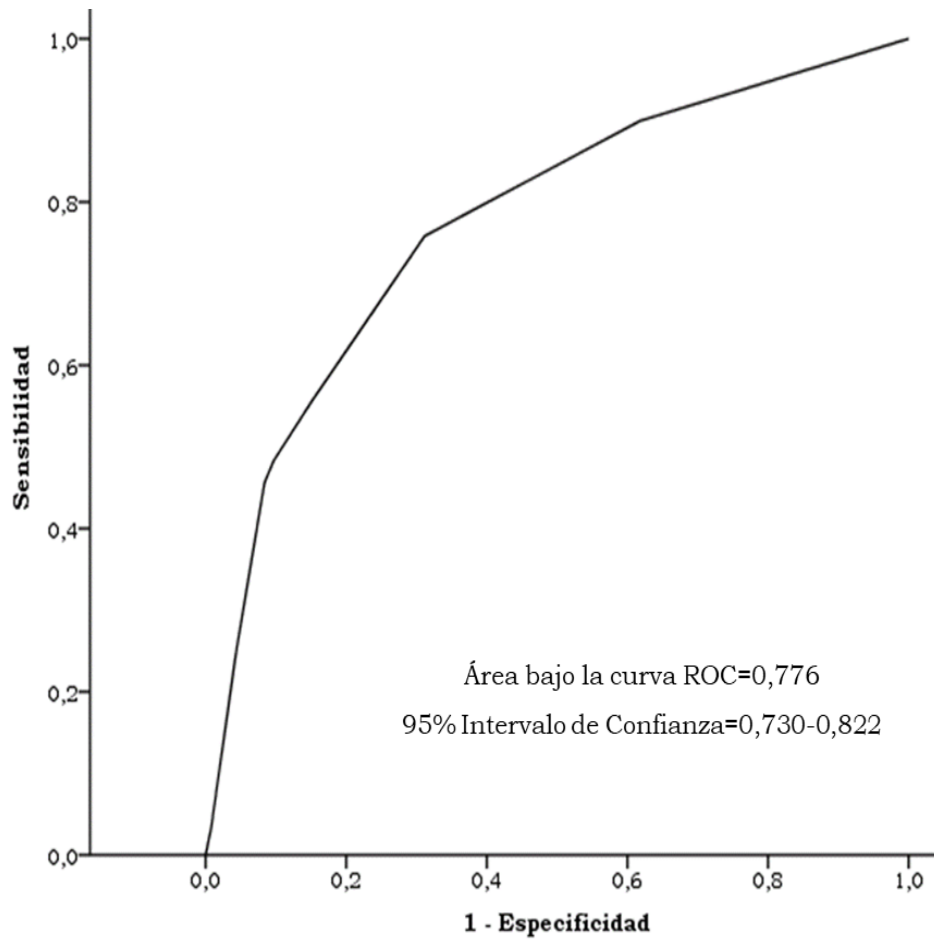


Se determinó la capacidad predictiva de la **escala HAIR** para identificar aquellos pacientes que fallecieron durante su ingreso en el hospital (248). Dicha escala se calcula en base a las siguientes puntuaciones: H-H al ingreso (H-H1-3=0, H-H4=1, H-H5=4), edad (<60=0, 60-80=1, ≥80=2), hemorragia intraventricular (Si=1, No=0) y presencia de resangrado en las primeras 24 horas (Si=1, No=0). La puntuación media de la escala HAIR en la muestra fue de  $1,94 \pm 2,05$  (mediana=1) puntos, con puntuaciones significativamente más altas en pacientes fallecidos que en pacientes no fallecidos (3,44 *vs.* 1,30 puntos,  $p < 0,001$ ). Su capacidad predictiva no mejora significativamente las de las otras escalas neurológicas, al presentar un área bajo la curva ROC de 0,77 (Figuras 5.26 y 5.27).

**Figura 5.26.** Puntuación de la escala HAIR en pacientes fallecidos y no fallecidos durante el ingreso hospitalario.

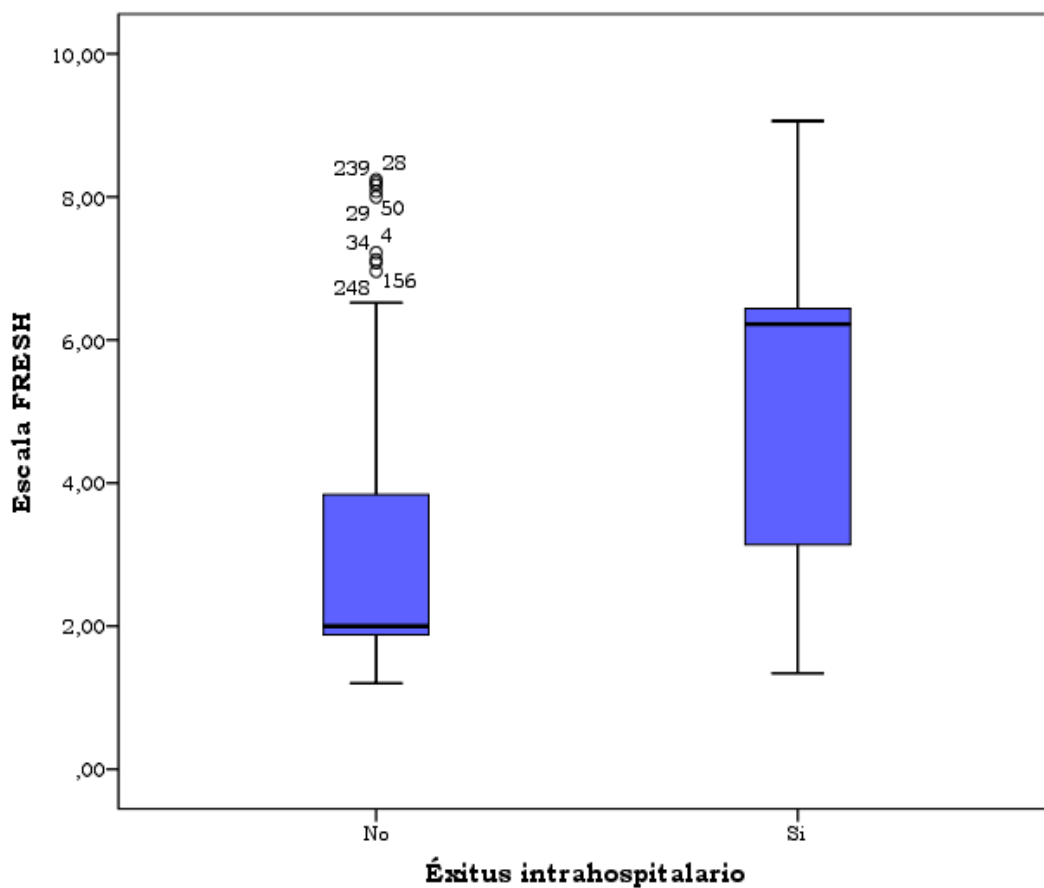


**Figura 5.27.** Capacidad de la escala HAIR al ingreso en UCI para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curva ROC y área bajo la curva.

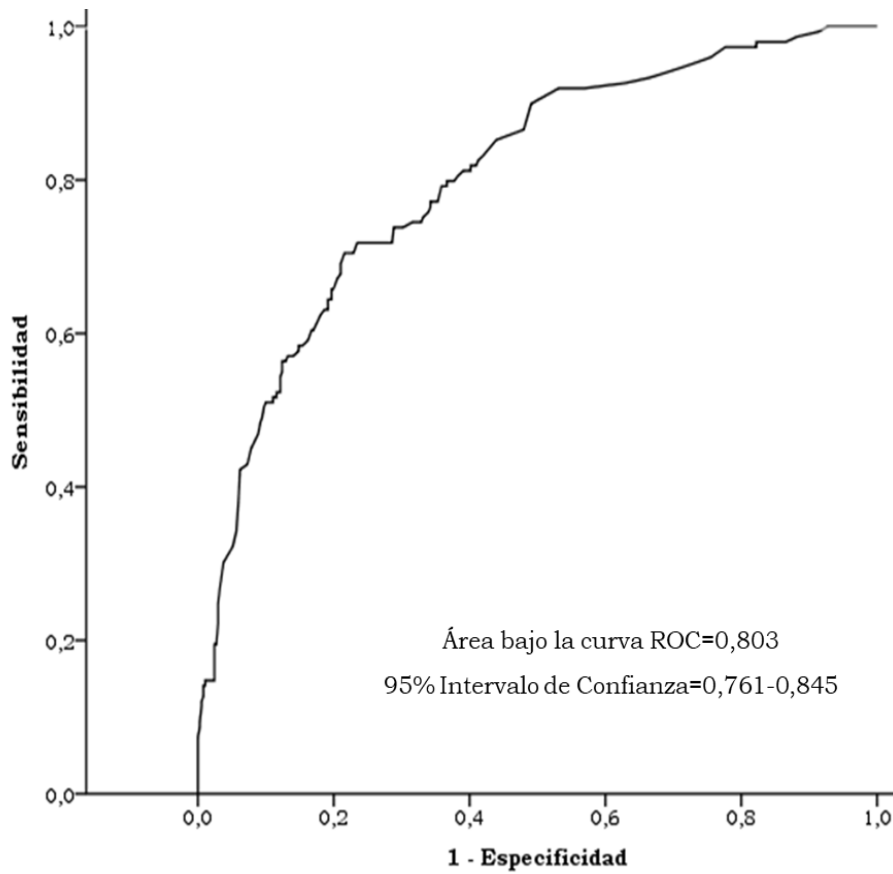


Se determinó asimismo si la **escala FRESH** (238) tiene buena capacidad para identificar aquellos pacientes que fallecieron durante su ingreso en el hospital. Dicha escala se calcula en base a las siguientes puntuaciones: escala H-H al ingreso elevado al cuadrado, edad ( $\leq 70=0$ ,  $>70=4$ ), escala APACHE II en las primeras 24 horas y presencia de resangrado (Si=4, No=0). La puntuación media de la escala FRESH en la muestra fue de  $3,48 \pm 2,06$  (mediana=2,87) puntos, con puntuaciones significativamente más altas en pacientes fallecidos que en pacientes no fallecidos (5,13 *vs.* 2,89 puntos,  $p < 0,001$ ). Su capacidad predictiva no mejora significativamente las de las otras escalas neurológicas, al presentar un área bajo la curva ROC de 0,80 (Figuras 5.28 y 5.29).

**Figura 5.28.** Puntuación de la escala FRESH en pacientes fallecidos y no fallecidos durante el ingreso hospitalario.



**Figura 5.29.** Capacidad de la escala FRESH al ingreso en UCI para predecir mortalidad intrahospitalaria. Curva ROC y área bajo la curva.



También se analizó la validez de las diferentes escalas neurológicas/globales utilizadas al ingreso en UCI (GCS, H-H, Fisher, WFNS, APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0) para predecir la supervivencia a largo plazo, mediante el cálculo del índice C. En la Tabla 5.45 se observa que la capacidad para discriminar los pacientes que sobreviven y los que no es moderada, en todos los casos presentan un índice C alrededor de 0,7, siendo la escala de Fisher la que presenta un peor valor pronóstico (Índice C=0,68).

**Tabla 5.45.** Capacidad de las escalas neurológicas/globales al ingreso en UCI para predecir supervivencia.

<b>Escalas neurológicas y de gravedad al ingreso</b>	<b>Índice C</b>
<b>GCS</b>	0,723
<b>H-H</b>	0,722
<b>Fisher</b>	0,677
<b>WFNS</b>	0,726
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,765
<b>SOFA total día 0</b>	0,755

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

## **5.9 DESARROLLO DE ESCALAS PRONÓSTICAS PREDICTIVAS EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA**

Se realizó un análisis con la finalidad de obtener un modelo pronóstico que permita predecir, en las primeras horas tras el ingreso de un paciente por HSA, la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria y su supervivencia estimada a medio y largo plazo.

Con ese objetivo se realizó un análisis multivariante de regresión logística (mortalidad intrahospitalaria) y regresión de Cox (supervivencia global) para identificar las variables asociadas de forma significativa a ambos eventos, considerando sólo aquellas disponibles de forma inmediata en el momento del ingreso. Se consideraron variables sociodemográficas, antecedentes y comorbilidad, manifestaciones clínicas al debut o inmediatas al ingreso y complicaciones en las primeras 24 horas de ingreso. Los resultados del análisis se muestran en la Tabla 5.46.

Entre las variables de debut o las inmediatas al ingreso, aquellas finalmente asociadas a la mortalidad intrahospitalaria fueron el coma de debut (OR=1,87), una mayor puntuación en la escala de Fisher (OR=1,42), y puntuaciones más elevadas del SOFA total día 0 (OR=1,19) y del APACHE II en las primeras 24 horas (OR=1,10). En el caso de la supervivencia global, una mayor edad se asoció además a un mayor riesgo de muerte (OR=1,02), manteniéndose el efecto de la escala de Fisher (OR=1,42), del SOFA total día 0 (OR=2,00) y del APACHE II en las primeras 24 horas (OR=1,03), encontrándose la presencia de coma al debut en el límite de la significación estadística (OR=1.37) (Tabla 5.46).

**Tabla 5.46.** Análisis multivariante para identificar variables de debut o inmediatas al ingreso asociadas a la mortalidad intrahospitalaria (regresión logística) y supervivencia global (regresión de Cox) en pacientes con HSA.

	Mortalidad intrahospitalaria		Supervivencia global	
	p	OR (95% IC)	p	HR (95% IC)
<b>Modelo 1</b>				
Edad	<b>0,002</b>	1,02 (1,01-1,04)	<b>&lt;0,001</b>	1,03 (1,02-1,04)
Índice comorbilidad Charlson	<b>0,004</b>	1,29 (1,09-1,54)	<b>0,001</b>	1,17 (1,06-1,29)
<b>Modelo 2</b>				
Edad	<b>0,003</b>	1,02 (1,01-1,04)	<b>&lt;0,001</b>	1,03 (1,02-1,04)
Índice comorbilidad Charlson	<b>0,002</b>	1,30 (1,10-1,55)	<b>0,001</b>	1,19 (1,07-1,32)
Demora en llegar >12 horas	<b>&lt;0,001</b>	0,34 (0,19-0,61)	<b>0,001</b>	0,53 (0,36-0,78)
<b>Modelo 3</b>				
Edad	<b>0,031</b>	1,02 (1,00-1,03)	<b>&lt;0,001</b>	1,02 (1,01-1,04)
Índice comorbilidad Charlson	<b>0,006</b>	1,28 (1,08-1,53)	<b>0,004</b>	1,18 (1,05-1,31)
Demora en llegar >12 horas	<b>&lt;0,001</b>	0,33 (0,19-0,59)	<b>0,001</b>	0,53 (0,36-0,78)
Antecedentes HTA	0,092	1,45 (0,94-2,22)	0,255	1,19 (0,88-1,59)
Anticoagulación/Antiagregación	0,652	1,16 (0,60-2,24)	0,628	1,11 (0,73-1,67)
<b>Modelo 4</b>				
Edad	<b>0,008</b>	1,02 (1,00-1,04)	<b>&lt;0,001</b>	1,03 (1,01-1,04)
Índice comorbilidad Charlson	<b>0,034</b>	1,24 (1,02-1,50)	<b>0,004</b>	1,16 (1,05-1,28)
Demora en llegar >12 horas	<b>0,039</b>	0,52 (0,28-0,97)	<b>0,040</b>	0,66 (0,44-0,98)
Coma de debut	<b>&lt;0,001</b>	5,83 (3,55-9,58)	<b>&lt;0,001</b>	2,49 (1,79-3,45)
Cefalea	0,618	0,88 (0,52-1,53)	0,657	0,93 (0,68-1,28)
Mareo	0,353	0,80 (0,49-1,29)	0,218	0,83 (0,61-1,12)
<b>Modelo 5</b>				
Edad	<b>0,034</b>	1,02 (1,00-1,04)	<b>&lt;0,001</b>	1,02 (1,01-1,03)
Índice comorbilidad Charlson	0,111	1,18 (0,96-1,45)	0,079	1,09 (0,99-1,21)
Demora en llegar >12 horas	0,114	0,60 (0,32-1,13)	0,203	0,77 (0,52-1,15)
Coma de debut	<b>0,001</b>	2,84 (1,57-5,13)	<b>0,023</b>	1,58 (1,06-2,36)
H-H	0,051	1,54 (1,00-2,36)	0,279	1,16 (0,88-1,53)
Fisher	<b>0,018</b>	1,53 (1,08-2,18)	<b>0,002</b>	1,43 (1,14-1,81)
WFNS	0,680	0,92 (0,61-1,38)	0,852	1,02 (0,79-1,33)
<b>Modelo 5</b>				
Edad	0,387	1,01 (0,99-1,03)	<b>0,001</b>	1,02 (1,01-1,03)
Coma de debut	<b>0,033</b>	1,94 (1,06-3,56)	0,134	1,35 (0,91-2,01)
H-H	0,880	0,98 (0,74-1,29)	0,852	1,02 (0,86-1,20)
Fisher	<b>0,058</b>	1,41 (0,99-2,03)	<b>0,004</b>	1,41 (1,12-1,78)
SOFA total día 0	<b>0,008</b>	1,21 (1,05-1,39)	<b>0,015</b>	1,09 (1,02-1,18)
APACHE II primeras 24 horas	<b>0,002</b>	1,09 (1,03-1,15)	0,052	1,03 (1,00-1,06)
<b>Modelo 6</b>				
Edad	0,374	1,02 (1,01-1,03)	<b>0,001</b>	1,02 (1,01-1,03)
Coma de debut	<b>0,025</b>	1,37 (0,96-1,96)	0,083	1,37 (0,96-1,96)
Fisher	0,053	1,42 (1,14-1,77)	<b>0,002</b>	1,42 (1,14-1,77)
SOFA total día 0	<b>0,004</b>	1,10 (1,02-1,17)	<b>0,008</b>	1,10 (1,02-1,17)
APACHE II primeras 24 horas	<b>0,002</b>	1,03 (1,00-1,06)	<b>0,048</b>	1,03 (1,00-1,06)
Resangrado primeras 24 horas	0,983	1,01 (0,30-3,46)	0,801	1,10 (0,54-2,23)
<b>Modelo final</b>				
Edad	-	-	<b>0,001</b>	1,02 (1,01-1,03)
Coma de debut	<b>0,028</b>	1,87 (1,07-3,26)	0,081	1,37 (0,96-1,96)
Fisher	<b>0,047</b>	1,42 (1,00-1,99)	<b>0,002</b>	1,42 (1,14-1,77)
SOFA total día 0	<b>0,006</b>	1,19 (1,05-1,34)	<b>0,008</b>	1,10 (1,02-1,17)
APACHE II primeras 24 h	<b>&lt;0,001</b>	1,10 (1,05-1,16)	<b>0,049</b>	1,03 (1,00-1,06)

GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Escala Hunt-Hess; WFNS: World Federation of Neurological Surgeons Scale; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; OR: Odds ratio; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de confianza.

### **5.9.1 Desarrollo de una escala pronóstica predictiva de mortalidad intrahospitalaria**

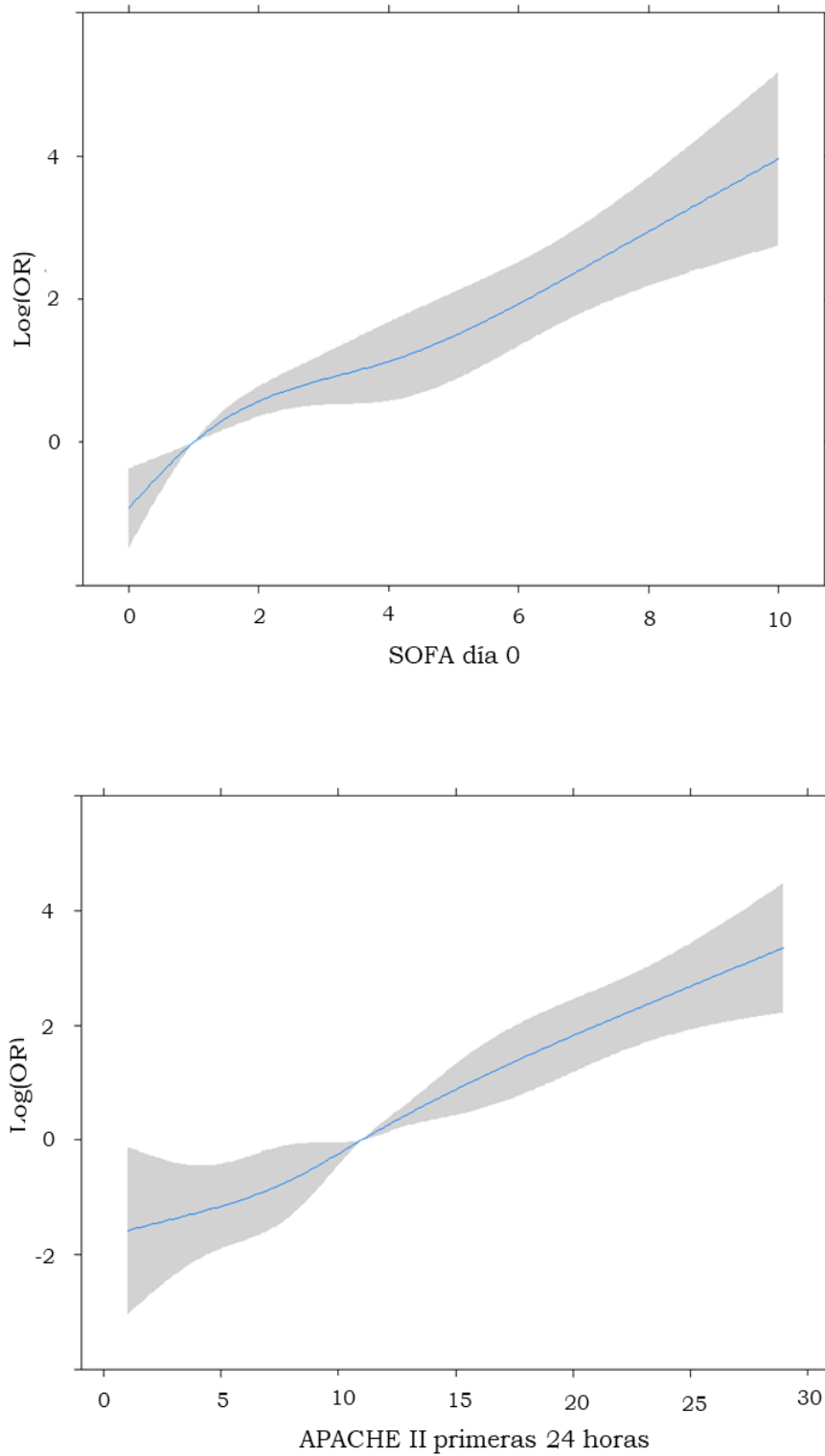
En primer lugar, se exploró la linealidad de la relación entre las variables cuantitativas identificadas como predictoras de mortalidad intrahospitalaria (escala de Fisher, SOFA total día 0 y APACHE II en las primeras 24 horas) con el riesgo de muerte.

Para la escala de Fisher, teniendo en cuenta el reducido número de pacientes con Fisher=1, y el riesgo de muerte similar para los pacientes con Fisher=3 ó Fisher=4 según el análisis bivariante, se optó por recodificar la variable como Fisher=1 ó 2 *vs.* Fisher=3 ó 4 en el modelo final.

En la Figura 5.30 se muestra la asociación de SOFA total día 0 y APACHE II en las primeras 24 horas con el riesgo estimado de mortalidad intrahospitalaria, observándose que es plausible mantener la hipótesis de linealidad. Por lo tanto, el modelo de regresión final considerado es el que se muestra en la Tabla 5.47.



**Figura 5.30.** Riesgo estimado de mortalidad intrahospitalaria según los valores de SOFA total día 0 y APACHE II en las primeras 24 horas.



**Tabla 5.47.** Modelo final de regresión logística multivariante para predecir mortalidad intrahospitalaria a partir de variables al debut e inmediatas al ingreso.

	<b>B</b>	<b>EE</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>95% IC (OR)</b>	
<b>Coma de debut</b>	0,625	0,284	<b>0,028</b>	<b>1,867</b>	1,071	3,256
<b>Fisher 3-4 al ingreso</b>	0,817	0,381	<b>0,032</b>	<b>2,265</b>	1,072	4,783
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,098	0,026	<b>&lt;0,001</b>	<b>1,103</b>	1,048	1,160
<b>SOFA total día 0</b>	0,177	0,062	<b>0,004</b>	<b>1,194</b>	1,058	1,347
<b>Constante</b>	-3,665	0,400	<b>&lt;0,001</b>			

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; EE: Error estándar; OR: Odds ratio; IC: Intervalo de confianza.

A partir de los resultados de dicho modelo, la probabilidad de mortalidad intrahospitalaria para un paciente puede ser estimada según la expresión:

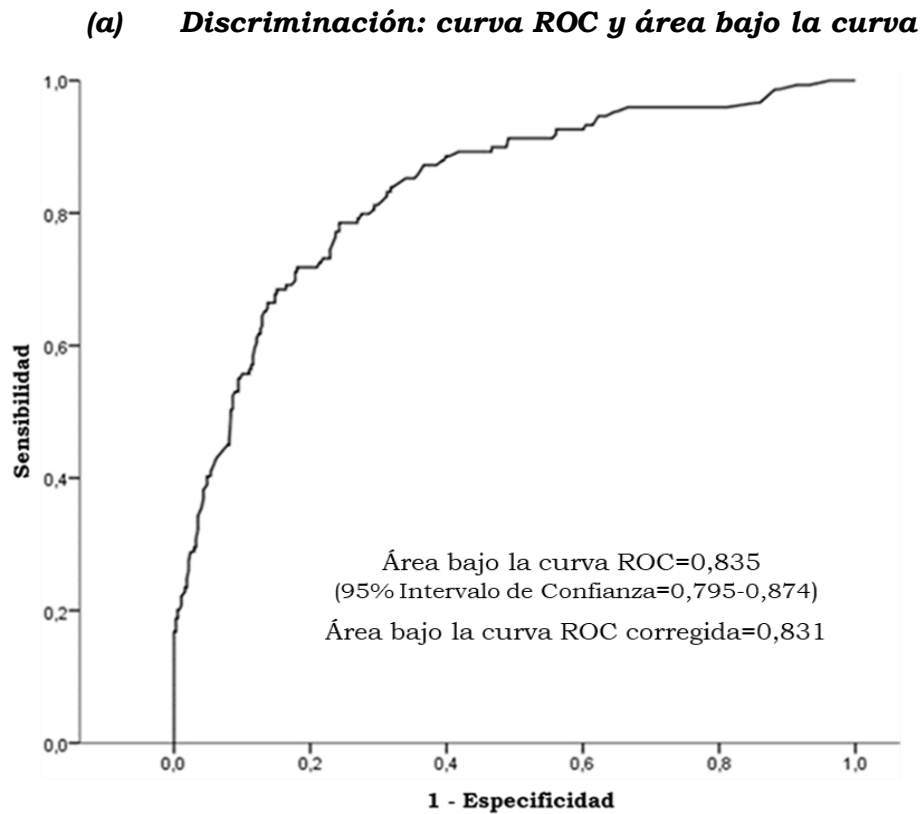
$$P(\text{muerte intrahospitalaria}) = \frac{\exp(LP)}{1 + \exp(LP)} \quad (1)$$

Donde

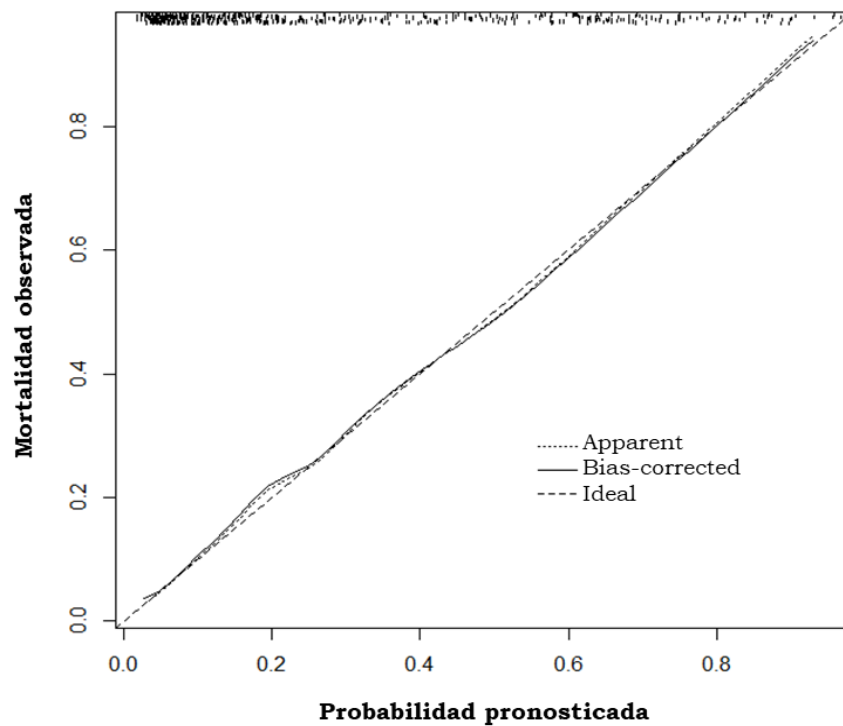
$$LP = -3,665 + 0,625 \times (\text{coma de debut} = \text{Sí}) + 0,817 \times (\text{Fisher} = 3 \text{ ó } 4) + \\ + 0,098 \times \text{APACHE II primeras 24 h} + 0,177 \times \text{SOFA total} \\ \text{día 0} \quad (2)$$

Dicha ecuación muestra buenas propiedades de discriminación y calibración (Figura 5.31). Así, el área bajo la curva ROC es de 0,835 y el área bajo la curva ROC corregida por bootstrap de 0,831. El gráfico de calibración muestra asimismo una buena concordancia entre la probabilidad de muerte pronosticada y la mortalidad intrahospitalaria observada en todo el rango de puntuación de la escala (Score de Brier corregido=0,142).

**Figura 5.31.** Análisis de discriminación y calibración de la escala de mortalidad intrahospitalaria basado en la ecuación (1).



(b) **Gráfico de calibración**



Utilizando el método descrito por Sullivan y col. (247), se construyó un sistema predictivo de mortalidad intrahospitalaria basado en puntos a partir de los resultados del modelo de regresión (Tabla 5.47). La puntuación total, en un rango de 0 a 10 puntos, se obtiene sumando, para un paciente determinado, la puntuación asignada a cada una de las cuatro variables del modelo. Dicha puntuación se corresponde con un riesgo estimado de mortalidad intrahospitalaria, tal y como se muestra en la misma Tabla 5.48.

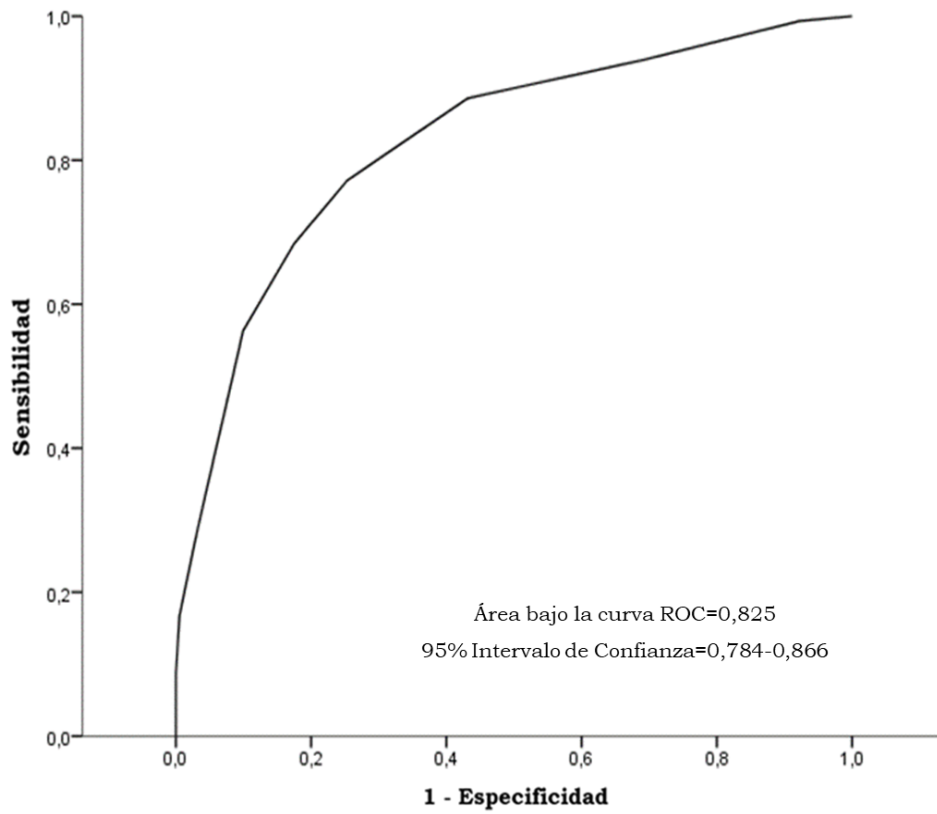
**Tabla 5.48.** Escala de predicción de mortalidad intrahospitalaria basada en puntos.

VARIABLE	PUNTOS	PUNTOS TOTALES	PROBABILIDAD ESTIMADA DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA
<b>Coma de debut</b>	1 punto	0	3,0%
<b>Fisher al ingreso 3 ó 4</b>	1 punto	1	5,5%
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>		2	9,8%
<5	0 puntos	3	16,9%
5-9	1 punto	4	27,5%
10-19	2 puntos	5	41,5%
20-24	3 puntos	6	57,0%
25-29	4 puntos	7	71,2%
≥30	5 puntos	8	82,2%
<b>SOFA total día 0</b>		9	89,6%
0-2	0 puntos	10	94,2%
3-4	1 punto		
5-8	2 puntos		
≥9	3 puntos		

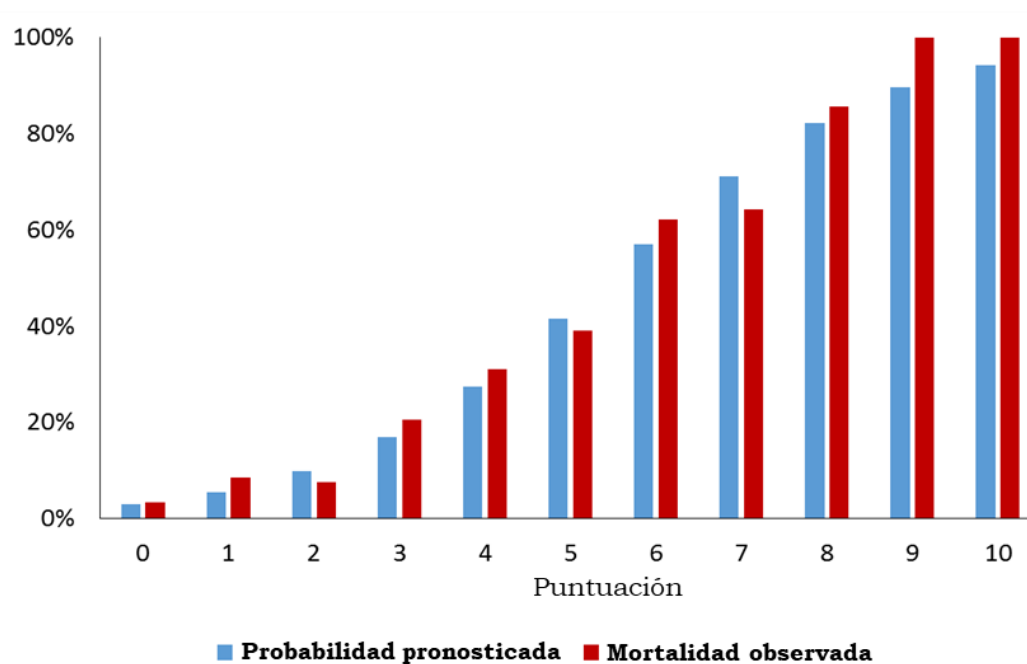
APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

Se analizó asimismo la capacidad discriminante y la calibración de la escala basada en puntos para predecir mortalidad intrahospitalaria. El área bajo la curva ROC fue de 0,825 (95% IC=0,784-0,866) (Figura 5.32). La escala mostró asimismo una buena calibración, tal y como se puede observar en la Figura 5.33 (test de Hosmer-Lemeshow:  $X^2=0,065$ ;  $p=0,999$ ) (Score de Brier:  $B=0,005$ ).

**Figura 5.32.** Curva ROC y área bajo la curva para la escala de predicción de mortalidad intrahospitalaria basada en puntos.



**Figura 5.33.** Calibración de la escala de predicción de mortalidad intrahospitalaria basada en puntos.



<b>Puntuación</b>	<b>Probabilidad de muerte pronosticada</b>	<b>Mortalidad intrahospitalaria observada</b>
0	3,0%	3,3%
1	5,5%	8,6%
2	9,8%	7,6%
3	16,9%	20,5%
4	27,5%	31,0%
5	41,5%	39,1%
6	57,0%	62,1%
7	71,2%	64,3%
8	82,2%	85,7%
9	89,6%	100,0%
10	94,2%	100,0%

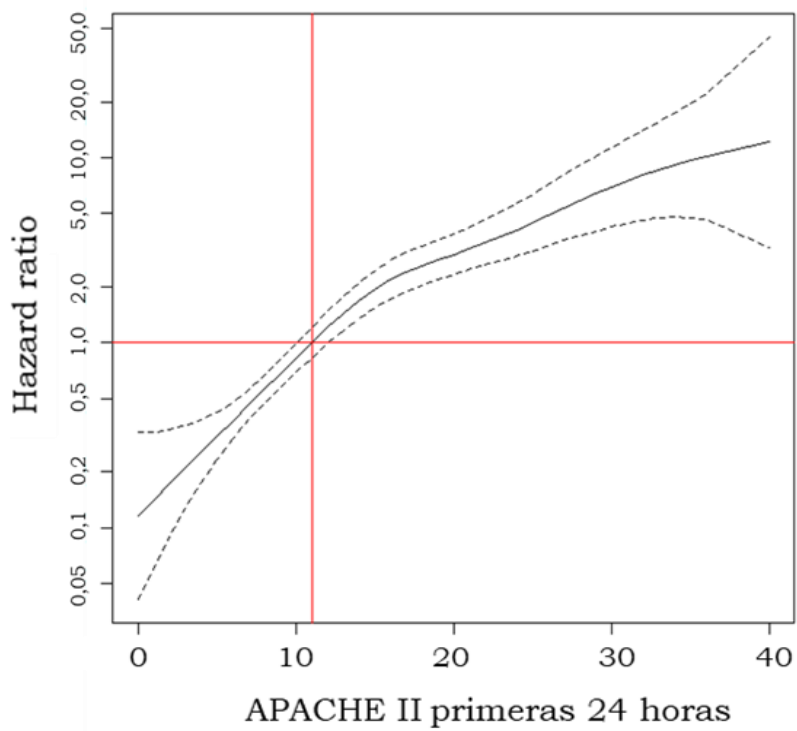
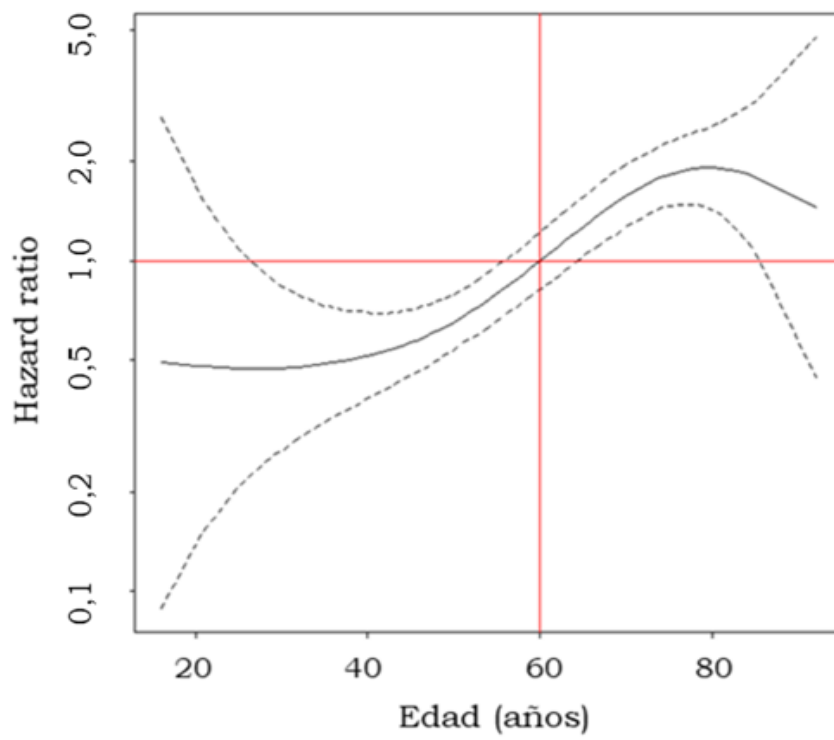
### **5.9.2 Desarrollo de una escala pronóstica predictiva de supervivencia global**

De modo análogo, se exploró la linealidad de la relación entre las variables cuantitativas identificadas como predictoras del pronóstico (edad, escala de Fisher, SOFA total día 0 y APACHE II en las primeras 24 horas) y el riesgo de muerte en el seguimiento a medio y largo plazo de estos pacientes.

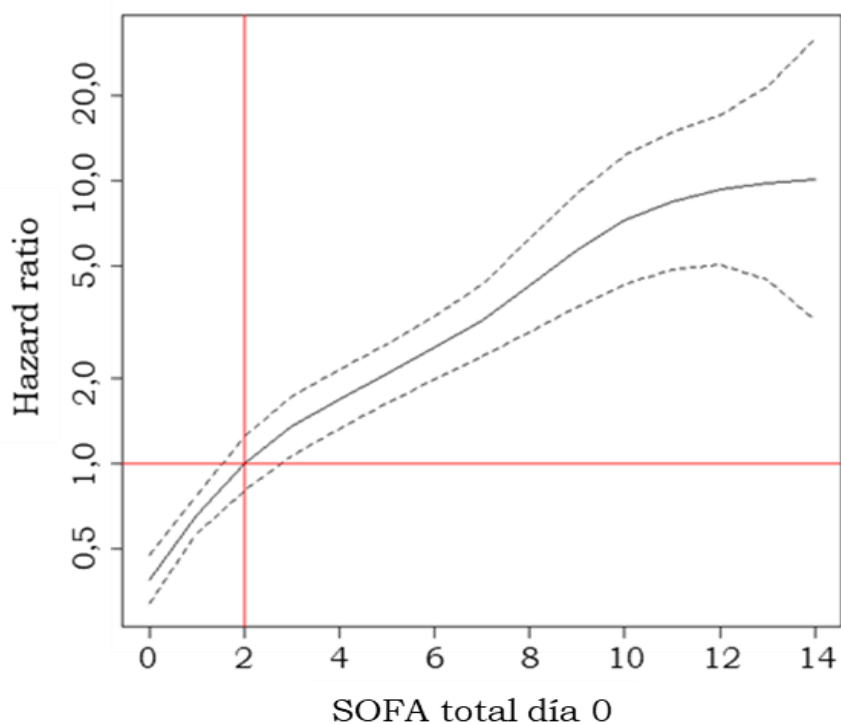
Para la escala de Fisher, teniendo en cuenta el reducido número de pacientes con Fisher=1, se optó por recodificar la variable como Fisher=1 ó 2 *vs.* Fisher=3 *vs.* Fisher=4.

En la Figura 5.34 se muestra la asociación de la edad, SOFA total día 0 y APACHE II en las primeras 24 horas, con el riesgo estimado de muerte en el seguimiento, observándose que es plausible mantener la hipótesis de linealidad en los tres casos. Por lo tanto, el modelo de regresión final considerado es el que se muestra en la Tabla 5.49.

**Figura 5.34.** Riesgo estimado de muerte en el seguimiento según la edad y los valores de APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0.







APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

**Tabla 5.49.** Modelo final de regresión de Cox multivariante para predecir la supervivencia global ajustando por variables al debut o inmediatamente al ingreso.

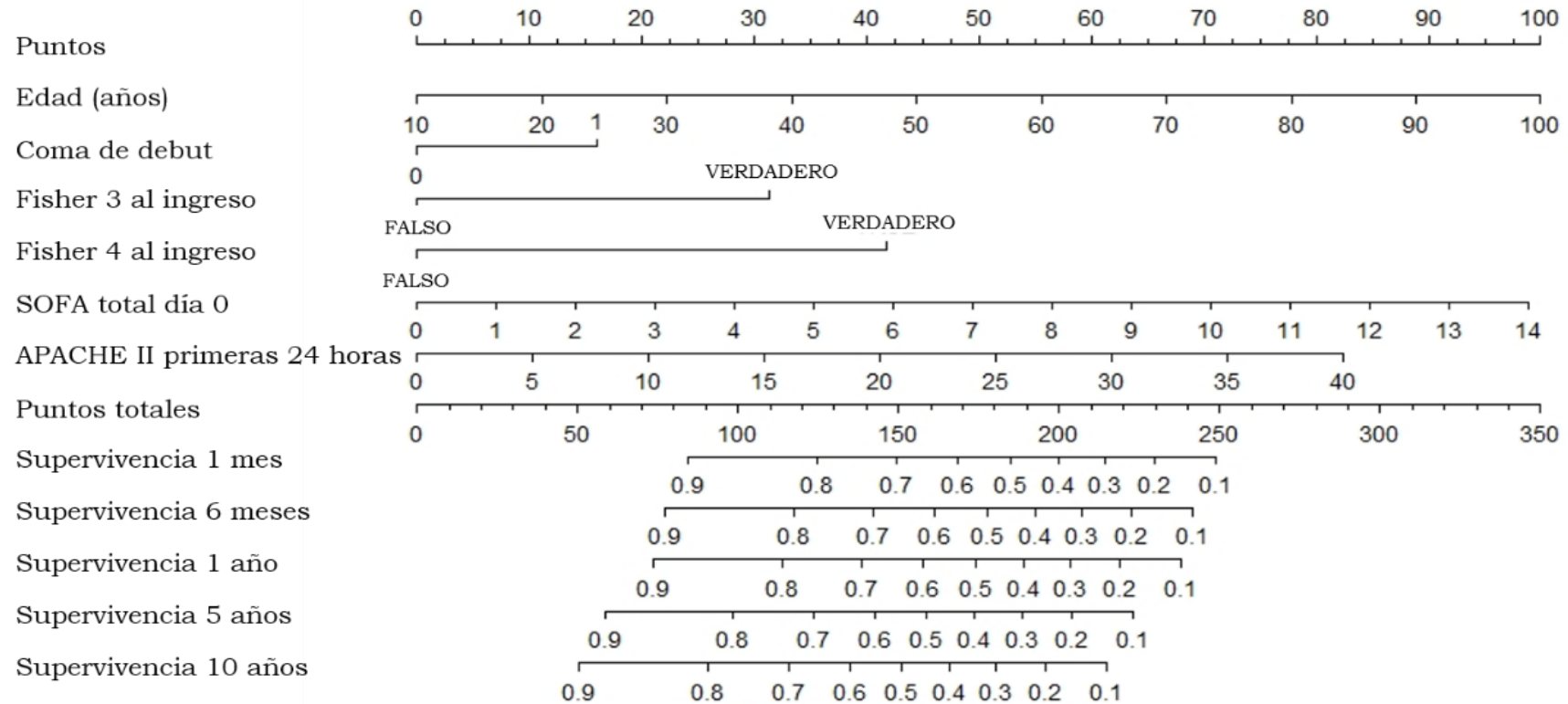
	<b>B</b>	<b>EE</b>	<b>p</b>	<b>HR</b>	<b>95% IC (HR)</b>	
<b>Edad</b>	0,020	0,006	<b>0,001</b>	<b>1,020</b>	1,009	1,032
<b>Coma de debut</b>	0,310	0,181	0,087	1,364	0,956	1,946
<b>Fisher al ingreso</b>			<b>0,006</b>			
Fisher 1-2				1		
Fisher 3	0,596	0,279	<b>0,033</b>	<b>1,815</b>	1,051	3,136
Fisher 4	0,809	0,252	<b>0,001</b>	<b>2,246</b>	1,370	3,681
<b>APACHE II primeras 24 horas</b>	0,030	0,015	<b>0,047</b>	<b>1,031</b>	1,000	1,062
<b>SOFA total día 0</b>	0,094	0,035	<b>0,007</b>	<b>1,099</b>	1,026	1,176

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; B: Coeficiente de regresión; EE: Error estándar; HR: Hazard Ratio; IC: Intervalo de Confianza

A partir de los resultados del modelo, se construyó un nomograma para predecir, para un paciente ingresado por HSA, su supervivencia estimada a los 30 días, a los 6 meses, al año y a los 5 años y a los 10 años tras el alta (Figura 5.35). Para un paciente concreto, el valor de cada variable en el modelo se localiza en la línea horizontal correspondiente. A continuación, se traza una línea perpendicular hacia la recta de puntos para localizar los puntos asignados a cada una de las variables. La suma de todas esas puntuaciones se debe situar en la línea de “Puntos totales”, que se corresponderá, en la vertical, con diferentes estimaciones de supervivencia en distintos momentos en el seguimiento.

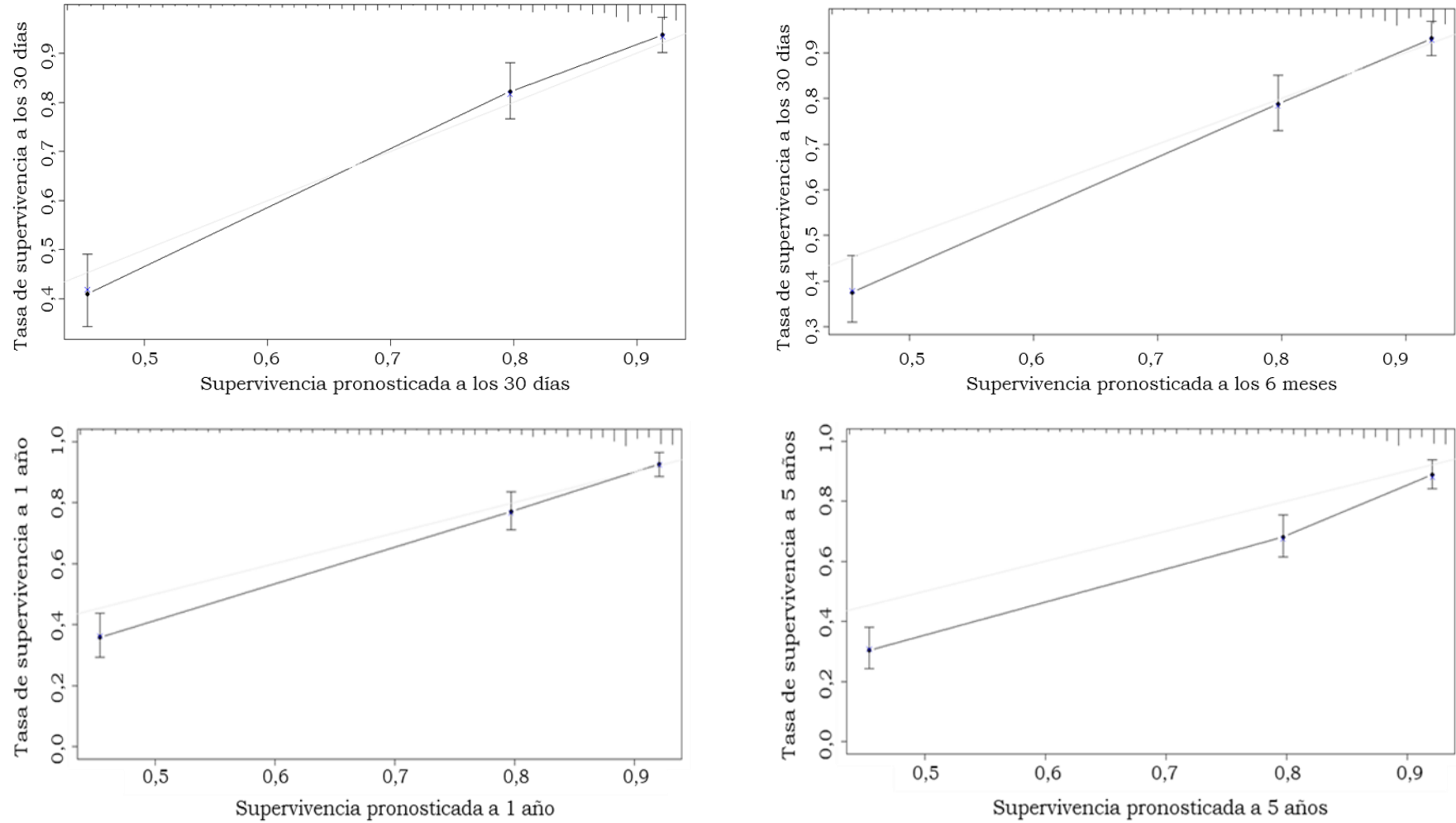
El modelo mostró una capacidad discriminante adecuada, con un índice C de 0,797 y un índice C corregido de 0,791. Así mismo, mostró una buena calibración a corto-medio plazo, aunque infraestimando la supervivencia al año y a los 5 años, tal y como se refleja en la Figura 5.36.

**Figura 5.35.** Nomograma para predecir la supervivencia estimada en pacientes ingresados por HSA.



APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment.

**Figura 5.36.** Calibración del nomograma de predicción de supervivencia a diferentes tiempos.







## **6. DISCUSIÓN**

---





El objetivo de esta tesis doctoral ha sido describir y analizar las características, el manejo y la evolución de los pacientes ingresados por HSA a lo largo de un período de 11 años, tanto de forma global como en función del subtipo de HSA. Además, se ha desarrollado un modelo predictivo de mortalidad y otro de supervivencia con las variables al ingreso, que incluyen escalas de gravedad en pacientes críticos y disfunción de órganos, permitiendo un manejo adecuado al pronóstico global de los pacientes. Para ello, se recogieron las variables relacionadas con el pronóstico, en términos de morbilidad, mortalidad, y supervivencia.

### **6.1 CARACTERÍSTICAS SOCIO-DEMOGRÁFICAS Y PRESENTACIÓN CLÍNICA**

El registro de 536 casos realizado durante aproximadamente una década, constituye una buena oportunidad para analizar características, manejo y pronóstico, tanto de forma global como en función del patrón de sangrado, ya que estudios con un número suficiente de pacientes que permitan comparar los diferentes subtipos de HSA no son habituales.

En este trabajo, el número de ingresos ha permanecido estable durante todo el período, salvo en los dos últimos años en los que se observa un descenso hasta 21 pacientes/año. Este hallazgo se pone en relación con el desarrollo a partir de los años 2009-2010 de las unidades de intervencionismo neurorradiológico en áreas sanitarias que previamente derivaban los pacientes al CHUAC para realizar la técnica endovascular, como Vigo o Asturias. La incidencia en nuestra serie al final del período fue de 4,3 casos/100.000 habitantes/año 2013, menor que la descrita en la literatura internacional (249) que está influenciada por áreas geográficas con alta prevalencia (1). En nuestro país, los datos epidemiológicos recogidos son escasos y se refieren a los registrados en alguna comunidad autónoma no de forma global, describiendo una incidencia ligeramente superior a la de nuestra población (5,7-7 casos/100.000 habitantes/año) sin poder relacionarse con ningún factor en concreto (29, 30).

- **Descripción de la población**

Las características demográficas a lo largo de los años se mantuvieron estables, al igual que lo descrito en la literatura nacional e internacional (1, 2, 16, 29, 30, 32, 143, 250). En nuestra serie la edad media de los pacientes fue de  $56,9 \pm 14,1$  años, con una incidencia ligeramente superior en el sexo femenino (1,5:1). En el momento actual existen estudios que cuestionan el predominio en mujeres (22, 31), lo que estaría en consonancia con nuestros resultados, cuya diferencia entre sexos no resulta significativa.

Los pacientes presentaron una baja comorbilidad (I.Charlson), y permanecieron estables a lo largo del período estudiado. El antecedente más frecuente fue la HTA (40%) seguido por el consumo de tóxicos (35%), ambos se consideran los principales factores de riesgo modificables de HSA (1, 39, 251, 252). De forma similar, Feigin y cols. (39) en el 2005 detectaron como antecedente más frecuente la HTA, al igual que en series nacionales cuya frecuencia publicada se encuentra en torno al 31-36% y un 30-35% para tabaquismo (29, 30).

La cefalea súbita e intensa (75%) fue la presentación clínica de debut más frecuente, al igual que lo descrito en la literatura (1, 32, 56, 253). En nuestra serie la demora en el traslado al hospital se mantuvo estable a lo largo del período, en torno al 44,8% de los pacientes llegaron en las primeras 6 horas, y el 93,7% en las primeras 24 horas. La precocidad en llegar al centro hospitalario puede relacionarse con la gravedad de los pacientes, con un peor grado neurológico en el debut (coma al debut es el síntoma inicial en el 37,4% de los casos), y con la actuación de los servicios de emergencia extrahospitalaria que en nuestro medio están ampliamente extendidos, con tiempos de actuación breves. En la literatura se describe una gran variabilidad (31, 39) en la latencia del paciente en acudir al hospital y ser diagnosticado o tratado desde el momento en que se iniciaron los síntomas, variando en función de la zona geográfica, y pone de manifiesto que el retraso empeora el pronóstico (254).

- **Escalas pronósticas al ingreso**

Las escalas de gravedad, aparte de tener implicaciones pronósticas (255), permiten la comparación entre los estudios. La distribución de los grados clínicos en nuestro estudio fue equivalente a otras series, haciendo nuestra población comparable con publicaciones previas, tanto a nivel nacional como internacional (18, 29, 30, 32, 256, 257).

La media en la GCS fue de 12 puntos, similar a lo descrito por Takagi y cols. (12.5 puntos) (257). Al ingreso más de la mitad de los pacientes presentaron un buen grado neurológico (H-H 1-2: 61,9%; WFNS 1-2: 60,5%), aunque con un elevado riesgo de desarrollar complicaciones según la escala Fisher (Fisher 3-4: 70,7%). Lagares y cols. (9), describen un buen grado clínico al ingreso en el 68% de los pacientes con un sangrado clasificado como Fisher 3-4 en el 72%, similar a nuestra serie. A diferencia de nuestros datos, Sarabia y cols. (258) observan una puntuación de 1 en la escala WFNS al ingreso en un 75,5% de los pacientes, lo que se correlaciona con la cantidad de sangre en la TAC según la escala de Fisher (puntuación 3-4: 42,3%). Las diferencias existentes con el estudio de Sarabia podrían atribuirse al tipo de población que estudian, pacientes con HSA-I cuya presentación clínica y evolución es más benigna.

En relación a las escalas de gravedad de los pacientes críticos, su registro en pacientes con HSA es novedoso, ya que no se han considerado en la mayoría de las publicaciones al respecto. En nuestra serie los pacientes presentan una media de APACHE II en las primeras 24 horas  $11,8 \pm 6,8$  puntos y una disfunción de órganos valorada por la escala SOFA  $2,4 \pm 2,8$  puntos, lo que traduce una baja morbi-mortalidad. Zygun y cols. (259) en una población de pacientes con TCE grave o HSA, describen una gravedad similar a la de nuestra población con una puntuación media de APACHE II de  $13,6 \pm 6,8$  puntos y un rango entre 3 y 6 puntos en la escala SOFA al ingreso. Estos resultados podrían atribuirse a una mayor gravedad neurológica al ingreso y, aparte de ser la situación neurológica la principal contribución en la puntuación de ambas escalas, ocasionaría una respuesta inflamatoria sistémica significativa. En contraposición, Lantigua y cols.

(253) en pacientes con HSA observaron menos gravedad global con una media de APACHE II de 5 puntos y buen un nivel neurológico en el 95% de los pacientes según la escala WFNS (1-2 puntos). Este resultado podría explicarse si se considera que el nivel de consciencia es el principal determinante en la puntuación APACHE II al ser una población joven (media de edad 55 años), sin comorbilidades, y con una mínima respuesta sistémica.

### • **Procedimientos diagnóstico-terapéuticos**

En nuestra serie, tal y como recomiendan las guías (1, 3), el diagnóstico se realizó mediante TAC sin contraste en el 99,6% de los pacientes, precisando realizar PL en sólo 2 pacientes. Se ha de reseñar que dicho resultado podría estar influenciado por la precocidad en la atención hospitalaria, ya que el diagnóstico mediante la realización de TAC en las primeras 24 horas presenta una sensibilidad del 95% (70). En nuestros pacientes el diagnóstico etiológico se llevó a cabo mediante estudio angiográfico (DSA/angioTAC/angioRMC) en la mayoría de los pacientes (90,7%), no siendo posible en el resto por fallecer en las primeras 24 horas.

La TAC y el estudio angiográfico, además del diagnóstico etiológico en el 100% de los casos (87, 260), permiten clasificar los pacientes con HSA en diferentes subtipos (HSA-A, HSA-I y HSA-PM). La HSA-A supone el grupo más frecuente (78,1%), al igual que lo descrito en la literatura (14, 32, 258), seguida por la HSA-I (17,9%) y HSA-PM (3,2%) (11, 27, 261-263). En el caso de la HSA-I se describe una frecuencia variable desde un 19% a un 12,2% en función de los estudios (3, 19, 258, 262), pero con una tendencia descendente a lo largo de los años. Recientemente Konczalla y cols. (19) en una cohorte de 173 pacientes describen una baja incidencia (12%) pero con un incremento en los últimos 15 años a nivel global atribuible al uso de medicación antiagregante/anticoagulante; en investigaciones nacionales, Lagares y cols. (32) o Sarabia y cols. (258) describen una mayor proporción en torno al 25-30%, en relación a la sensibilidad de las técnicas diagnósticas, ya que dichos estudios son anteriores en el tiempo a las series internacionales. En nuestra serie la proporción de HSA-I es menor que en

las series nacionales, en probable relación con un mejor diagnóstico al ser posterior a los estudios descritos, y por un descenso progresivo de medicación antiagregante/anticoagulante.

Coincidiendo con el grupo de Rahmanian (264) y estudios nacionales (3, 32), en nuestra serie la mayoría de los aneurismas fueron únicos (16,9% son múltiples), siendo la localización más frecuente en la circulación anterior del Polígono de Willis (138, 145), a nivel de la ACM (39,9%) seguida por la AComA (31,6%).

El tratamiento endovascular se realizó en el 95% de los aneurismas, al considerarse el abordaje de elección en pacientes subsidiarios, según las guías vigentes en ese momento (33, 138), con un aumento en los últimos años de la técnica quirúrgica en relación a un equipo neuroquirúrgico más proactivo y a una protocolización del tratamiento intervencionista. El abordaje de la lesión con coils fue precoz (primeras 24 horas) en la mayoría de los casos (85%).

- **Características en función del patrón de sangrado**

En función del subtipo de HSA hubo un predominio del género masculino en la HSA-A y femenino en la HSA-I, al contrario de lo publicado por la mayoría de autores (1, 258, 262), salvo por el grupo de Muñoz-Sánchez (31). Coincidimos con la literatura en la edad media en nuestros pacientes (55-58 años independientemente del subtipo de HSA) (1, 262), y los antecedentes personales (HTA y hábitos tóxicos son los más frecuentes independientemente del subtipo) (39). De forma similar a lo descrito en diferentes series, los pacientes con HSA-PM fueron los que presentaron una menor edad ( $51,9 \pm 12$  años) y una baja frecuencia de HTA (18,8%) (116, 265).

En relación a los subtipos de HSA, los pacientes con HSA-I presentaron un grado clínico al ingreso más benigno (81,1% grado 1-3 en las escalas Hunt-Hess y WFNS) menos cantidad de sangre en la TAC (44,5% Fisher 1-2), en comparación con los pacientes con HSA-A (69,1% H-H 1-3; 24,5% Fisher 1-2). Lo que podría explicarse por ser la alteración del nivel de consciencia la segunda manifestación clínica en frecuencia en pacientes con

HSA-A, hallazgo que en diferentes series puede alcanzar hasta el 30% (145, 266). La causa del bajo nivel de consciencia es un aumento brusco en los valores de la PIC por extravasación de sangre y bloqueo de la circulación del LCR (266, 267). Hendrix y cols. (268) en pacientes con HSA-A encontraron que el 33,6% debutaron con coma, lo que se correlacionó con una mayor gravedad en las escalas neurológicas al ingreso (GCS, H-H, WFNS y Fisher). En nuestra serie, fueron los pacientes con HSA-PM los que presentaron un mejor grado clínico al ingreso, al igual que lo publicado en diferentes series (38, 262, 265). Del mismo modo, Schwartz y cols. (13) en una revisión de la literatura en pacientes con HSA-PM describen que el 100% presentaron un valor 1-2 en la escala H-H, lo que reafirma su curso benigno.

El diagnóstico precoz (<24 horas) ha sido ligeramente inferior en el subtipo de HSA-I (92,3%) frente a HSA-A (93,7%), lo que también se pone en relación con la presentación clínica de debut que fue más grave en pacientes con HSA-A. Cabe destacar que, a pesar de la presentación benigna en pacientes con HSA-PM, en el 100% de los casos su diagnóstico se realizó en las primeras 24 horas. Esto plantea que existen cuestiones sin resolver, como determinar si el origen del sangrado es venoso o arterial o la explicación de su pronóstico claramente diferenciado a los otros dos subtipos (234, 265, 269, 270).

### **6.2 DATOS BIOQUÍMICOS**

Las referencias en la literatura a los parámetros bioquímicos de pacientes con HSA son escasas (31, 127, 209, 271, 272). Sin embargo, las complicaciones no neurológicas más frecuentes que se describen en los estudios son anemia y alteraciones electrolíticas, ambas con impacto pronóstico (1, 7, 207, 210, 273). Por ello, en nuestro estudio decidimos registrar los peores valores de hemoglobina, hematocrito y magnesio, junto con los valores máximo y mínimo de sodio y glucosa.

El nivel óptimo de hemoglobina considerado en pacientes críticos ha variado a lo largo de los años, disminuyendo el objetivo inicial de 10 gr/dl (274) a uno más restrictivo de 7-9 gr/dl (273, 275), salvo en aquellos casos en los que se necesita garantizar el aporte de oxígeno a los tejidos como el

cerebrovascular o el cardíaco (276). En pacientes con HSA el objetivo adecuado está por determinar, aunque en la mayoría de los estudios describen cifras superiores a 10-11 mg/dl (277). En general, en la literatura se concluye que una alteración en las cifras de hemoglobina tiene impacto pronóstico (103, 207, 253, 271). Wartenberg y cols. (207) y Molyneux y cols. (137, 138) describieron una elevada frecuencia de anemia (definida como  $<10$  gr/dL) en su población (35%), lo que asociaron a mayor discapacidad a corto plazo. De forma similar, el grupo de Naidech (278-280) y el de Frontera (103), describen un mejor pronóstico a corto plazo con valores de hemoglobina en torno a  $11\pm 1,5$  gr/dl, en relación a un porcentaje menor de vasoespasma e infarto cerebral, sin poder determinar si el tratamiento con expansión de volumen que reciben es lo que influye en su pronóstico. En los estudios se hace referencia a los valores de hemoglobina más que de hematocrito, al ser un parámetro más fiable por presentar menos interferencias con los tratamientos recibidos, como puede ser la hemodilución en el tratamiento del vasoespasma (1, 7). En nuestra muestra los valores de hemoglobina y hematocrito estuvieron dentro del rango que los estudios consideran adecuado por no tener repercusión clínica, con unos valores medios de  $10,7\pm 2,2$  mg/dL y  $31,7\pm 6,3\%$  respectivamente, lo que probablemente hace que el impacto en el pronóstico de nuestra serie no sea relevante.

En relación a los valores de glucemia, el objetivo ha variado en los últimos años en pacientes críticos, con una tendencia a realizar un control menos estricto de la misma, siendo el objetivo fundamental evitar hipoglucemias (281). El impacto del nivel de glucemia en pacientes neurocríticos tiene relevancia al alterar la entrega de oxígeno a un cerebro dañado, lo que puede contribuir de una forma directa en el pronóstico de estos pacientes (266). En pacientes con ictus se ha demostrado que en el pronóstico influye tanto la hipoglucemia como la hiperglucemia (282, 283), y que realizar un control adecuado disminuye la PIC, duración de la VM y presencia de convulsiones en pacientes neurocríticos (284). En pacientes con HSA el nivel óptimo está por determinar, describiendo un amplio rango sin significación clínica (100-200 mg/dl). Los niveles de glucemia descritos



en la mayoría de los estudios se encuentran en torno a 120-150 mg/dl, siendo la hiperglucemia (>180 mg/dl) la alteración que se describe con mayor frecuencia, con efecto pronóstico independiente para mortalidad o discapacidad, por encima de la presencia de anemia o alteraciones del sodio (127, 253). En nuestro estudio los valores de glucosa estuvieron dentro del rango que los estudios consideran sin significación clínica (mínimo: 98,7±39,0 mg/dL; máximo 176,9±72,0 mg/dL), lo que podría atribuirse a un manejo protocolizado de la glucemia.

Los tratamientos de algunas complicaciones neurológicas en pacientes con HSA pueden alterar los valores de los electrolitos, como es la terapia hiperosmolar o el uso de soluciones isotónicas (1, 199). En nuestra muestra los niveles de sodio se mantuvieron dentro del rango de normalidad, con un valor mínimo de 135,8±6,4 mEq/L y máximo de 146,0±8,0 mEq/L, lo que podría explicarse por una baja frecuencia de DI (2,4%). Nuestros resultados coinciden con lo publicado por Wartenberg y cols. (207) en el que describen un porcentaje de hiponatremia del 14% y 22% de hipernatremia. En relación a los niveles de magnesio nuestros pacientes presentan hipomagnesemia con un valor mínimo medio de 1,9±0,3 mEq/L, tan sólo 0,2 mEq/L inferior al rango de normalidad, similar a lo que se describe en la literatura (285, 286). Asimismo, en diferentes estudios (178, 179, 287) se observó que la presencia de hipomagnesemia aumentaba el riesgo de DCI y mal pronóstico, al disminuir su efecto vasodilatador. Van den Bergh y cols. (285) encontraron que una hipomagnesemia mantenida (2-12 días) podría predecir el desarrollo de DCI. Por ello, se han realizado ensayos clínicos para intentar demostrar el beneficio de mantenerlo en el rango superior de la normalidad, con resultados controvertidos (179, 288).

En función del subtipo, los pacientes con HSA-A presentaron mayores alteraciones en los parámetros bioquímicos (127, 289), con diferencias significativas frente a la HSA-I en los valores de hemoglobina (10,4 *vs.* 11,6 mg/dl), sodio (147,1 *vs.* 142,8 mEq/dL) y glucemia (179,2 *vs.* 161,1 mg/dL). En la literatura asocian las alteraciones bioquímicas, fundamentalmente cifras de glucemia superiores a 150-170 mg/dl, con peor pronóstico (127, 227); salvo en el estudio de Dankbaar y cols. (169) que lo ponen en relación



con un mayor porcentaje de complicaciones neurológicas que requieren tratamiento. Al igual que en la mayoría de las publicaciones, los pacientes con HSA-PM en nuestra serie registraron valores bioquímicos en el rango de la normalidad. En contraposición, Naidech y cols. (278), describen valores de hemoglobina inferiores al rango terapéutico, pero sin repercusión clínica en concordancia con su evolución benigna.

La distribución de los parámetros analíticos tiene implicaciones pronósticas, tal y como se demostró en diferentes estudios, y nos permiten comparar poblaciones en estudios con características similares. Los valores analíticos valorados en nuestro estudio son equivalentes a los publicados en otras series, aunque existe variabilidad con respecto al objetivo de los niveles de glucemia en función del objetivo descrito en la literatura para su control, que podría explicarse porque durante el período de estudio el objetivo ha ido variando. Dado que nuestros pacientes presentaron unos valores analíticos dentro del rango de la normalidad clínica, su impacto en el pronóstico probablemente sea mínimo o inexistente, por ello no se analiza con más profundidad.

### **6.3 COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS Y DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS**

Los efectos directos del sangrado inicial y las complicaciones desarrolladas por la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo (resangrado, vasoespasmo/isquemia, hidrocefalia y coma) se consideran los factores pronósticos independientes más importantes en pacientes con HSA y, en menor medida, las complicaciones sistémicas (74, 139, 155, 194, 207, 256). Por ello, conocer su frecuencia y los factores que pueden predisponer a su desarrollo es fundamental para poder prevenirlas o minimizar sus efectos con un tratamiento precoz.

En nuestra muestra, al igual que lo descrito en la literatura, fueron las complicaciones neurológicas las más frecuentes (53,7%) (1, 7, 30). La frecuencia en orden decreciente fue: 46,5% desarrollo de coma, 35,4% vasoespasmo (9,6% de infarto cerebral), 28% hidrocefalia y 7,8% resangrado. El momento en que se producen es el esperado según lo descrito en la literatura (1, 7), con una media de 2,2 días para la hidrocefalia, seguido por

3,8 días en el vasoespasmo y resangrado a los 6,2 días. El grupo de Muñoz-Sánchez y cols. (30) encontraron un porcentaje similar de hidrocefalia y vasoespasmo (en torno al 33-34%), con un mayor porcentaje de resangrado (14,4%) que en nuestra serie. Rivero-Rodríguez y cols. (227) describen un menor porcentaje de las complicaciones neurológicas que en nuestra serie, salvo en el caso del resangrado, y las complicaciones más frecuentes resangrado (19,2%), vasoespasmo (15,9%) (de los cuales un 84,9% desarrollaron infarto) e hidrocefalia (13,2%). La mayor presencia de resangrado en ambos estudios podría explicarse por un porcentaje mayor de pacientes con HSA-A, y una embolización más tardía.

Dentro de las complicaciones neurológicas con mayor impacto pronóstico en la literatura, se encuentran el vasoespasmo, el resangrado o la hemorragia intraventricular (139, 229). Dado su alto impacto en la morbi-mortalidad, diferentes autores han tratado de identificar factores de riesgo con la intención de desarrollar modelos predictivos que permitan mejorar el pronóstico (290, 291). Por ello, tratamos de identificar cuáles son los factores de riesgo que predisponen al desarrollo de las principales complicaciones neurológicas.

Los principales predisponentes al desarrollo de vasoespasmo en nuestros pacientes fueron una mayor edad, convulsión de debut y la presencia de lesión aneurismática, ésta última multiplica por 5 el riesgo de desarrollar vasoespasmo. Inagawa y cols. (291) en una revisión de la literatura de pacientes con HSA-A encontraron que el único factor de riesgo consistente con vasoespasmo fue la gravedad de la HSA en la TAC inicial, y otros factores de riesgo esperables (HTA, tabaco,...) se asociaron más con la gravedad del mismo. Frontera y cols. (103) en un estudio prospectivo en 580 pacientes con HSA describen un 16% de vasoespasmo sintomático, y encuentran que estos pacientes tienen mayor puntuación en las escalas H-H y APACHE II en las primeras 24 horas. Jabbarli y cols. (290) en un estudio retrospectivo en pacientes con HSA desarrollaron un modelo predictivo para desarrollar infarto cerebral, en el que encuentran que los principales predictores son edad  $\geq 55$  años, H-H: 4-5, Fisher: 4-5, PIC  $> 20$ , hidrocefalia que precisa drenaje, aneurismas múltiples y la presencia de vasoespasmo

precoz. En nuestra muestra, el debut con convulsiones traduce una elevación de la PIC en el momento del sangrado que pueden ser transitoria e indica que la cuantía del sangrado es significativa, y puede contribuir a desplazar las escalas de gravedad al ingreso (266). Además, la presencia de la lesión aneurismática tuvo una relevancia importante como factor pronóstico, lo que lleva implícito la mayor gravedad de estos pacientes y puede desplazar también las escalas de gravedad al ingreso. Otros factores que se han relacionado con el desarrollo de vasoespasmo en la literatura fueron anemia o hipomagnesemia (280), que no se analizan en nuestro estudio al mantener sus valores dentro del rango de normalidad.

Varios estudios reconocen el resangrado como la complicación que ocasiona peor pronóstico y mayor mortalidad (1, 227, 253). En nuestra serie los principales determinantes para su desarrollo fueron la presencia de HSA previa junto con una mayor puntuación en la escala H-H al ingreso. Van Donkelaar y cols. (292) en pacientes con HSA-A describen que un 7% de los pacientes resangran en las primeras 72 horas, siendo ligeramente menor al de nuestra muestra con un porcentaje de resangrado durante la estancia del 10,1% en pacientes con HSA lo que puede ser atribuido a una embolización precoz (<48 horas). Los principales determinantes de resangrado en las primeras 24 horas en este estudio fueron un Fisher modificado 3-4, el tamaño del aneurisma y la necesidad de colocar un DVE. Rivero-Rodriguez (293) encuentran que los factores asociados con el resangrado en pacientes con HSA-A son: HTA previa, WFNS: 3-4, Fisher: 3-4 y aneurismas en circulación posterior y AComA. Zhao y cols. (294) en un estudio retrospectivo concluyen que los factores asociados con mal pronóstico en pacientes con HSA-A que resangran son: mayor puntuación Fisher previa, el tamaño de los aneurismas y el nivel de GCS tras el resangrado. Tang y cols. (2014) en un meta-análisis realizado en pacientes con HSA-A encontraron que el resangrado es más frecuente en las primeras 6 horas y que los factores de riesgo para el mismo son la PAS elevada, el hematoma intracerebral o intraventricular, un H-H: 3-4, la presencia de aneurisma en circulación posterior y el diámetro >10 mm. Naidech y cols. (204) encuentran que los factores de riesgo para resangrado son la escala H-H y el tamaño del

aneurisma. La mayoría de los estudios que describen los principales determinantes de resangrado se han llevado a cabo en pacientes con HSA-A, lo cual podría contribuir a las diferencias que encontramos con respecto a nuestros resultados, ya que describen como principales determinantes el tamaño y localización del aneurisma.

Con respecto a la hidrocefalia parece lógico pensar que todas aquellas variables que describan presencia de sangre intraventricular en el momento inicial van a asociarse con el desarrollo precoz de la misma. Los resultados de nuestro estudio estuvieron en consonancia con su fisiopatología, así en la mayoría de los pacientes se produjo de forma precoz (primeras 48 horas) y los principales factores de riesgo para la misma fueron una mayor puntuación en las escalas H-H y Fisher. Diferentes estudios describen que la presencia de hidrocefalia se asocia a mal pronóstico (31, 253, 258), y que el principal determinante para su desarrollo es una puntuación 4 en la escala Fisher (99), lo que iría en consonancia con nuestros resultados.

Por último, decidimos valorar el desarrollo de coma de forma independiente. Sin embargo, la mayoría de los estudios valoran el deterioro neurológico en el momento del ingreso mediante las escalas de pronóstico neurológico, y describen las complicaciones que lo pueden desencadenar (isquemia y/o hidrocefalia y/o resangrado), sin evaluar de forma independiente su desarrollo durante la estancia. Ello es debido a que el deterioro neurológico en muchos casos traduce la presencia de alguna complicación neurológica habitual de la HSA, que ocasiona HTIC por diferentes mecanismos y coma secundario (266, 267). Todo ello hace que no podamos comparar o equiparar nuestros resultados a otras poblaciones, al no referirlo los estudios como tal. Dentro de los factores de riesgo que lo favorecieron en nuestra serie se encuentra una mayor gravedad al ingreso valorado por las escalas H-H, Fisher y SOFA total día 0.

En función del subtipo de HSA, los pacientes con HSA-A presentaron un mayor número de complicaciones, al igual que lo descrito en la literatura (9, 11, 258), siendo la más frecuente coma (50,8%) seguido por vasoespasmos (44,4%). En el caso de la HSA-I las complicaciones más relevantes con un

porcentaje similar (25%) fueron coma e hidrocefalia, lo que es contradictorio con la puntuación en la escala Fisher al ingreso, ya que un 51,1% de los pacientes presentan un Fisher 2-3 que no predispone a hidrocefalia, al contrario de lo publicado por la mayoría de autores en estos pacientes (17, 19); salvo por el grupo de Muñoz-Sánchez (31). En diferentes estudios en pacientes con HSA-PM describen una presentación leve con un bajo porcentaje de complicaciones (116, 265), similar a nuestros resultados, donde sólo 2 pacientes desarrollaron vasoespasma, y su evolución fue favorable.

- **Disfunción de órganos valorada mediante SOFA**

La mayoría de los estudios de pacientes con HSA no tienen en cuenta el SOFA en la valoración de la disfunción orgánica. Sin embargo, describen complicaciones sistémicas que difieren en función de lo que cada autor considera relevante, lo que conlleva a que los resultados de los diferentes estudios no sean comparables.

El porcentaje de complicaciones sistémicas en nuestra serie fue del 50,7%, siendo la presencia de sepsis lo más frecuente (27,2%), seguido en porcentaje similar por alteraciones respiratorias (14,9%) y cardiovasculares (15,5%). En la literatura encontramos resultados discrepantes en la frecuencia de que suponen las complicaciones sistémicas, lo que podría estar en relación por un diagnóstico más flexible de las mismas, pudiendo llegar a ser del 69% (207). Las diferencias con nuestros resultados podría atribuirse a una mayor precocidad en la atención hospitalaria de nuestros pacientes, lo que ha permitido un manejo más precoz en una unidad de neurocríticos (110), así como un menor porcentaje de resangrado. Las complicaciones más frecuentes en la mayoría de los estudios fueron las alteraciones cardíacas y pulmonares (128, 207, 227).

En un intento de determinar qué factores intervienen en su desarrollo, encontramos que los factores de riesgo asociados a la presentación de algún tipo de complicación sistémica son mayor edad, demora en llegar al hospital >12 horas, mayor gravedad en la escala H-H y la presencia de lesión

aneurismática (triplica el riesgo). En la mayoría de los estudios su presencia se relaciona con la gravedad de los pacientes al ingreso en UCI, y al igual que en nuestra serie son los pacientes con HSA-A los que presentan un mayor porcentaje de las mismas.

En el primer momento de la HSA se produce una importante liberación de catecolaminas que desencadena SIRS, lo que contribuye al desarrollo de complicaciones extracraneales e intracraneales (295, 296). Estas alteraciones (fiebre, HTA, arritmias, alteraciones metabólicas, ...) son habituales y se relacionan con la gravedad de la HSA, evaluada por las condiciones clínicas al ingreso y la cantidad de sangre en la TAC (207, 297). Las escalas de gravedad de uso habitual en UCI, como el APACHE II o SOFA, podrían ser útiles en estos pacientes para evaluar el SIRS y la disfunción de órganos, lo que permitiría potenciar medidas terapéuticas que pueden influir en el pronóstico y poder realizar una comparación más objetiva entre los diferentes estudios. Por ello, en nuestra serie se realizó la valoración de las complicaciones sistémicas teniendo en cuenta la disfunción de órganos mediante el SOFA día 0 y el SOFA día 4. No obstante, en pacientes neurológicos la valoración de la disfunción cardiovascular según la escala de SOFA presenta limitaciones, ya que la necesidad de soporte vasoactivo para mantener la PPC no traduce necesariamente fallo cardiovascular.

Al ingreso nuestros pacientes presentaron en su mayoría disfunción de 1 ó 2 órganos (media  $2,4 \pm 2,8$ ), siendo el componente neurológico seguido del respiratorio su principal contribución, al no existir prácticamente disfunción de otros órganos (mediana 0). Estos resultados son concordantes con el tipo de patología, ya que la principal manifestación en pacientes con HSA es la alteración del nivel de consciencia. En la evolución al 4º día más del 90% presentaron una disfunción leve ( $\leq 1$ ), y sólo a nivel neurológico y respiratorio la disfunción fue significativa en un número relevante de pacientes. En nuestra serie el manejo de los pacientes se realizó precozmente en la UCI por un equipo interdisciplinar, lo que podría minimizar el riesgo de presentar complicaciones y disfunción de órganos en la evolución al 4º día (111). Además, en la mayoría de los pacientes con HSA-A (subtipo más frecuente de nuestra población) se realizó el tratamiento de la lesión en las primeras

24 horas (81,5%), lo que tendría impacto positivo al autolimitar la descarga catecolaminérgica y, por consiguiente, la respuesta sistémica secundaria (136). Asimismo, en las primeras 72 horas de ingreso fallecieron los pacientes con una mayor puntuación SOFA (SOFA $\geq$ 7: 44,4%; SOFA $\geq$ 9: 73,7%; SOFA $\geq$ 11: 100%), lo que contribuye a que no se mantenga en el tiempo la disfunción inicial de órganos. Por último, en los pacientes que continúan vivos se mantiene la principal contribución de los componentes del SOFA (neurológico y respiratorio) sin añadir afectación a otros niveles, pudiendo deberse a ser una población joven, con baja comorbilidad y sin tratamientos habituales, lo que podría conferir a los órganos una menor susceptibilidad al insulto inicial que provoca el SIRS (298, 299).

En función del tipo de sangrado, fueron los pacientes con HSA-A los que presentaron un mayor porcentaje de disfunción de órganos con respecto a la HSA-I. Lo que traduce que los pacientes con HSA-A presentan una situación clínica más grave, hallazgo que es similar a las diferentes series de la literatura (128, 227, 296). Además, los pacientes con HSA-A presentan una peor evolución al cuarto día con respecto a los pacientes con HSA-I, con un mayor valor de  $\Delta$ SOFA 4-0 (0,8 $\pm$ 2,7 vs 0,7 $\pm$ 2,4 puntos respectivamente)

En un estudio del año 1999, Gruber y cols. (296) en 242 pacientes con HSA-A evalúan la disfunción de los órganos (respiratorio, renal, hepático, cardiovascular y hematológico) de forma individual sin formar parte de ninguna escala. En ninguno de los pacientes de su estudio la disfunción cerebral fue leve, presentando una disfunción cerebral y extracerebral grave en similar proporción. Posteriormente, Zygun y cols. (259) en 55 pacientes con TCE grave/HSA, utilizaron el SOFA en la evaluación de sus pacientes. El SOFA medio fue de 4 y máximo 8, siendo la principal contribución el fallo respiratorio (80%) y cardiovascular (82%). En contraste, en ningún paciente se describe fallo renal o hepático, y sólo un 5,5% presentaron fallo hematológico y un 9% no desarrollaron ningún fallo de órgano. Nuestros pacientes presentaron una menor disfunción de órganos, con un componente cardiovascular más bajo, en probable relación con un menor soporte inotrópico para mantener la PPC. Además, en algunos pacientes las dosis de sedación requeridas por los pacientes con HTIC pueden llegar a



tener consecuencias cardiovasculares. En nuestra serie, la mayor contribución al SOFA respiratorio podría explicarse por dificultad para toser por alteración del nivel de consciencia con broncoaspiración secundaria, ya que en un porcentaje significativo los pacientes debutan con coma (34%). Asimismo, al no proteger la vía aérea los pacientes precisan IOT y conexión a VMI (53% de nuestros pacientes) favoreciendo la disfunción respiratoria secundaria a neumonía (12,7% en nuestra serie). A dicha afectación podrían contribuir otros factores como: el edema neurogénico secundario a descarga catecolaminérgica que puede asociarse a esta entidad, la disfunción de bomba descrita en algunos casos que puede contribuir a la sobrecarga pulmonar y la terapia triple H que incluía un aporte indiscriminado de volumen sin dispositivos de monitorización avanzada, de los que se dispone recientemente en las UCIs. Zygun y cols (259) atribuyen la disfunción respiratoria a la inmunosupresión provocada por la terapia con coma barbitúrico para el tratamiento de la HTIC que favorecería la neumonía, lo que no se aplica en nuestra serie ya que sólo 11 pacientes precisaron dicho tratamiento, y en ningún caso se diagnosticó neumonía. La baja incidencia de fallo renal puede estar relacionada con una adecuada perfusión renal al mantener un volumen de repleción adecuado, así como al mantenimiento de la PAM. En relación con el fallo hematológico, en diferentes estudios se pone de manifiesto un comportamiento alterado en la función plaquetaria por una mayor activación y agregación, lo que se relaciona con la gravedad inicial (300-302). Asimismo, puede estar interferida por la necesidad de trasfudir plaquetas, sobre todo a pacientes con tratamiento antiagregante/anticoagulante previo o que precisaron intervención quirúrgica. En nuestra población la incidencia de fallo hematológico es baja (1,7%), lo que resulta concordante con la presencia de un mínimo número de pacientes con el antecedente de tratamiento antiagregante/anticoagulante y, por lo tanto, con una baja necesidad de trasfusión de plaquetas. Además, el bajo porcentaje de sepsis grave/shock séptico en nuestros pacientes, que favorecería la plaquetopenia por consumo, podría haber contribuido a dicha explicación. Los primeros autores que incluyeron el SOFA como escala descriptiva en pacientes con HSA fueron Basilha-Filho y cols. (303), y al igual que en nuestro estudio,



describen como principal disfunción orgánica la neurológica seguida por la respiratoria.

La valoración de la disfunción de órganos para graduar las complicaciones sistémicas permite un conocimiento más amplio en la valoración del daño sistémico que ocurre en las primeras horas tras la HSA, lo que permitiría potenciar medidas terapéuticas con impacto en el pronóstico.

#### **6.4 MORTALIDAD, ESTANCIA Y DISCAPACIDAD**

La HSA es un trastorno grave en términos de morbilidad y mortalidad (1). Frecuentemente repercute en otros órganos provocando cierto grado de disfunción, bien por la liberación de catecolaminas que se produce como consecuencia de la lesión inicial o por complicaciones posteriores, implicando multitud de factores en los resultados a corto y largo plazo.

- **Factores que influyen en la mortalidad**

Existen numerosos estudios sobre la mortalidad de HSA a largo plazo, sin embargo, son escasos los que abordan mortalidad precoz. Además, si valoramos la HSA en función del subtipo encontramos que la mayoría se han dirigido a la HSA-A (22, 66, 258, 304-306), probablemente debido a que es el subtipo más frecuente con un manejo etiológico bien definido. La identificación de factores que influyen en el pronóstico puede ayudar a entender el curso de la enfermedad, racionalizar el sistema de atención a la HSA, identificar los pacientes de alto riesgo, y mejorar el resultado final al reducir potencialmente la mortalidad-morbilidad en esta población. En nuestro estudio hemos tratado de identificar los factores predictores de mortalidad intrahospitalaria de la HSA tanto de forma global como en función del subtipo, y describir la morbilidad que ocasiona a corto-medio plazo.

Los estudios publicados en relación con la mortalidad en la fase inicial estiman una frecuencia global entre 18-31% (244, 253, 307), con un descenso progresivo en los últimos años en probable relación con un tratamiento más agresivo de la lesión (305, 306), en el caso de la HSA-A, y

de forma global por los avances en cuidados críticos que minimizan las consecuencias del sangrado inicial y previenen o disminuyen la lesión cerebral secundaria, llegando a una reducción del 50% en la mortalidad a los 30 días (7, 33). En un meta-análisis del año 2009, Nieuwkamp y cols.(20) estiman una mortalidad media intrahospitalaria del 50% en países con una elevada renta «per cápita». La probabilidad de morir varía en función del subtipo de HSA siendo mayor en el caso de la HSA-A, entre un 15% y un 42% en función de la situación clínica al ingreso (22, 66, 258, 308), y se correlaciona con un mayor número de complicaciones. En el caso de la HSA-I se sitúa en torno al 10-15%(12, 17, 115), aunque encontramos estudios que describen un porcentaje menor (7%-2%)(258, 309) que se explica al incluir a pacientes con HSA-PM con pronóstico benigno al presentar 0% de mortalidad (262, 271, 310). Konczalla y cols.(19) describen un aumento de la incidencia de HSA-I como consecuencia del uso de medicación antiagregante/anticoagulante, pero mantiene el porcentaje (18%) de mortalidad en esta población. La causa más frecuente de mortalidad es la muerte encefálica por efecto directo de la hemorragia primaria, seguido de las complicaciones, siendo la principal el resangrado (244, 253). Lantigua y cols. (253) describen que los pacientes que evolucionan a muerte cerebral son principalmente los que llegan en peor condición clínica con H-H: 5, TAC con un sangrado importante, y rápido deterioro del nivel de consciencia. Los datos de nuestra muestra global están en un rango intermedio/bajo con 27,8% (129 de 536 pacientes) de mortalidad intrahospitalaria. En función del subtipo de HSA encontramos que los pacientes con HSA-A presentaron de forma significativa una mayor mortalidad intrahospitalaria con respecto a la HSA-I con un 28,5% vs 12,2%, siendo la HSA-PM el subtipo que presenta una evolución benigna al no fallecer ningún paciente en el hospital. El porcentaje de mortalidad de la HSA-I está en el límite inferior del citado en la literatura. La principal causa de mortalidad fue la muerte encefálica, y al igual que lo descrito por Abulhasan y cols.(244), fueron pacientes que murieron en las primeras 24-48 horas tras el ingreso.

En el diseño de este estudio se han considerado variables de debut clínico, demora en llegar al hospital, comorbilidad (I.Charlson y

antecedentes personales), manifestaciones clínicas, escalas de gravedad neurológicas y globales, variables diagnósticas y relacionadas con el tratamiento, complicaciones y variables pronósticas, todo ello de forma global y en función del subtipo de HSA.

Las variables que se relacionan de forma significativa con una mayor mortalidad en nuestro estudio fueron: coma de debut, APACHE II en las primeras 24 horas, SOFA total día 0, resangrado y desarrollo de coma. En función del tipo de lesión resultaron significativas en el caso de la HSA-A la comorbilidad (I.Charlson), coma de debut, tratar la lesión responsable del sangrado, resangrado, hidrocefalia y coma. En el caso de HSA-I fueron el tratamiento antiagregante/anticoagulante y coma.

Existe acuerdo prácticamente unánime en la literatura en que la presencia de coma en el momento del diagnóstico es un factor predictivo positivo de mortalidad, independientemente del subtipo. La mayoría de los estudios no valoran la clínica de debut, sino el grado neurológico al ingreso en el hospital/UCI mediante escalas neurológicas (GCS, H-H, WFNS) y cantidad de sangre en la TAC de ingreso (31, 227, 230, 237, 238, 253, 258, 307, 311-317). En algunos casos, la presencia de coma en el momento del sangrado refleja un aumento transitorio de la PIC por edema cerebral, que mantenido en el tiempo se traduce en un bajo grado en las escalas neurológicas al ingreso en el hospital, y por tanto mayor mortalidad (139). En nuestra serie valoramos el debut clínico en el momento del sangrado y, al igual que Lantigua y cols. (253), la pérdida de consciencia en el momento del ictus se asoció con mayor mortalidad (70% los que debutan con coma frente al 30% de los que no debutan con coma). De la misma forma, Suwatcharangkoon y cols. (318) encuentran que el coma de debut es un indicador simple de lesión cerebral precoz secundaria a edema cerebral. Sin embargo, a diferencia de nuestra muestra ellos describen un incremento de 2,8 veces el riesgo de mal pronóstico (muerte o discapacidad grave) al año, no en el pronóstico a corto plazo (mortalidad intrahospitalaria) donde nuestro análisis muestra mayor impacto. En función del subtipo, Hendrix y cols. (268) valoran en pacientes con HSA-A la pérdida de consciencia en el debut clínico, asociándolo con un aumento del riesgo de complicaciones

(inestabilidad cardíaca e infección nosocomial), incluso en pacientes con buen grado neurológico al ingreso, pero sin repercusión en la mortalidad. De la misma forma, Wang y cols. (319) reafirman el papel pronóstico del debut con coma al predecir mayor discapacidad (discapacidad grave o estado vegetativo) en las escalas a los 3 meses y al año en pacientes con HSA-A, independientemente del grado neurológico al ingreso, pero sin diferencias significativas en la mortalidad.

El grupo de Kassell (139) analiza pacientes con HSA-A e identifica como principal causa de mortalidad los efectos directos del daño neurológico inicial junto con el resangrado. De la misma forma, en los pacientes con HSA-A la pérdida de consciencia ha sido un indicador de sangrado grave, y se asoció con edema cerebral, lesión cerebral precoz, y muerte o mal pronóstico funcional a los 12 meses (Rankin modificado 4-6). Sin embargo, en los estudios no se asocia con resangrado o desarrollo de DCI (318). El porcentaje de pacientes que fallecieron tras debutar con coma en nuestra serie fue muy superior a los que sobrevivieron (56% *vs.* 44%;  $p < 0,001$ . RR 3,7 (2,8-4,9)), dicho porcentaje se mantiene independientemente de que los pacientes recuperen el nivel de consciencia (GCS > 8) al ingreso en UCI (Tabla 5.27), lo que indicaría que el factor con mayor relevancia pronóstica es el coma de debut.

En la literatura científica existen escasas referencias a la predicción pronóstica de las escalas de gravedad global al ingreso en UCI (APACHE II y SOFA) en pacientes con HSA, así como modelos pronósticos que las integren junto con variables específicas de HSA, aunque se han desarrollado escalas que tienen en cuenta las variables fisiológicas en las primeras 24 horas de ingreso (127). Los pacientes ingresados en la UCI tras HSA tienen una elevada mortalidad, que podría incrementarse por comorbilidades, alteraciones fisiológicas o disfunción de órganos. Knaus y cols. (106) encuentran que el APACHE II en las primeras 24 horas predice de forma adecuada la mortalidad en los pacientes que ingresan en UCI, así la mortalidad esperada con una puntuación mayor de 34 es del 85%. Ting y cols. (320) comparan el valor predictivo de mortalidad entre el APACHE II y GCS al ingreso en pacientes neuroquirúrgicos, concluyendo que aunque

ambos tienen un valor predictivo similar (área bajo la curva del APACHE II: 0,846; área bajo la curva del GCS: 0,866), el modelo de regresión lineal del GCS es mejor en pacientes neuroquirúrgicos por su sencillez. Más recientemente en pacientes con HSA, Lantigua y cols. (253) encuentran que el papel del APACHE II al ingreso es un factor de riesgo independiente de mortalidad, al incluir valores extremos de signos sistémicos de inflamación. Los primeros en integrar el APACHE II en un modelo predictivo de pacientes con HSA son Witsch y cols. (238), describen en su población que un valor medio de 11 puntos junto con el resangrado son las variables del modelo con mayor poder predictivo. El SOFA también podría jugar un papel en estos pacientes al valorar la disfunción de órganos. Vincent y cols. (107) en pacientes sépticos demuestran su valor predictivo, lo que ha hecho que se haya estudiado su aplicación clínica en otras poblaciones. Hasta la fecha el primer estudio en pacientes con HSA que valora el SOFA en la predicción de la mortalidad intrahospitalaria es el realizado por Basile-Filho y cols. (303) en 51 pacientes con HSA-A. Estos autores comparan de forma retrospectiva la capacidad pronóstica del SOFA y GCS, recogidos al ingreso y a las 72 horas, y encuentran que ambos son capaces de predecir la mortalidad de forma similar en este grupo de pacientes (área bajo la curva: SOFA de 0,768 *vs.* GCS de 0,708). Las conclusiones obtenidas son limitadas debido al reducido número de pacientes que incluye. Otros autores como Lantigua y cols. (253) han considerado el desarrollo de disfunción de órganos (hemodinámico y hepático) durante el ingreso como factor pronóstico de mortalidad, aunque no se han llegado a integrar en una escala validada. En nuestra población el valor medio de APACHE II en las primeras 24 horas fue 11,8 puntos con un área bajo la curva 0,796, similar al descrito por Witsch y cols. (238), con una media del SOFA total día 0 de 2,4 puntos con un área bajo la curva de 0,792, siendo la puntuación del SOFA neurológico la principal contribución en nuestros pacientes, aunque es el SOFA respiratorio el que contribuye de forma significativa a la mortalidad. La evolución de la disfunción de órganos al cuarto día valorado mediante  $\Delta$ SOFA total 4-0, nos indica que aumenta de forma significativa el riesgo de mortalidad al obtener un valor positivo. De tal forma que, el manejo intensivo

que permita actuar en la disfunción de órganos en los primeros días podría mejorar el pronóstico.

Multitud de estudios apoyan como factores determinantes de mortalidad en las primeras semanas tras la HSA, la presencia de complicaciones relacionadas con el sangrado, siendo el resangrado una de las que condiciona mayor mortalidad, independientemente del subtipo (1, 139, 227, 244, 253, 258). A nivel nacional, Muñoz y cols. (31) publicaron como factores de riesgo de mortalidad no modificables, hidrocefalia, resangrado y el deterioro neurológico isquémico; al igual que en el grupo de Lantigua (253) donde el resangrado es una de las principales causas de mortalidad junto con la presencia de edema, infarto cerebral e inestabilidad hemodinámica. De la misma forma, Rivero-Rodriguez y cols. (227) describen que las complicaciones directamente relacionadas con la HSA (vasoespasmos, hidrocefalia y resangrado) son factores predictores de mortalidad. En nuestro estudio, tener resangrado durante el ingreso aumentó la mortalidad 3,9 veces. En el caso de pacientes con HSA-A el resangrado mantiene su efecto pronóstico y, al ser una complicación frecuente que depende del momento del tratamiento de la lesión aneurismática, hace que su relevancia sea mayor. Kassell y cols. (139) concluyen, en pacientes con HSA-A, que las mayores causas de muerte y discapacidad fueron, en orden decreciente: vasoespasmos, efectos directos del daño neurológico inicial, resangrado y complicaciones quirúrgicas. La frecuencia de resangrado en pacientes con HSA-I en diferentes series es baja, y en pacientes con HSA-PM llega a ser prácticamente nula (116, 258, 265, 315). Sin embargo, su ocurrencia tiene repercusión en la mortalidad, hasta el punto que Ildan y cols. (116) en pacientes con HSA-PM describen una mortalidad del 3,4%, que en todos los casos es atribuible a resangrado. En nuestro estudio al igual que lo descrito en la literatura, el resangrado tuvo efecto pronóstico en pacientes con HSA-A, sin resultar significativo en pacientes con HSA-I, probablemente por la baja incidencia en este grupo donde sólo 2 pacientes (2,2%) presentaron resangrado.

El deterioro neurológico durante el ingreso suele indicar la presencia de alguna complicación relacionada con el sangrado por HSA, a través de

diversos mecanismos siendo más frecuentemente secundario a HTIC. La mayoría de los estudios evalúan el deterioro neurológico que se produce en el momento inicial, pero no el desarrollo de coma durante la estancia sino las complicaciones que lo pueden desencadenar: isquemia y/o hidrocefalia y/o resangrado. Si tenemos en cuenta los estudios que valoran la HTIC, en su mayoría describen un impacto significativo en la mortalidad, independientemente del tratamiento recibido (311, 321). En nuestro estudio el coma durante el ingreso ha sido un claro predictor de mortalidad al aumentar el riesgo 17,1 veces, el deterioro que se produce no tiene que justificarse necesariamente por una complicación directamente relacionada con el sangrado, lo que aporta una valoración global del paciente, e indica que lo relevante es el nivel neurológico en sí mismo más que la complicación que subyace. Además, su inclusión en un modelo predictivo añade sencillez al permitir una valoración más simple que se puede aplicar a la cabecera del paciente, sin necesidad de llegar a un diagnóstico etiológico para poder establecer el pronóstico.

En cuanto a la edad, se señala en numerosos trabajos como factor asociado con la mortalidad, independientemente del subtipo HSA. Así, consideran que a mayor edad los pacientes presentan más riesgo de morir (17, 19, 30, 317). Esta variable se ha incluido en diferentes modelos pronósticos de forma categorizada, aunque con rangos diferentes (101, 237, 238, 316). En nuestro estudio los pacientes que fallecieron presentaban una mayor edad, pero cuando en el análisis multivariante se incluye la presencia de lesión aneurismática deja de tener impacto en la mortalidad, al igual que el sexo o la demora en llegar al hospital. Dicho efecto puede ser debido a que el rango de edad de los pacientes con HSA-A en nuestra muestra es homogéneo (media  $56,5 \pm 13,6$  años; mediana 56,0 años), sin presentar valores extremos que influyan en el pronóstico.

Se ha descrito el vasoespasmo o DCI como factor pronóstico en pacientes con HSA, sobre todo en aquellos pacientes en los que se produce infarto cerebral secundario. Jabbarli y cols. (316) estudiaron el impacto del vasoespasmo en el pronóstico de los pacientes con HSA concluyendo que es la presencia de infarto lo que ensombrece el pronóstico, y encuentran que



son factores de riesgo para el mismo: H-H =4, Fisher  $\geq 3$  y presencia de múltiples aneurismas. Asimismo, Lagares y cols. (315) encontraron que la presencia de infarto, y no necesariamente de vasoespasmos, es lo que condiciona el pronóstico. Es interesante reseñar que el vasoespasmos no resultó significativo en nuestro estudio, con una población similar a la de Jabbarli (316) en términos de porcentaje de pacientes con H-H=4 o Fisher  $\geq 3$  y con menor proporción de pacientes con aneurismas múltiples (67 pacientes). Un factor determinante en nuestros pacientes puede ser el uso de nimodipino profiláctico desde el día del ingreso en el 100% de los casos, según recomiendan las guías (1, 7), así como la terapia hipertensiva en el momento del diagnóstico de vasoespasmos para prevenir el desarrollo de isquemia cerebral. Además, dicha complicación se relaciona con el retraso en el diagnóstico de la HSA y el momento en el que se trata la lesión, por lo que al llegar la mayoría de los pacientes en las primeras 12 horas al hospital, junto con la disponibilidad del equipo de neurorradiología, el tratamiento del aneurisma en nuestra serie fue precoz (primeras 24-48 horas en el 98% de los pacientes).

La cantidad de sangre en la TAC al ingreso valorado mediante la escala Fisher se ha asociado en la literatura a una mayor mortalidad, debido a un mayor riesgo de complicaciones (101, 234, 237, 244, 253, 290, 294, 307, 312). Cuando consideramos parámetros clínicos de debut e ingreso en el modelo final de nuestro estudio no resultó significativo, lo que puede ser debido a que la mayoría de los pacientes que presenta al ingreso un Fisher 3-4 su debut clínico es coma, lo que sí tiene un efecto pronóstico relevante en nuestra serie. Lo que sería similar a algunos estudios que asocian la presencia de coma con la cantidad de sangre en la TAC (318).

Finalmente, se ha descrito en algún estudio variables de laboratorio (leucocitos, glucemia y alteraciones del sodio) como factores predictores de mal pronóstico (227, 289, 307). En nuestro estudio, sólo se analizó el efecto de las alteraciones en el sodio en la mortalidad, y los pacientes con hipernatremia secundaria a DI presentaron una mayor mortalidad en el análisis univariante, que no se exploró en el multivariante.



Los factores más relevantes que nosotros encontramos asociados a la mortalidad son las variables fisiológicas incluidas en el APACHE II en las primeras 24 horas, valorado en algún estudio previo pero no validado en una población tan amplia como la nuestra, y la disfunción de órganos mediante SOFA total día 0, no considerado hasta ahora en esta población, y que además nos permite ver la evolución de la gravedad con el  $\Delta$ SOFA total 4-0, de modo que actuaciones que minimicen la disfunción de órganos tendrían impacto en el pronóstico. Adicionalmente, encontramos que el debut con coma es un potente factor predictivo de mortalidad, independientemente del nivel neurológico al ingreso. En nuestro trabajo también fueron pronósticos de mortalidad variables ampliamente descritas por otros autores, como son la presencia de resangrado y el desarrollo de coma durante el ingreso.

- **Análisis de la estancia en UCI y hospitalaria**

La estancia media en UCI y hospitalaria en pacientes con HSA tienen una importante repercusión, tanto en la morbilidad como desde el punto de vista económico, por lo que es deseable que sea breve. Entre países se describen estancias muy diferentes al depender del modelo de atención en los mismos, de la gravedad al ingreso (un porcentaje no despreciable morirá en las primeras 24 horas), subtipo de HSA y desarrollo de complicaciones (308). Además, la mayoría de los estudios registran la estancia del paciente en el hospital de forma global, sin especificar la duración del ingreso en UCI, con datos que oscilan desde estancias hospitalarias más cortas en pacientes con HSA-PM de 10-15 días (38, 117) hasta las más largas en HSA-A con 24 días de media (305, 306), encontrándose la HSA-I en un punto intermedio en torno a 18-20 días (117). En series nacionales como la de Lagares y cols. (32) describen una estancia global con una mediana de 23 días en pacientes tratados. En comparación, en nuestra muestra la estancia media estuvo en un rango intermedio-bajo, con una mediana de estancia hospitalaria de 20 días (incluyendo la estancia en UCI). En función del subtipo, la HSA-A es la que presentó mayor estancia con una media de 38,9 días frente a 25,6 días de la HSA-I y 19,5 días en la HSA-PM. Coincidimos con algunos autores como Olsen y cols. en que la gravedad al ingreso y las complicaciones determinan la estancia media. En nuestra muestra, los pacientes con HSA-

A tuvieron mayor estancia media en probable relación con mayor gravedad al ingreso y más porcentaje de complicaciones. Un 11,64% de pacientes con HSA-A permanecían ingresados en el hospital a los 2 meses, frente al 4,3% en HSA-I y al 0% de HSA-PM.

Otros factores añadidos, que podrían influir en la misma son el retraso en la atención del paciente en un centro especializado que manejen un alto volumen de pacientes al permitir optimizar el tratamiento, atención en unidades de neurocríticos (111, 113, 322), y la embolización precoz por tener impacto en el desarrollo de complicaciones, previene el resangrado y permite un manejo agresivo del vasoespasmio (115, 306). En nuestro estudio estos factores no han sido estudiados específicamente, pero sí que han podido jugar un papel en la disminución de la estancia media, al recibir atención precoz la mayoría de los pacientes (<24 horas) y realizarse el manejo en la unidad de neurocríticos.

### • **Valoración de la Discapacidad**

Evaluamos la situación funcional de los pacientes de nuestra serie mediante las escalas de uso más habitual y universal en la HSA, que son la escala GOS y Rankin. Nosotros decidimos tener en cuenta ambas escalas por la discrepancia que existe actualmente a la hora de tomar una u otra como referencia del estado funcional y la calidad de vida de los enfermos. Para evaluar la capacidad de recuperación en calidad de vida a lo largo del tiempo hicimos una valoración en tres períodos de tiempo diferentes, al alta donde también incluimos la GCS, a los 6 y 12 meses. El seguimiento se realizó por parte de los Servicios de Neurología y Neurocirugía en 326 (88,8%) pacientes (57 pacientes no se realizó seguimiento por ser de otras comunidades autónomas), el porcentaje de seguimiento fue similar independientemente del subtipo.

La mayoría de estudios analizan una de estas dos escalas de calidad de vida, en el momento del alta hospitalaria o tras un período de tiempo desde el inicio de la HSA, pero sin uniformidad en los tiempos de seguimiento y con pérdida significativa 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 nuestra serie se apreció una mejoría progresiva con el paso del tiempo en el conjunto global de pacientes con HSA, al igual que en función del subtipo de HSA. A los 12 meses del episodio los pacientes con HSA presentaban una recuperación funcional prácticamente completa, con una media en GOS de  $4,6 \pm 0,8$  (mediana 5) puntos y un grado de independencia valorado en la escala de Rankin de  $1,0 \pm 1,4$  (mediana 0) puntos. En la literatura, la situación funcional de los pacientes durante la evolución es muy variable, aunque en la mayoría de los estudios describen mejoría funcional de los pacientes que sobreviven con el paso del tiempo, que atribuyen a principalmente a la edad y rehabilitación a largo plazo (33, 138, 139, 155, 218).

El proyecto andaluz de Muñoz-Sánchez (31) analizó la GOS en el momento del alta hospitalaria describiendo mayor grado de discapacidad que en nuestro estudio, lo que podría relacionarse con el momento en el que se aplicó la escala, aproximándose a los 6 meses a nuestros resultados. En el momento del alta, constataron un 47,2% de pacientes funcionalmente independientes (GOS 4-5). Nuestros resultados al alta fueron en el 70,6% un GOS  $\geq 4$ , con una menor dependencia a los 6 meses, que podría atribuirse a efecto de la rehabilitación, ya que en su estudio describen que en ese momento tenían dificultades para realizarla en sus pacientes. Wilson y cols. (241) en un estudio en HSA-A concluyen que los pacientes que se van de alta del hospital mejoran funcionalmente con el paso del tiempo por efecto de la rehabilitación prolongada, y que son los  $< 65$  años los que tuvieron mayor capacidad de recuperación en los primeros meses post-ictus. De la misma forma, Rackauskaite y cols. (323) en pacientes con HSA-A encontraron que en el 23,6% de los pacientes mejoraron a partir del primer año, llegando a presentar el 67,3% un pronóstico favorable (GOS 3-5) al año y el 55,1% a los 12-15 años post-ictus, principalmente en los  $< 55$  años con un GOS 3-5 al año. Witsch y cols. (238) valoran mediante la escala de Rankin modificada al año la discapacidad con un grado 4-6 en torno al 21%. Navi y

cols. (324) encontraron en 52 pacientes un grado de dependencia moderado alta (Rankin modificado media de 3), con una mejoría en el 57% de los pacientes a los 6 meses que pusieron en relación con una buena situación neurológica (H-H: 4-5) al ingreso.

Al igual que en la literatura, cuando valoramos la recuperación funcional en función del subtipo de HSA, los pacientes con HSA-A presentaron un mayor grado de dependencia en cualquier momento de la evolución frente a los pacientes con HSA-I (143, 323, 325). En el caso de la HSA-A los estudios tratan de dilucidar si la modalidad de tratamiento del aneurisma influye en la evolución funcional a largo plazo. El grupo de Molineux (137, 138, 143) estudió la evolución en pacientes con HSA-A a los 2 meses, al año y a los 5 años, con resultados globales que se acercan a los nuestros a los 6 y 12 meses en torno al 80-85%, y concluyeron que en los pacientes que viven a los 5 años no hay diferencias significativas en la probabilidad de ser independientes. De la misma forma, Ayling y cols. (256) y Katati y cols. (326) no objetivan diferencias al año en la calidad de vida en función de la modalidad de tratamiento de la lesión aneurismática. Greebe y cols. (327) en pacientes con HSA-A en los que el tratamiento principal fue endovascular, al igual que en los estudios de Nieuwmanpak y Olsen (20, 308), valoraron el pronóstico funcional mediante la escala Rankin modificada y encontraron una mejoría a los 4 meses y 5 años, pero no a los 12,5 años, que atribuyen a otras comorbilidades como osteoporosis, enfisema, cáncer, fallo cardíaco y pérdida de visión y audición. En relación con el subtipo HSA-I, la mayoría de los estudios describen un estado funcional bueno (GOS 4-5) tanto al alta como en la evolución (18, 325, 326). Pyysalo y cols. (325) describen un pronóstico más favorable en pacientes con HSA-I frente a la HSA-A, con un GOS  $\geq 4$  del 94% en el momento del alta hospitalaria (92,8% en nuestro estudio). Elhadi y cols. (11) corroboran los resultados anteriores, y describen que a los 6 meses postsangrado sólo un 58% de los pacientes con HSA-A tuvieron recuperación a un Rankin modificado 0-1, comparándolos con el 95% de los pacientes con HSA-I o HSA-PM, y a los 3 años posthemorragia el porcentaje había aumentado al 79% en el grupo de HSA-A. Por último, los pacientes con HSA-PM presentan

en muchas series un pronóstico excelente tanto al alta hospitalaria como a largo plazo (10,6 años tras el ictus), valorado mediante GOS y la escala Rankin modificada, retornando a las actividades de la vida diaria prácticamente el 100% (116, 271, 310). Sin embargo, algunos autores han indicado que a pesar de que el pronóstico en este tipo de sangrado es bueno en líneas generales, la persistencia de cefalea era elevada, la reintegración laboral baja y presentan alteraciones neuropsicológicas. En nuestra serie, el resultado a largo plazo en pacientes con HSA-PM ha sido igualmente excelente.

En cuanto a la evaluación neuropsicológica, en la mayoría de los estudios se evalúa la función física, ya que la evolución psicológica es difícil de analizar. Existen estudios que tratan de evaluarla, pero existen sesgos en función de la capacidad de respuesta de los pacientes, ya que se podría especular que los no respondedores son menos dependientes y no tienen tiempo para rellenar la encuesta (326, 328). En nuestro estudio recogimos el porcentaje de pacientes a los que se les diagnostica un trastorno psiquiátrico atribuible al sangrado por HSA, siendo del 9,4%. No podemos olvidar que en dicha evaluación no se incluyen síntomas claramente limitantes como fatiga, cambios en el comportamiento y la personalidad, que en la mayoría de los casos impiden el retorno al trabajo o reducen la satisfacción en la calidad de vida (328).

En nuestros pacientes la rehabilitación se inició durante el ingreso, incluso en aquellos con situación neurológica más comprometida ( $GCS > 10$ ), y se continuó hasta los 2 años en función de la evolución funcional. El seguimiento se realizó cada 6-8 semanas, y en los pacientes que no presentan mejoría funcional entre dos consultas se considera que se encontraban en situación de secuelas, y se finalizaba. Nuestros resultados indican que los pacientes que continúan vivos tras el alta hospitalaria, la rehabilitación tiene un impacto positivo en la evolución funcional. Durante el período de nuestro estudio no se realizó rehabilitación neuropsicológica, a pesar de lo cual la derivación a la Unidad de Salud Mental fue mínima.

## 6.5 SUPERVIVENCIA

En nuestro estudio el análisis de la supervivencia se llevó a cabo excluyendo los pacientes no clasificados en ningún subtipo de HSA, ya que la mayoría murieron en menos de 24 horas desde el ingreso. Este grupo de pacientes se tuvieron en cuenta para el análisis de la mortalidad al considerar relevante el impacto que produce en la misma.

La probabilidad global de supervivencia desde el ingreso, considerando todas las causas de fallecimiento y calculada con la metodología de Kaplan-Meier, fue del 73,1% al primer mes, 70,5% a los 6 meses, 69,2% al año, 62,8% a los 5 años y 59,1% a los 10 años; y desde el alta hospitalaria fue 97,4% al primer mes, 96,4% a los 6 meses, 94,6% al año, 87,0% a los 5 años y 81,8% a los 10 años, en ambos casos se redujo a partir de los 5 años. En la literatura se describe un aumento del riesgo de mortalidad a largo plazo con respecto a la población general en los pacientes con HSA que sobreviven (138, 143, 329, 330). Persson y cols. (328) en pacientes con HSA encuentran que a los 5 años están vivos 29,8% tras el alta hospitalaria, una supervivencia tan baja que ponen en relación con un pequeño tamaño muestral en una zona geográfica con baja prevalencia para HSA. Huttunen y cols. (329) describen un exceso de mortalidad del 12% tras el año hasta los 15 años. La mayoría de los estudios han centrado la descripción de supervivencia en el subtipo aneurismático. Olsen y cols. (308) en su estudio del año 2019 obtienen una supervivencia global a los 2 años del 62%, con una mortalidad en UCI del 21%. Von vogelsang y cols.(304) en un trabajo del año 2010 describen una supervivencia desde el alta hospitalaria a los 10 años del 63,9%, siendo ligeramente mejor en mujeres que en hombres (media 7,2 años frente a 6,8 años) y sin encontrar diferencias significativas en función de la modalidad de tratamiento (clipaje *vs.* embolización), aunque la supervivencia fue menor con el manejo conservador (5,1% a los 10 años, frente al 76,4% de los que fueron a cirugía y el 73,1% del tratamiento endovascular). Rackauskaite y cols. (323) en un seguimiento entre 12-15 años encontraron una supervivencia del 65,2% desde el momento del ictus, con una mortalidad al año del 15,3% que se incrementa al 34,8% a los 12-15 años. En nuestra serie la supervivencia desde el ingreso en pacientes con

HSA-A fue mejor que la descrita en los estudios anteriores, con un 63,7% a los 5 años y un 82,9% a los 10 años, lo que podría atribuirse a un tratamiento precoz de la lesión aneurismática con respecto a los estudios de Von vogelsang y Rackauskaite, y en relación al estudio de Olsen observamos una mejor condición neurológica al ingreso en nuestra serie (WFNS 3-5: 42,4% frente al 46% en el estudio de Olsen) junto con un menor porcentaje de resangrado intrahospitalario (10,1% frente al 14% en la serie de Olsen).

Por último, en la literatura encontramos pocos estudios de supervivencia en pacientes con HSA-I o HSA-PM, aunque en todos ellos se describe una mayor expectativa de vida en estos dos subtipos que en pacientes con HSA-A, aunque los pacientes con HSA-I tenían reducida la expectativa de vida con respecto a lo esperado (325, 331). En los pacientes con HSA-PM es donde se describen los mejores resultados de supervivencia, al no encontrarse diferencias con respecto a la población general (331). Pyysalo y cols. (325) en un estudio del año 2011 describe a los 9 años una supervivencia del 97%, lo que se puede relacionar con que la mayoría de los pacientes presentaron un buen nivel neurológico al ingreso (H-H: 1-2 y Fisher: <4). En nuestra serie la probabilidad de supervivencia tras el alta hospitalaria fue similar independientemente del subtipo. Así, los pacientes con HSA-I a los 10 años presentaban una probabilidad de supervivencia tras el alta hospitalaria del 80,5%, menor que lo descrito por Pyysalo, lo que puede atribuirse a un mayor porcentaje de pacientes con Fisher 4 (40% Fisher 4 en nuestra serie frente al 27,8% en el estudio de Pyysalo). Nuestros pacientes con HSA-PM tuvieron una probabilidad de supervivencia del 100% al primer mes y 6 meses, disminuyendo a partir de los 5 años al 80,8% y manteniéndose a los 10 años. El descenso en la supervivencia se podría explicar por el fallecimiento de 3 pacientes antes de los 5 años por causas no relacionadas con enfermedad cerebrovascular, y al ocurrir en un subgrupo pequeño de pacientes el impacto en el porcentaje de supervivencia es mayor.

La causa de la muerte tras el alta hospitalaria durante el período de seguimiento en nuestros pacientes fue en su mayoría por enfermedad cerebrovascular, seguido por neoplasias y enfermedad cardiovascular. Más



de la mitad de los fallecidos (55%) en el primer año tras el alta lo hizo por causas relacionadas con la HSA, mientras que este porcentaje descendió a un 30,2% entre los fallecidos después del primer año. Korja y cols. (330) encontraron que los pacientes que sobrevivieron a la HSA presentaban un exceso de mortalidad al año, que atribuyeron a un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares. De la misma forma, Lindgren y cols. (332) analizaron las causas de muerte en los pacientes que sobrevivieron más de 1 año tras la HSA-A, y concluyeron que la principal causa de muerte fue la enfermedad cerebrovascular, la cual fue significativamente más frecuente que en la población general. Sin embargo, existen estudios discrepantes que describen que la causa de fallecimiento tras el primer año no se relaciona con enfermedad del sistema nervioso central (SNC), y sería similar a la atribuible a la población general de igual edad. Edner y cols. (333) en una cohorte de pacientes con HSA-A de los años 1983-1985 realizaron seguimiento a 20 años encontrando que las principales causas de mortalidad fueron patología cardio-pulmonar en el 43% de los pacientes, 17% de neoplasias y 28% (15 pacientes) por enfermedad cerebrovascular entre las que incluye 5 pacientes con sangrado relacionados con HSA, 4 pacientes con ictus, 4 con hemorragia intracerebral sin objetivarse aneurisma en la autopsia y 2 pacientes por TCE. Ellos realizaron el seguimiento cada 3 años mediante angioRMC, y en caso de recurrencia o aneurisma de novo realizaron tratamiento, lo que podría haber disminuido la muerte por resangrado. Molyneux y cols. (138) describen que tras el primer año los pacientes fallecieron por cáncer y patología cardiovascular, siendo por enfermedad cerebrovascular en un 12,1% (11 pacientes, de los cuales 5 casos fueron debidos a HSA recurrente). Este grupo incide en que el control de los factores de riesgo cardiovascular y la mejora en las técnicas de imagen en el seguimiento pudieron ser los principales factores que contribuyen al descenso de la mortalidad por causa cerebrovascular. De la misma forma, Von vogelsang y cols. (304) en pacientes con HSA-A tras el primer año de la HSA observaron que la causa de la muerte no se relacionó con patología del SNC, y lo justificaron por el seguimiento de los pacientes tras el alta. Las poblaciones de estos 3 estudios son comparables a la nuestra por edad y sexo, aunque en ninguno describieron comorbilidades al ingreso que pueden influir en la causa de



muerte tras el alta, salvo la presencia de HTA y/o hábito tabáquico. Además, en la mayoría de los estudios no se hace alusión a en qué grupo se incluyen los pacientes fallecidos por muerte súbita, ya que podría tener como causa subyacente tanto patología cardiovascular como cerebrovascular. Nosotros coincidimos con los resultados de estos 3 estudios en que la causa de muerte a largo plazo en el global de la muestra es similar a la población general, aunque el punto de inflexión en nuestra serie es a partir de los 18 meses, en probable relación con una baja mortalidad inicial y con un seguimiento estricto a largo plazo.

En función del subtipo de HSA encontramos diferencias relevantes en la causa de fallecimiento durante el seguimiento tras el alta hospitalaria. En los pacientes con HSA-A la principal causa de muerte durante el primer año fue por causas relacionadas con el sangrado, manteniéndose dicho porcentaje a lo largo del período, al igual que lo descrito por el grupo de Lindgren (332) en una población similar. En contraposición, Edner y cols. (333) en pacientes con HSA-A describen como principal causa de muerte la enfermedad cardiovascular, lo que podría atribuirse a un mayor porcentaje de FRCV y patología cardiovascular en sus pacientes. Asimismo, podría tener un papel en dicho resultado el tratamiento realizado para la lesión aneurismática, al ser 100% quirúrgico en los pacientes del estudio de Edner frente al 5% de nuestra muestra, ya que el riesgo de resangrado aumenta en el caso de realizar un abordaje endovascular (138, 143). En contraposición, los pacientes con HSA-I fallecieron principalmente por causas no relacionadas con la HSA, especialmente a partir de los 6 meses, con un aumento a lo largo del tiempo, llegando a superar el 80% a partir de los 4 años. Pyysalo y cols. (334) en pacientes con HSA-I describen como causa de muerte en 4 (30,8%) pacientes las relacionadas con la HSA, 3 (23,1%) pacientes por causa cardiovascular, 3 (23,1%) pacientes por neoplasia y 3 (23,1%) pacientes por traumatismo y, aunque no analizan el momento en el que los pacientes fallecen, describen que los 4 pacientes que mueren por causas relacionadas con la HSA lo hacen en el primer mes tras el alta, lo que iría en consonancia con nuestros resultados de los primeros 6 meses tras la hemorragia. En nuestra muestra las diferencias encontradas según

el subtipo de HSA se mantienen a lo largo del período estudiado, y estarían en consonancia con la etiología del sangrado, apoyando la hipótesis de una correcta clasificación de los pacientes en función del subtipo de HSA. Asimismo, dichos hallazgos podrían justificar la realización de un seguimiento diferenciado en función del subtipo tras el alta.

En la literatura se sugiere que existen diferentes factores con impacto en la supervivencia, entre los que se incluye la edad, comorbilidad, FRCV con efecto a largo plazo (HTA, tabaco e hipercolesterolemia) y manejo del aneurisma (138, 235, 330). Lago y cols. (115) encuentran que el tratamiento precoz del aneurisma mejora la supervivencia al permitir un manejo más agresivo de complicaciones como el vasoespasma/DCI. En relación a la modalidad de tratamiento, en el estudio ISAT (138, 144) tratan de dilucidar si existen diferencias en la supervivencia entre los pacientes tratados de forma endovascular o con cirugía. En el seguimiento a largo plazo demuestran que el riesgo de fallecimiento a los 5 años fue significativamente más bajo en el grupo que se trató de forma endovascular, aunque la probabilidad de independencia de los pacientes que sobreviven fue similar. Hay que tener en cuenta que en el estudio ISAT los aneurismas de la circulación posterior y ACM están infrarrepresentados, así como los pacientes con bajo grado neurológico. Además, el reclutamiento fue hasta el año 2002, existiendo una mejora significativa en el diagnóstico y técnicas de tratamiento en la última década, lo que ha cambiado el pronóstico. En contraposición, Von vogelsang y cols.(304) no encuentran diferencias significativas en la supervivencia en función de la modalidad de tratamiento, lo que se explicaría al no ser grupos comparables al presentar, a parte del abordaje de la lesión aneurismática, características clínicas diferentes que interfieren con los resultados obtenidos. De acuerdo con lo descrito en la literatura en nuestra serie, los resultados favorables de supervivencia podrían atribuirse a varios factores, entre los que se encuentran ser una población joven (mediana 56,5 años) con baja comorbilidad (mediana 0 puntos), y en la que el tratamiento de la lesión aneurismática se realiza de forma precoz (mediana: 1 día), tanto endovascular como quirúrgico. Además, lo que destaca en nuestra serie es que en el 95% de nuestros pacientes el

abordaje de la lesión aneurismática es endovascular mediante coils, lo que tendría impacto en la supervivencia de acuerdo con las conclusiones del estudio ISAT (143). Tanto la modalidad como el momento del tratamiento de nuestro estudio mejora lo descrito en series nacionales e internacionales, donde la mayoría de los aneurismas eran tratados con clipaje quirúrgico (1, 9, 31, 304), aunque en el momento actual cerca del 80% se tratan de forma segura mediante colocación endovascular de coils (1, 7). Por último, incluir pacientes con HSA-PM probablemente no tiene impacto en la supervivencia al ser un grupo pequeño de pacientes.

En la literatura se describe que los pacientes con HSA pueden presentar un mayor riesgo de recurrencia del sangrado tras el alta, independientemente del tratamiento realizado en la lesión aneurismática (21, 143, 335). A pesar de que los estudios muestran que la enfermedad cerebrovascular es el paradigma de la muerte en estos pacientes, algunos autores concluyen que la causa no es por resangrado sino por ictus o hemorragia intracraneal (138, 304, 332, 333, 336). De acuerdo con esto, diferentes estudios encuentran que los pacientes en los que se trató el aneurisma de forma adecuada, independientemente de la modalidad de tratamiento (endovascular *vs.* quirúrgico), el riesgo de recurrencia de la HSA en el seguimiento a largo plazo es bajo. De tal forma que, aunque la recurrencia de la lesión es superior en el grupo endovascular, un seguimiento más estrecho permitiría actuar de forma precoz en nuevas lesiones y minimizar el riesgo de resangrado, contrarrestando la influencia que pudiera tener el tipo de abordaje realizado sobre la lesión aneurismática (143, 333). A diferencia de los anteriores, Schaafsma y cols. (336) encuentran una baja recurrencia de la lesión aneurismática en su serie tras una adecuada oclusión con coil en los 6 primeros meses de seguimiento, por lo que concluyen que no sería necesario realizar seguimiento los primeros 8 años.

Las discrepancias entre los diferentes estudios implican que no exista un consenso a la hora de establecer un seguimiento a largo plazo en estos pacientes, aunque la mayoría de los autores encuentran que es necesario realizar algún tipo de control. Van Gijn y cols (14) en un estudio del año 2001

en pacientes con HSA realizan un seguimiento en períodos de tiempo de 1 mes hasta 2 años tras el ictus. Edner y cols. (333) en un estudio del año 2007 en pacientes con HSA-A plantean un seguimiento clínico y radiológico, independientemente de la modalidad de tratamiento, cada 3 años hasta los 10 años, y después hasta los 20 años en función de la aparición de nuevos aneurismas o remanentes en el aneurisma tratado.

Parece lógico pensar que el seguimiento a largo plazo podría tener impacto en la supervivencia, y que debería individualizarse en función de los factores de riesgo del paciente y características de la lesión aneurismática. Asimismo, tal y como se refleja en nuestro estudio, el seguimiento a lo largo de los años debería individualizarse en función al subtipo de HSA al presentar diferentes causas de fallecimiento, y valorar el riesgo-beneficio en cada paciente. En los pacientes con HSA-A, durante los 10 años de seguimiento, la principal causa de muerte fue la relacionada con la HSA. En contraposición, los pacientes con HSA-I fallecen por causas NO relacionadas con la HSA a partir de los 6 meses. En nuestro hospital el seguimiento realizado fue clínico y radiológico durante 10 años mediante angioRMC (6 meses, 2, 4, 7 y 9 años) y DSA (1, 5 y 10 años). Además, se individualizaba en función de los factores de riesgo, edad y clínica del paciente, así como según la evolución de las características de la lesión aneurismática (remanente aneurismático, displasia vascular, tamaño, presencia de múltiples lesiones aneurismáticas...). En el caso del seguimiento en pacientes con HSA-I, una vez descartada patología vascular tras repetir la imagen antes del alta, 6 meses y al año, se individualizaba según criterio clínico. Tal y como sugirieron Pyysalo y cols. (325) en pacientes con HSA-I, al no encontrar datos de resangrado y no revelar patología vascular en el seguimiento con RMC a 9 años que explicase la HSA previa, concluyeron que el seguimiento a largo plazo en estos pacientes no era necesario tras realizar los estudios angiográficos necesarios. El seguimiento riguroso en nuestros pacientes a largo plazo podría haber contribuido a mejorar la probabilidad de supervivencia al controlar la recurrencia y así, disminuir el riesgo de resangrado.

Los factores que identificamos asociados a la probabilidad de supervivencia en nuestra serie son la edad, la escala Fisher, APACHE II en las primeras 24 horas, SOFA total día 0 y resangrado intrahospitalario. Encontramos factores que prácticamente no se ha estudiado su relación con la supervivencia en esta población, como son las escalas de gravedad globales al ingreso en UCI.

La HSA ocurre en pacientes jóvenes al compararla con otros tipos de ictus, lo que repercute en la supervivencia. En la mayoría de los estudios realizados en pacientes con HSA revelan que a mayor edad las tasas de supervivencia disminuyen, pero la comparabilidad entre los estudios es limitada al no haber una edad a partir de la cual se considera significativo dicho efecto, además los estudios dicotomizan de forma diferente las variables pronósticas utilizadas (20, 65, 258, 323, 337). Rackauskaite y cols. (323) en pacientes con HSA-A correlacionan el pronóstico a largo plazo con la edad, sexo, estado clínico al ingreso y al año, estableciendo que los pacientes < 55 años tuvieron una probabilidad de supervivencia más alta que los mayores de esa edad independientemente del sexo, pero sólo durante el primer año tras el ictus, después la expectativa de vida es similar a la de población general de la misma edad. Goldber y cols. (65) en un estudio realizado en pacientes con HSA-A  $\geq 60$  años y WFNS 4-5 al ingreso encontraron que el riesgo de morir aumenta marcadamente con la edad, disminuyendo la supervivencia claramente a partir de los 80 años. Konczalla y cols. (2013) en el caso de HSA-I concluyeron que tener <65 años y un patrón en el TAC diferente a un Fisher 3 se asoció con pronóstico favorable. En nuestro estudio los resultados son consistentes con las publicaciones previas en cuanto a la edad, así observamos que los pacientes  $\geq 45$  años presentaron un riesgo de morir 2,2 veces mayor que los <45 años, el cual se mantuvo a lo largo de los 10 años de seguimiento. La comorbilidad previa como DM, HTA y enfermedad cerebrovascular se incrementó con la edad, y podrían jugar un papel importante en la predicción pronóstica. Nosotros tuvimos en cuenta dicha variable valorada mediante el I.Charlson, presentando un efecto positivo en el análisis univariante pero no se mantuvo en el análisis multivariante. El motivo podría ser que en el modelo pronóstico

final incluye el APACHE II en las primeras 24 horas que podría desplazar al I.Charlson, ya que la escala APACHE II tiene en cuenta comorbilidades previas como la HTA, que constituye un factor de riesgo principal en pacientes con HSA, y que el I.Charlson no valora.

Las escalas clínicas al ingreso de uso más habitual en pacientes con HSA (GCS, H-H, WFNS, Fisher), utilizadas habitualmente para predecir mortalidad intrahospitalaria, tienen una baja capacidad pronóstica de forma individual, por lo que no disponemos de un indicador pronóstico con una sensibilidad y especificidad del 100% (338). La capacidad predictiva de las escalas H-H y WFNS es baja, al infracategorizar a los pacientes que precisan sedación precoz (65, 238, 339). Sin embargo, en aquellos pacientes que en el momento del ictus presenta un buen nivel neurológico pueden predecir con fiabilidad un pronóstico favorable a largo plazo (96, 170, 258, 323). La escala de Fisher presenta menor capacidad predictiva de mortalidad que las anteriores (especificidad: 45%) (338), pero su predicción de la supervivencia es mejor con un porcentaje que alcanza el 89% de sensibilidad (80% tanto para la escala de H-H como para la escala de la WFNS). Van Donkelaar y cols. (235) en pacientes HSA observaron que la cantidad de sangre en la TAC inicial categorizada con la escala de Fisher constituye un factor pronóstico independiente a los 2 meses. Rubbert y cols. (340) en un estudio retrospectivo en pacientes con HSA-A encontraron que la escala de Fisher modificada tuvo impacto en el pronóstico neurológico a los 6 meses, junto con la edad y la escala WFNS. Konczalla y cols. (18) en pacientes con HSA-I demostraron que tener una puntuación distinta/menor de 3 en la escala de Fisher se asoció a una mayor supervivencia a los 6 meses. En la misma población, Sarabia y cols. (258) encuentran que en la supervivencia a los 6 meses juega un papel fundamental la cantidad de sangre en la TAC inicial (Fisher 3-4). Nosotros encontramos que la escala de Fisher tuvo efecto independiente para predecir supervivencia en el modelo final, incrementándose la HR a mayor puntuación en el análisis univariante, la probabilidad de supervivencia en pacientes con Fisher 4 disminuyó significativamente, siendo al año del 58,8% y a los 5 años un 21,4%, frente al 95,2% al año y 78,6% a los 5 años en pacientes con Fisher 1 y 83,9 al año

y 78,6% a los 5 años en el caso del Fisher 2-3 (mediana 4 en los que mueren y 3 en los vivos).

En nuestro estudio encontramos que el APACHE II en las primeras 24 horas fue significativamente más bajo en los supervivientes que en los no supervivientes, y una puntuación  $>10$  se asoció con menor probabilidad de supervivencia a corto y largo plazo (Tabla 5.41). El APACHE II habitualmente no está disponible en estudios de pacientes con HSA, pero ha demostrado de forma consistente ser un potente predictor pronóstico en otras poblaciones al ser un marcador de la condición fisiológica del paciente (106). En pacientes con HSA la asociación del APACHE II con la mortalidad podría ser debida a varios factores, por una parte, tiene en cuenta la morbilidad al ingreso y, además, los signos de inflamación sistémica y disfunción que recoge pueden contribuir a agravar la lesión cerebral precoz, confiriéndole poder predictivo (106, 127, 238, 253). Witsch y cols. (238) observaron que al incluir el APACHE II en un modelo pronóstico a 12 meses, junto con la escala H-H, edad y resangrado  $<48$  horas, el poder predictivo mejora.

La disfunción de órganos al ingreso valorada mediante la escala de SOFA total el día 0 se asoció significativamente con la probabilidad de supervivencia a corto y largo plazo en nuestro estudio (Tabla 5.41). Así, los pacientes con SOFA total día 0  $>1$  tienen el triple de probabilidad de fallecer durante el seguimiento que los que presentan disfunción de un órgano o menos, lo que resulta consistente con estudios realizados en otras poblaciones (107, 108). La utilidad pronóstica del SOFA en pacientes con HSA se debe a que no sólo explora el deterioro neurológico de forma tradicional (mediante GCS) sino que registra el impacto de la posible disfunción orgánica asociada a la HSA. Además, presenta la ventaja de que es un índice pronóstico de cálculo sencillo. Sakr y cols. (339) en un estudio retrospectivo en pacientes con HSA-A investigan el impacto del balance hídrico en el pronóstico neurológico a los 3, 6 y 12 meses y recogen la disfunción de órganos en las primeras 24 horas mediante el SOFA. En el análisis univariante encuentran que el SOFA al ingreso fue más elevado en los pacientes con peor pronóstico (GOS 1-3) a los 3, 6 y 12 meses con una media en torno a 6,7 puntos, sin encontrar asociación en el multivariante.



Las complicaciones intrahospitalarias directamente relacionadas con el sangrado (resangrado, vasoespasmo e hidrocefalia) han demostrado su impacto negativo en la supervivencia en diferentes series (17, 116, 227, 258, 294, 321). En nuestro estudio la presencia de resangrado contribuyó de forma significativa a una menor probabilidad de supervivencia en cualquier momento del seguimiento. Los pacientes con resangrado presentaron una probabilidad de supervivencia del 40,5% al mes, 35,7% a los 6 meses, 33,3% al año y 22,9% a los 10 años, frente al 79,3% al mes, 77,2% a los 6 meses, 75,7% al año y 65,5% a los 10 años los que no resangran. En la actualidad, existe suficiente evidencia científica que avala esta complicación como uno de los principales factores pronósticos de supervivencia en pacientes con HSA, independientemente del subtipo (116, 227, 258, 294). Ildan y cols. (116) atribuyen al resangrado el descenso en la supervivencia en pacientes con HSA-PM. Van den Berg y cols. (272) ponen de manifiesto que el resangrado tiene mayor impacto en pacientes que al ingreso presentan peor grado neurológico (WFNS: 5), llegando a una mortalidad del 95% los que resangran.

En la literatura se describe que tanto el vasoespasmo/infarto como la hidrocefalia son relevantes clínicamente, con impacto negativo independientemente del subtipo, asociándose con el pronóstico a corto y largo plazo en análisis multivariantes (11, 17, 19, 227, 308, 316, 317, 341). En nuestro estudio no encontramos que la presencia de estas complicaciones intrahospitalarias tuviese una influencia significativa en la probabilidad de supervivencia. En relación con el vasoespasmo dichos hallazgos podrían explicarse por un menor porcentaje de pacientes con mayor cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo (Fisher 3: 20%), tal y como sugieren otros autores (11). En cuanto al desarrollo de hidrocefalia durante el ingreso, la precoz tendría relación con la presencia de sangre intraventricular en la TAC del ingreso (Fisher 4: 50,7%) y la tardía con resangrado que abre a ventrículos. Ambas variables se incluyeron en el modelo final multivariante de supervivencia, lo que podría interferir con la significación de la hidrocefalia en dicho modelo.



Una aportación relevante de nuestro estudio al análisis de supervivencia en pacientes con HSA, es que es el primero en examinar el papel de las variables fisiológicas al ingreso mediante las escalas de gravedad al ingreso en UCI (APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0) en relación al pronóstico a largo plazo.

## **6.6 VALIDEZ DEL MODELO PREDICTIVO DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA**

La mortalidad por HSA continúa en descenso en las cuatro últimas décadas (20, 33, 342). Al igual que otros autores (7, 20, 113), Abulhasan y cols. (244) sugieren que este descenso está en probable relación con las nuevas técnicas de tratamiento de la lesión aneurismática y el avance en las estrategias de cuidados intensivos, al minimizar las consecuencias del sangrado inicial y lesión cerebral secundaria. En la literatura científica existen diferentes estudios cuyo objetivo es crear nuevas escalas pronóstica que ayuden al manejo de los pacientes con HSA, pero hasta la fecha ninguna ha sido universalmente aceptada.

Nosotros desarrollamos un modelo predictivo de mortalidad intrahospitalaria en una serie de 536 pacientes con HSA basándonos en la información disponible en las primeras 24 horas tras el ingreso, que tuvo en cuenta como importantes determinantes de mortalidad intrahospitalaria el coma de debut, un grado Fisher 3-4 al ingreso, APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0. La escala es la suma de los puntos individuales con un rango de 0 a 10 puntos. Interesantemente, al considerar el coma de debut como marcador inicial de gravedad, las escalas de pronóstico neurológico al ingreso no se asociaron de forma independiente con la mortalidad intrahospitalaria. Además, la valoración de la disfunción orgánica al ingreso en la mortalidad en pacientes con HSA es novedosa entre los modelos de predicción publicados en la literatura, y tendría en cuenta la gravedad de la misma.

Para valorar la capacidad discriminativa del modelo ajustado, se utilizaron curvas ROC presentando un área bajo la curva de 0,835 (IC 95%: 0,7954-0,874), mejorando significativamente la capacidad predictiva a

partir del coma de debut, Fisher 3-4 y escalas de gravedad global al ingreso en UCI, y con una probabilidad pronosticada adecuada (Figura 5.29, Tabla 5.45). A partir del modelo obtenido identificamos tres grupos cuya probabilidad de fallecimiento intrahospitalaria es  $\leq 5,5\%$  para pacientes con riesgo bajo (0-1 puntos), 9,8-57,0% moderado (2-6 puntos) y  $\geq 71,2\%$  en pacientes de alto riesgo (7-10 puntos). Se comprobó que el grado de acuerdo entre la predicción y la tasa de mortalidad es adecuado para cada uno de los grupos tanto en la validación como derivación (Tabla 5.46).

La primera escala pronóstica de mortalidad que se ha utilizado en pacientes con HSA ha sido la escala H-H, fácil de aplicar, pero evalúa de forma subjetiva la clínica del paciente al ingreso. Posteriormente, en pacientes neuroquirúrgicos se desarrolló la escala de la WFNS, se calcula con la H-H más el nivel de consciencia valorado con la GCS, esta escala se ha validado posteriormente en pacientes con HSA. Ninguna de estas escalas clínicas ha sido creada como predictoras de mortalidad, pero se usan como indicadores clínicos de gravedad y por lo tanto marcadores pronósticos indirectos. Algunos autores examinaron la validez para predecir mortalidad intrahospitalaria de escalas de riesgo genéricas para pacientes críticos, como SAPS II, concluyendo que predice mortalidad intrahospitalaria de forma fiable en esta población, pero no es específica para HSA, y su validez pronóstica es desconocida por lo que no se ha incluido en ningún modelo pronóstico (343, 344). Aunque se han desarrollado varias escalas pronósticas de mortalidad a largo plazo en pacientes con HSA (127, 235, 238, 345), la primera descrita en la literatura para predecir la mortalidad en el hospital es la escala HAIR (237).

Lee y cols. (237) analizaron la mortalidad intrahospitalaria de 400 pacientes con HSA en un estudio observacional retrospectivo, desarrollando un método predictivo basado en 4 criterios evaluables en las primeras 24 horas de ingreso, que en estudios previos habían demostrado impacto en la mortalidad (133, 224), como son: gravedad del sangrado inicial (valorado por la escala H-H y presencia de hemorragia intraventricular), edad y resangrado en las primeras 24 horas. El modelo da 3 estratos de riesgo que simplifican la clasificación: bajo (puntuación 0-2) con un riesgo de morir del

4,8%, moderado (puntuación 3-5) con un riesgo del 60%, y alto (puntuación 6-8) con un riesgo del 71,4%. La mayoría de las muertes ocurrieron precozmente (37,5% en los 2 primeros días y 53,8% en los 5 primeros), siendo la mayoría por muerte cerebral. Por lo que parece razonable sugerir que los factores precoces con impacto en la mortalidad (gravedad de la hemorragia inicial o resangrado precoz) tienen mayor impacto en la mortalidad a corto plazo. Esta escala es de uso sencillo, con información intuitiva que forma parte de la clínica habitual e incluye la evaluación radiológica inicial. La decisión de retirada precoz del soporte constituye la principal causa de fallecer en este estudio lo que supone una limitación de la escala. Además, no distingue entre los grados 1-3 de la escala H-H, e incluye la hemorragia intraventricular en la TAC de ingreso, lo que es menos preciso que otros factores de nuestro modelo pronóstico, particularmente el coma de debut y las escalas de gravedad global al ingreso en UCI. Recientemente, Abulhasan y cols. (244) en un estudio retrospectivo de 434 pacientes con HSA validaron la escala HAIR. Un 14,1% de los pacientes murieron, la mayoría ocurrieron en los primeros 2-3 días, siendo el 88,5% por causa neurológica (efecto sangrado inicial, seguido de resangrado, edema y menos frecuente DCI) o retirada del soporte (77%). En su serie encontraron que los factores asociados a la mortalidad fueron edad, H-H y hemorragia intracerebral, y que la escala HAIR discrimina bien entre supervivientes y fallecidos con un área bajo la curva de 0,89, aunque tiende a sobreestimar la predicción de la mortalidad. Maragkos y cols. (346) en 279 pacientes con HSA-A propusieron una escala para predecir el pronóstico funcional y mortalidad al alta hospitalaria mediante 4 criterios: GCS  $\leq$  8 tras la resucitación inicial, edad  $\geq$  70 años, tratamiento antiagregante al ingreso y grosor del coágulo en el espacio subaracnoideo  $>$  10 mm, con una puntuación de 0-5. La predicción de mortalidad se encontró fiable al presentar un área bajo la curva de 0,825, siendo superior en este estudio a las escalas WFNS, Fisher modificado y Ogilvy, con una capacidad similar a la escala H-H. Esta escala con la información obtenida al ingreso tras la resucitación inicial que puede prolongarse en el tiempo, y el diagnóstico de lesión aneurismática puede demorarse  $>$  48 horas. Aparte, su uso se limita a pacientes con lesión aneurismática lo que condiciona su aplicación.

Los factores de mortalidad intrahospitalaria en nuestra serie tienen diferencias relevantes en las variables incluidas en el modelo, respecto a estudios previos, entre las que se encuentran la valoración de la gravedad neurológica inicial, la consideración de la situación fisiológica mediante el APACHE II en las primeras 24 horas y la valoración de la disfunción orgánica al ingreso. El coma de debut es el determinante con mayor impacto pronóstico en la valoración de la gravedad neurológica inicial en nuestro modelo independientemente de la situación neurológica al ingreso, lo que probablemente desplaza la escala de H-H, aportando simplicidad al cálculo de la escala y restando subjetividad. Claassen y cols. (127) en un estudio retrospectivo encontraron que los parámetros fisiológicos recogidos en las primeras 24 horas en pacientes con HSA tenían impacto en la mortalidad a corto plazo. El APACHE II, escala de gravedad global al ingreso en UCI, tiene en cuenta la situación fisiológica del paciente en las primeras 24 horas del ingreso, y al valorarla en nuestra serie ha resultado ser un factor pronóstico relevante de mortalidad a corto plazo, mejorando el poder predictivo del modelo. La inclusión del APACHE II en nuestro modelo podría haber influido en que la edad no tenga efecto en la mortalidad intrahospitalaria, a diferencia de la mayoría de las ecuaciones pronósticas de mortalidad (237), al estar incluida dentro de las variables valoradas por la escala APACHE II no tendría efecto de forma independiente, aunque sí influencia de forma indirecta. En los últimos años, la disfunción de órganos valorada con la escala SOFA cada vez adquiere mayor relevancia en estudios pronósticos de mortalidad en esta población (253, 303, 339), aunque sin incluirla en modelos predictivos. En nuestro estudio el SOFA día 0 es determinante de mortalidad intrahospitalaria significativo, y mejora claramente el poder predictivo de nuestro modelo pronóstico para mortalidad intrahospitalaria. Su inclusión en modelos predictivos en pacientes con HSA es novedosa, y le confiere una importancia pronóstica similar a la atribuida en otras poblaciones.

Otros elementos que se han considerado de forma tradicional como causa de mortalidad y merecen especial mención son el vasoespasma/infarto cerebral y las complicaciones cardíacas. El ISAT

encontró que DCI era responsable de un cuarto de las muertes a los 6 meses (137, 138, 143), pero este estudio no resulta valorable al excluir a pacientes moribundos, lo que probablemente infraestima el impacto de la gravedad inicial y resangrado. En contraposición, aunque se han valorado en nuestro estudio no han sido incluidas en el modelo final al no ser predictores independientes de muerte en el hospital. De la misma forma, en el estudio Cincinnati se describe una mortalidad del 45%, ocurriendo la mayoría de las muertes en los primeros dos días y son atribuibles a la hemorragia inicial o al resangrado, jugando el vasoespasmó un papel menor en la mortalidad a 30 días. Lee y cols. (237) concluyen que probablemente contribuyan a un peor pronóstico funcional más que en la mortalidad tanto a corto como largo plazo.

Por último, nosotros comparamos la capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria del modelo de regresión logística desarrollado en el trabajo con las escalas de gravedad al ingreso (GCS, H-H, WFNS, Fisher, APACHE II y SOFA total día 0), y con los modelos predictivos de Lee y cols. (237) y Witsch y cols. (238), aunque este último fue desarrollado para predicción pronóstica a largo plazo (Figura 5.9, Tabla 5.11). El área bajo la curva de nuestro modelo resulta significativamente mayor a la alcanzada por las escalas de gravedad, y mejora las ecuaciones predictivas de Lee y Witsch. Así, cuando usamos la escala HAIR para determinar la mortalidad intrahospitalaria, encontramos que su capacidad predictiva no mejora significativamente la de las otras escalas neurológicas, presentando un área bajo la curva de 0,77, constituyendo la escala FRESH más aproximada a nuestro modelo con un área bajo la curva de 0,803.

Por tanto, el modelo predictivo construido en este trabajo permite una estimación individual de la probabilidad de morir en el hospital, está basado en un número limitado de factores obtenidos de forma precoz, fácilmente evaluables, con buen poder discriminativo y adecuada probabilidad pronosticada de morir, tal como muestra la curva ROC (Figura 5.39), que mejora otros modelos previamente publicados (237, 238). En el cálculo se tiene en cuenta la gravedad neurológica inicial (coma de debut y puntuación 3-4 en la escala Fisher), así como la situación fisiopatológica al ingreso

(APACHE II y SOFA total día 0), lo que aporta una valoración integral del paciente.

Las ecuaciones de predicción de mortalidad son claramente necesarias, pero deben ser utilizadas de forma adecuada. Para que sean útiles clínicamente, los modelos de predicción necesitan incluir parámetros clínicamente relevantes que sean fáciles de obtener (101). Además, el modelo necesita ser exacto y generalizable, para lo cual necesita validación externa. La evaluación de los factores de riesgo nos permite establecer pronósticos adecuados de mortalidad tras la HSA, así como estandarizar la práctica clínica y establecer comparaciones entre hospitales.

### **6.7 VALIDEZ DEL MODELO PREDICTIVO DESARROLLADO PARA PREDECIR SUPERVIVENCIA**

De modo análogo, en esta serie de 536 pacientes con HSA construimos con la información disponible en las primeras 24 horas de ingreso un innovador nomograma y una escala para predecir supervivencia estimada a medio y largo plazo (6 meses, 1 y 5 años) (Figura 5.33). Nuestro modelo predictivo está basado en 5 parámetros: edad, coma de debut, Fisher categorizado con la TAC del ingreso, APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0, lo que proporciona una herramienta rápida y sencilla para predecir de forma razonable la supervivencia a medio-largo plazo. Para el nomograma, a cada predictor se le asignó un punto en el gráfico y el total de puntos fueron asignados como una combinación de puntos de cada predictor en una escala de 0 a 100 lo que estima una probabilidad de supervivencia (Figura 5.33)

Para valorar la capacidad discriminativa del modelo ajustado, se utilizó el índice C con los datos de la escala presentando un índice C de 0,797 y un índice C corregido de 0,791, mejorando significativamente la capacidad predictiva a partir del coma de debut, Fisher categorizado y escalas de gravedad global al ingreso en UCI (Figura 5.34, Tabla 5.47).

Varios de los componentes de nuestro modelo predictivo han estado previamente implicados como predictores independientes de supervivencia,

así la mayoría de las escalas normalmente contienen una combinación de la edad con las escalas neurológicas al ingreso (GCS, H-H o WFNS) (229, 237, 238, 347-350). La valoración del grado neurológico inicial en nuestro modelo la recoge el coma de debut, que mejora claramente el poder predictivo de supervivencia de las escalas neurológicas al ingreso. En contraposición, el grupo de Muñoz-Sánchez (31), demostró que el grado clínico evaluado por la escala H-H y GCS, se asociaron con mal pronóstico a los 12 meses, tanto en términos de mortalidad como morbilidad. Risselada y cols. (348) establecieron que el mayor predictor de mortalidad a los 60 días fue la escala de WFNS, seguido de la edad, tamaño de la luz del aneurisma y el grado de la escala de Fisher. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se tuvo en cuenta la situación neurológica en el momento en que se produjo el ictus. Suwatcharangkoon y cols. (318) y Claassen y cols. (351) en pacientes con HSA-A, encontraron que la pérdida de consciencia en el momento del ictus fue un indicador de lesión cerebral precoz y se asoció con mal pronóstico funcional. La pérdida de consciencia se ha asociado con la gravedad del sangrado valorado por mayor cantidad de sangre en la TAC inicial (318). Así, otros estudios han incluido el grosor del coágulo o la hemorragia intraventricular al ingreso o el vasoespasma diagnosticado por imagen (229, 348, 349), pero sin establecer una clara relación causal, parece lógico pensar que la escala Fisher al ingreso podría ser un mejor predictor de supervivencia al establecer una valoración de la gravedad en función de la cantidad de sangre en la TAC, tal y como se ha constatado en nuestro modelo. Por último, encontramos que el poder predictivo de nuestro modelo mejoraba al incluir escalas de gravedad al ingreso en UCI (APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0). Una relación causal entre APACHE II y el pronóstico a largo plazo podría parecer lógica al demostrarse en otras poblaciones, y justificaría su inclusión en nuestro modelo a pesar de resultados inconsistentes en estudios de pacientes con HSA (303, 339). La relación de la disfunción de órganos al ingreso con la supervivencia a largo plazo no ha sido previamente estudiada, por lo que la inclusión del SOFA total día 0 resulta novedosa en modelos predictivos de supervivencia en pacientes con HSA. Sin embargo, parece lógico pensar que la afectación a nivel sistémico de otros órganos como el respiratorio o el hemodinámico



podría repercutir tanto en la situación neurológica de los pacientes, como en el desarrollo de complicaciones posteriores con repercusión en la mortalidad. La inclusión de esta variable aporta sencillez al modelo permitiendo estratificar su gravedad y predecir con exactitud su curso clínico.

Una de las variables que se han asociado en la mayoría de los estudios previos con el pronóstico más a corto que a largo plazo es el resangrado (237, 238). La mortalidad de los pacientes que resangran suele ser próxima al evento, con un bajo porcentaje de resangrado tras el alta hospitalaria si el tratamiento es adecuado y se realiza seguimiento posterior (137, 138, 143). En nuestro modelo predictivo no incluimos esta variable, a pesar de que en el univariante para supervivencia resultó significativa, debido a un porcentaje de resangrado bajo en nuestra serie (7,4%) y que se produjo en un momento más tardío en la evolución (mediana 3,5 días), lo que no es útil a la hora de incluirlo en un modelo que tiene en cuenta variables precoces.

En la literatura se han desarrollado varias escalas que tratan de predecir la supervivencia en diferentes momentos en el tiempo. Claassen y cols.(127) cuenta con variables fisiológicas recogidas en las primeras 24 horas y proporciona una estimación individual de la probabilidad de muerte a los 3 meses. Aunque esta escala proporciona información útil, en su valoración no se han tenido en cuenta predictores relevantes de mortalidad descritos en los estudios como resangrado, H-H o edad, por lo que su uso no se ha generalizado. Turck y cols. (236) desarrolló 6 parámetros clínicos y bioquímicos (WFNS, H-FABP, S100B, NDKA, UFD-1 y cT1) para predecir pronóstico clínico desfavorable a los 6 meses tras HSA-A. Posteriormente, en pacientes con HSA-A la escala ABC (345) se desarrolló para predecir mortalidad. Sin embargo, no se ha generalizado su uso al presentar un importante sesgo de selección, al incluir sólo a pacientes que se realiza tratamiento endovascular y que sobreviven lo suficiente para realizarlo. Recientemente, Witsch y cols. (238) con la información disponible en las primeras 48 horas tras el ingreso por HSA desarrollaron un modelo pronóstico de supervivencia y funcionalidad al año, basado en 4 parámetros: edad, H-H, APACHE II al ingreso sin el componente del GCS y resangrado



en las primeras 48 horas. La escala con 9 puntos establece 3 grados, bajo grado de 1-3 puntos (3, 6 y 12% probabilidad de fallecer), moderado de 4-6 puntos y alto grado de 7-9 (92, 98 y 100 probabilidad de fallecer). Integra variables específicas de HSA y una escala pronóstica al ingreso en UCI, como el APACHE. Esta escala presenta un índice C de 0,87 comparable al de nuestro, pero el modelo que hemos desarrollado tiene varias ventajas adicionales. Los parámetros necesarios para construirlo son fácilmente evaluables en las primeras 24 horas tras su llegada al hospital, y añade la graduación mediante imagen al ingreso que demostró ser un claro determinante pronóstico en estudios de supervivencia. Además, incorpora de forma novedosa la disfunción de órganos en el día 0, no incluido hasta ahora en ningún modelo pronóstico, y que ha demostrado influir en la supervivencia a largo plazo de los pacientes con HSA. La escala FRESH presenta como limitación significativa el amplio período de reclutamiento (1996-2014), lo que resulta en variaciones relevantes en el protocolo de tratamiento a lo largo de los años. Por último, una diferencia fundamental de los pacientes incluidos en nuestra serie con respecto al modelo FRESH, es que de acuerdo con las últimas guías vigentes el manejo predominante de la lesión aneurismática fue la embolización con coil (1, 7), lo que contribuye a su generalización en el momento actual. En contraposición, el estudio de Witsch y cols. (238) incluye una predicción no sólo funcional sino también cognitiva, lo que complementaría la predicción de la situación clínica a largo plazo en estos pacientes, aunque su evaluación es compleja y subjetiva.

El modelo predictivo de supervivencia construido en este trabajo está basado en un número limitado de factores obtenidos de forma precoz, fácilmente evaluables, con buen poder discriminativo y que permite pronosticar la supervivencia en un plazo de 5 años de forma razonable. El cálculo se lleva a cabo con una valoración íntegra del paciente, al tener en cuenta la gravedad neurológica inicial (coma de debut), evaluación por imagen (escala Fisher), variables fisiológicas al ingreso (APACHE II en las primeras 24 horas), y una variable original como la disfunción de órganos al ingreso (SOFA total día 0), la cual está adquiriendo protagonismo en los estudios realizados en patologías diversas. Aunque ninguna fórmula puede

predecir la supervivencia de forma certera, los modelos de supervivencia ayudan a los clínicos a decidir qué pacientes requieren una monitorización más estrecha o un manejo más agresivo, pero siempre con un margen de decisión que permita progresar en el cuidado de aquellos pacientes que se encuentran en zonas límite.

## 6.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Para la adecuada valoración de la información aportada en este trabajo, es necesario reseñar las limitaciones que le afectan.

La primera, y probablemente la más relevante, es debida al hecho de que los datos son obtenidos en un solo hospital y de forma retrospectiva. Asimismo, al ser un registro unicéntrico, los resultados obtenidos pueden no ser extrapolables a otras poblaciones. En cambio, dichos hallazgos son concordantes con otros estudios realizados en otros países. Del mismo modo, es un trabajo en un número relevante de pacientes, permitiendo un amplio tamaño muestral en cada uno de los subgrupos de HSA suficiente para sacar conclusiones. Además, con la intención de evitar posibles sesgos se realiza un estudio multivariante.

Los pacientes incluidos se agruparon según los mismos criterios diagnósticos y recibieron tratamientos similares, incrementando así la validez interna del estudio. Por lo tanto, este estudio tiene así el valor de ser un reflejo de la práctica real, sin sesgos de manejo atribuibles a la metodología del estudio. No obstante, con la intención de minimizar posibles sesgos de selección, al realizar el estudio en un centro hospitalario de referencia para HSA que recibía los pacientes más graves, se ha incluido la totalidad de pacientes diagnosticados durante el período estudiado. Este hecho, sumado a que en los años iniciales la mayoría de los pacientes se derivaban al área sanitaria de A Coruña, siendo el centro que agrupaba el principal volumen de pacientes, permite una visión de la evolución de la HSA en Galicia.

Segundo, mientras que la naturaleza retrospectiva del trabajo lo hace vulnerable a potenciales sesgos de información, estos se minimizan al realizar un único investigador la recogida de datos. Por lo tanto, este hecho contribuye a unificar criterios diagnósticos y de valoración en las pruebas, lo que incrementa la fiabilidad en la información recogida. Del mismo modo, el hecho de que apenas existan datos perdidos indica una recogida exhaustiva de la información requerida. En cuanto a potenciales sesgos de confusión, se han intentado controlar incorporando gran cantidad de

información clínica al ingreso y durante el seguimiento de los pacientes, por la que poder ajustar en los análisis multivariantes.

Tercero, el riesgo de sesgo temporal secundario a la duración del período de estudio que va más allá del proceso diagnóstico, ya que en los 11 años que abarca el análisis se han producido cambios significativos en la resolución de las técnicas diagnósticas y tratamiento de los pacientes con HSA. Dicha limitación no parece tener un impacto relevante, ya que no se han encontrado diferencias significativas en el perfil clínico de los pacientes durante el período de estudio.

Por último, el hecho de que la población sólo representa la experiencia clínica de nuestro hospital, hace imprescindible la validación externa de los modelos pronósticos propuestos en una cohorte independiente. A pesar de esta limitación, las escalas desarrolladas son herramientas útiles que representan la experiencia de nuestro hospital, ya que muestran una razonable calibración y precisión en la población de estudio. Por otra parte, son escalas aplicables sin la necesidad de un diagnóstico etiológico previo, incluyen una evaluación radiológica inicial, y tienen en cuenta variables novedosas en modelos predictivos como la disfunción de órganos.





## **7.CONCLUSIONES**

---





1. El **perfil clínico** de los pacientes con HSA ingresados durante un período de 11 años (596 pacientes) se ha mantenido estable, siendo una población joven (edad media en torno a los 57 años), con mayor frecuencia de mujeres y escasa comorbilidad. El ingreso suele ocurrir en las primeras 6 horas tras el sangrado, siendo el síntoma más habitual la cefalea súbita e intensa. Al ingreso, la mayoría de pacientes presentan buen nivel de consciencia (GCS: 14-15), con escasa sintomatología neurológica (H-H y WFNS: 1-2) y elevado riesgo de complicaciones según la escala de Fisher. La gravedad global según APACHE II en las primeras 24 horas es leve y la mayoría presenta alguna disfunción orgánica, siendo las más frecuentes la neurológica y respiratoria.
2. Las pruebas de imagen permiten clasificar a los pacientes, según el **patrón de sangrado**, en 3 subtipos (HSA-A, HSA-I y HSA-PM) con características clínicas y pronóstico diferenciado. La HSA-A es el subtipo más frecuente, con un incremento en la incidencia a lo largo de los años en probable relación con mejoras en las técnicas de imagen, caracterizándose por una presentación clínica más grave, lo que deriva en mayor frecuencia de complicaciones. El subtipo menos frecuente son los pacientes con HSA-PM, aunque destacan por presentar un pronóstico claramente benigno, sin discapacidad ni mortalidad a corto plazo.
3. Durante su ingreso en UCI los pacientes con HSA presentan de forma frecuente tanto **complicaciones** neurológicas como sistémicas. El riesgo de vasoespasmo es mayor en los que presentan convulsiones en el debut clínico y la presencia de lesión aneurismática. Las únicas variables que tienen efecto independiente para predecir hidrocefalia son las escalas H-H y Fisher. Los factores de riesgo para resangrado son HSA previa y mayor puntuación en la escala H-H. A su vez, el riesgo de coma aumenta con las escalas H-H, Fisher y SOFA total día 0. La disfunción de órganos durante el ingreso se asocia con una mayor edad, mayor precocidad en llegar al hospital, con la escala H-H mientras que el subtipo HSA-A multiplica su riesgo por 3.

4. La **estancia** en UCI es en torno a 7 días y 20 días en el hospital. Algo más de una cuarta parte de los pacientes mueren durante el ingreso hospitalario, siendo la muerte encefálica la principal causa de fallecimiento. La **mortalidad intrahospitalaria** se asocia al hecho de presentar coma de debut, una puntuación 3-4 en la escala de Fisher, mayor APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0, y a la presencia de complicaciones como resangrado o desarrollo de coma. Entre la disfunción de órganos al ingreso, la respiratoria es la que presenta mayor impacto. Asimismo, un empeoramiento del SOFA en los 4 primeros días de ingreso se asocia a mayor probabilidad de fallecer.
5. La valoración de la **disfunción de órganos** mediante el  $\Delta$ SOFA día 4-0 sugiere que la actuación sobre la misma puede reducir el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con HSA.
6. En cuanto a la **supervivencia a largo plazo**, desde el ingreso en el hospital aproximadamente dos tercios de los pacientes están vivos al mes, y más de la mitad a los 10 años. La principal causa de muerte en el primer año son causas relacionadas con la HSA, con un cambio a partir de ese momento a causas no relacionadas. La mortalidad en el seguimiento se relaciona con una mayor edad, un mayor riesgo de complicaciones al ingreso según la escala de Fisher, una mayor gravedad según APACHE II en las primeras 24 horas y SOFA total día 0, y la presencia de resangrado durante el ingreso en UCI.
7. Las escalas HAIR y FRESH tienen una **capacidad predictiva** que puede considerarse buena para identificar aquellos pacientes que fallecen durante el ingreso hospitalario, pero no mejoran la capacidad de las escalas neurológicas, salvo la de la escala de Fisher. Tanto las escalas neurológicas, como la escalas HAIR y FRESH presentan una capacidad moderada para la predicción de supervivencia a largo plazo.
8. Se han desarrollado dos **modelos predictivos**, uno de mortalidad intrahospitalaria y otro de supervivencia a largo plazo en pacientes con HSA, con adecuadas propiedades de discriminación y calibración.

Dichos modelos incluyen parámetros al ingreso (edad, coma de debut, APACHE II en las primeras 24 horas, escala de Fisher y SOFA total día 0), no requieren de un diagnóstico etiológico previo y contemplan el impacto de la disfunción inicial de órganos en el pronóstico de estos pacientes.



## **8. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. Connolly ES, 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.
2. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
3. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al. Clinical practice guidelines for subarachnoid haemorrhage. Diagnosis and treatment. *Neurologia*. 2016; 31: 649-650.
4. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, Zhang H, Chin SL, Rao-Melacini P, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet*. 2010;376(9735):112-23.
5. le Roux AA, Wallace MC. Outcome and cost of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):235-46.
6. Alleyne CH. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: have outcomes really improved? *Neurology*. 2010;74(19):1486-7.
7. Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. 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.
8. Edlow JA, Figaji A, Samuels O. Emergency Neurological Life Support: Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2015;23 Suppl 2:S103-9.
9. Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Arikan F, Sarabia R, Horcajadas A, et al. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: group of study of Cerebrovascular Pathology of the Spanish Society of Neurosurgery management guideline.]. *Neurocirugia (Astur)*. 2011;22(2):93-115.
10. Rinkel GJ, van Gijn J, Wijdicks EF. Subarachnoid hemorrhage without detectable aneurysm. A review of the causes. *Stroke*. 1993;24(9):1403-9.
11. Elhadi AM, Zabramski JM, Almefty KK, Mendes GA, Nakaji P, McDougall CG, et al. Spontaneous subarachnoid hemorrhage of unknown origin: hospital course and long-term clinical and angiographic follow-up. *J Neurosurg*. 2015;122(3):663-70.
12. Rinkel GJ, Wijdicks EF, Vermeulen M, Ramos LM, Tanghe HL, Hasan D, et al. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(5):829-34.
13. Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the literature. *Neurosurgery*. 1996;39(3):433-40.
14. van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(Pt 2):249-78.
15. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989;20(6):718-24.

16. 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.
17. Konczalla J, Schmitz J, Kashefiolasl S, Senft C, Seifert V, Platz J. Non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 173 patients: a prospective study of long-term outcome. *Eur J Neurol*. 2015.
18. Konczalla J, Schmitz J, Kashefiolasl S, Senft C, Platz J, Seifert V. Non-aneurysmal non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: effect of rehabilitation at short-term and in a prospective study of long-term follow-up. *Top Stroke Rehabil*. 2016:1-8.
19. Konczalla J, Kashefiolasl S, Brawanski N, Senft C, Seifert V, Platz J. Increasing numbers of nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage in the last 15 years: antithrombotic medication as reason and prognostic factor? *J Neurosurg*. 2016;124(6):1731-7.
20. 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.
21. Wermer MJ, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJ. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke*. 2007;38(4):1404-10.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Rinkel GJ, Wijdicks EF, Hasan D, Kienstra GE, Franke CL, Hageman LM, et al. Outcome in patients with subarachnoid haemorrhage and negative angiography according to pattern of haemorrhage on computed tomography. *Lancet*. 1991;338(8773):964-8.
26. Omama S, Yoshida Y, Ogawa A, Onoda T, Okayama A. Differences in circadian variation of cerebral infarction, intracerebral haemorrhage and subarachnoid haemorrhage by situation at onset. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(12):1345-9.
27. Vermeer SE, Rinkel GJ, Algra A. Circadian fluctuations in onset of subarachnoid hemorrhage. New data on aneurysmal and perimesencephalic hemorrhage and a systematic review. *Stroke*. 1997;28(4):805-8.
28. Hughes MA, Grover PJ, Butler CR, Elwell VA, Mendoza ND. A 5-year retrospective study assessing the association between seasonal and meteorological change and incidence of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg*. 2010;24(4):396-400.
29. Sevillano MD, Nombela L, Duarte J. [Epidemiological, clinical and prognostic aspects of subarachnoid hemorrhage in Segovia]. *Rev Neurol*. 1999;29(10):957-61.

30. Muñoz-Sánchez MA, García-Alfaro C, Muñoz-López A, Guerrero-López F, Jiménez-Moragas JM, Murillo-Cabezas F, et al. [The EHSA project: the study of spontaneous subarachnoid haemorrhages in Andalusia. Incidence and results]. *Rev Neurol*. 2003;36(4):301-6.
31. Muñoz-Sánchez MA, Cayuela-Domínguez A, Murillo-Cabezas F, Navarrete-Navarro P, Muñoz-López A, Guerrero-López F, et al. [Improving the outcomes in spontaneous subarachnoid haemorrhage: the EHSA project]. *Rev Neurol*. 2009;49(8):399-404.
32. Lagares A, de Toledo P, Fernández-Alén JA, Ibáñez J, Arikán F, Sarabia R, et al. [Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage multicenter database from the Group for the Study of Vascular Pathology of the Spanish Society for Neurosurgery: presentation, inclusion criteria and development of an internet-based registry]. *Neurocirugía (Astur)*. 2008;19(5):405-15.
33. 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.
34. Samuels O, Webb A, Culler S, Martin K, Barrow D. Impact of a dedicated neurocritical care team in treating patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;14(3):334-40.
35. Qureshi AI, Vazquez G, Tariq N, Suri MF, Lakshminarayan K, Lanzino G. Impact of International Subarachnoid Aneurysm Trial results on treatment of ruptured intracranial aneurysms in the United States. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3):834-41.
36. 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.
37. Ois A, Vivas E, Figueras-Aguirre G, Guimaraens L, Cuadrado-Godia E, Avellaneda C, et al. Misdiagnosis Worsens Prognosis in Subarachnoid Hemorrhage With Good Hunt and Hess Score. *Stroke*. 2019:STROKEAHA119025520.
38. Kapadia A, Schweizer TA, Spears J, Cusimano M, Macdonald RL. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: diagnosis, pathophysiology, clinical characteristics, and long-term outcome. *World Neurosurg*. 2014;82(6):1131-43.
39. 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.
40. Mensing LA, Rinkel GJ, Vlak MH, van der Schaaf IC, Ruigrok YM. Difference in Aneurysm Characteristics between Patients with Familial and Sporadic Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage. *PLoS One*. 2016;11(4):e0154281.
41. Brisman JL, Song JK, Newell DW. Cerebral aneurysms. *N Engl J Med*. 2006;355(9):928-39.
42. Baño-Ruiz E, Abarca-Olivas J, Duart-Clemente JM, Ballenilla-Marco F, García P, Botella-Asunción C. [Influence of the atmospheric pressure and other variable weather on the incidence of the subarachnoid hemorrhage]. *Neurocirugía (Astur)*. 2010;21(1):14-21.



43. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piegras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet*. 2003;362(9378):103-10.
44. Canhão P, Falcão F, Pinho e Melo T, Ferro H, Ferro J. Vascular risk factors for perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol*. 1999;246(6):492-6.
45. Mensing LA, Ruigrok YM, Greebe P, Vlak MH, Algra A, Rinkel GJ. Risk factors in patients with perimesencephalic hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2014;21(6):816-9.
46. Committee for Guidelines for Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage JpSoSfCS. Evidence-based guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. English Edition. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(6):355-429.
47. Loewenstein JE, Gayle SC, Duffis EJ, Prestigiacomo CJ, Gandhi CD. The natural history and treatment options for unruptured intracranial aneurysms. *Int J Vasc Med*. 2012;2012:898052.
48. Huhtakangas J, Lehto H, Seppä K, Kivisaari R, Niemelä M, Hernesniemi J, et al. Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke*. 2015;46(7):1813-8.
49. Prunell GF, Mathiesen T, Svendgaard NA. Experimental subarachnoid hemorrhage: cerebral blood flow and brain metabolism during the acute phase in three different models in the rat. *Neurosurgery*. 2004;54(2):426-36; discussion 36-7.
50. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Slotty PJ, Schneider T, Restin T, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2018;41(4):917-30.
51. Sehba FA, Friedrich V. Early micro vascular changes after subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):49-55.
52. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks 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.
53. Bendel P, Koivisto T, Aikiä M, Niskanen E, Könönen M, Hänninen T, et al. Atrophic enlargement of CSF volume after subarachnoid hemorrhage: correlation with neuropsychological outcome. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(2):370-6.
54. Naggara O, Nataf F. [Subarachnoid hemorrhage in young patients]. *Rev Prat*. 2013;63(7):951-9.
55. Potter CA, Fink KR, Ginn AL, Haynor DR. Perimesencephalic Hemorrhage: Yield of Single versus Multiple DSA Examinations-A Single-Center Study and Meta-Analysis. *Radiology*. 2016:152402.
56. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013;310(12):1248-55.

57. Suarez JI. Diagnosis and Management of Subarachnoid Hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(5 Neurocritical Care):1263-87.
58. Edlow JA, Caplan LR. Avoiding pitfalls in the diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 2000;342(1):29-36.
59. Edlow JA. Diagnosing headache in the emergency department: what is more important? Being right, or not being wrong? *Eur J Neurol*. 2008;15(12):1257-8.
60. Vermeulen MJ, Schull MJ. Missed diagnosis of subarachnoid hemorrhage in the emergency department. *Stroke*. 2007;38(4):1216-21.
61. Gómez PA, Lobato RD, Rivas JJ, Cabrera A, Sarabia R, Castro S, et al. Subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;101(1-2):35-41.
62. Juul R, Fredriksen TA, Ringkjøb R. Prognosis in subarachnoid hemorrhage of unknown etiology. *J Neurosurg*. 1986;64(3):359-62.
63. Beck J, Raabe A, Szelenyi A, Berkefeld J, Gerlach R, Setzer M, et al. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006;37(11):2733-7.
64. Gilmore E, Choi HA, Hirsch LJ, Claassen J. Seizures and CNS hemorrhage: spontaneous intracerebral and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurologist*. 2010;16(3):165-75.
65. Goldberg J, Schoeni D, Mordasini P, Z'Graggen W, Gralla J, Raabe A, et al. Survival and Outcome After Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Elderly Patients. *Stroke*. 2018;49(12):2883-9.
66. Schuss P, Hadjiathanasiou A, Borger V, Wispel C, Vatter H, Güresir E. Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Factors Influencing Functional Outcome--A Single-Center Series. *World Neurosurg*. 2016;85:125-9.
67. Hassan A, Lanzino G, Wijdicks EF, Rabinstein AA, Flemming KD. Terson's syndrome. *Neurocrit Care*. 2011;15(3):554-8.
68. Rinkel GJ, Wijdicks EF, Vermeulen M, Hasan D, Brouwers PJ, van Gijn J. The clinical course of perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1991;29(5):463-8.
69. Gauvrit JY, Leclerc X, Ferré JC, Taschner CA, Carsin-Nicol B, Auffray-Calvier E, et al. [Imaging of subarachnoid hemorrhage]. *J Neuroradiol*. 2009;36(2):65-73.
70. Byyny RL, Mower WR, Shum N, Gabayan GZ, Fang S, Baraff LJ. Sensitivity of noncontrast cranial computed tomography for the emergency department diagnosis of subarachnoid hemorrhage. *Ann Emerg Med*. 2008;51(6):697-703.
71. Mark DG, Hung YY, Offerman SR, Rauchwerger AS, Reed ME, Chettipally U, et al. Nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the setting of negative cranial computed tomography results: external validation of a clinical and imaging prediction rule. *Ann Emerg Med*. 2013;62(1):1-10.e1.

72. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016;47(3):750-5.
73. Edlow JA, Fisher J. Diagnosis of subarachnoid hemorrhage: time to change the guidelines? *Stroke*. 2012;43(8):2031-2.
74. 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.
75. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G, et al. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
76. Hodel J, Aboukais R, Dutouquet B, Kalsoum E, Benadjaoud MA, Chechin D, et al. Double inversion recovery MR sequence for the detection of subacute subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(2):251-8.
77. Edjlali M, Gentric JC, Régent-Rodriguez C, Trystram D, Hassen WB, Lion S, et al. Does aneurysmal wall enhancement on vessel wall MRI help to distinguish stable from unstable intracranial aneurysms? *Stroke*. 2014;45(12):3704-6.
78. Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017;389(10069):655-66.
79. Inagawa T. Ultra-early rebleeding within six hours after aneurysmal rupture. *Surg Neurol*. 1994;42(2):130-4.
80. Pozzi-Mucelli F, Bruni S, Doddi M, Calgaro A, Braini M, Cova M. Detection of intracranial aneurysms with 64 channel multidetector row computed tomography: comparison with digital subtraction angiography. *Eur J Radiol*. 2007;64(1):15-26.
81. Coutinho JM, Sacho RH, Schaafsma JD, Agid R, Krings T, Radovanovic I, et al. High-Resolution Vessel Wall Magnetic Resonance Imaging in Angiogram-Negative Non-Perimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. *Clin Neuroradiol*. 2017; 27: 175-183.
82. Donmez H, Serifov E, Kahriman G, Mavili E, Durak AC, Menkü A. Comparison of 16-row multislice CT angiography with conventional angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms. *Eur J Radiol*. 2011;80(2):455-61.
83. McKinney AM, Palmer CS, Truwit CL, Karagulle A, Teksam M. Detection of aneurysms by 64-section multidetector CT angiography in patients acutely suspected of having an intracranial aneurysm and comparison with digital subtraction and 3D rotational angiography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(3):594-602.
84. Wang H, Li W, He H, Luo L, Chen C, Guo Y. 320-detector row CT angiography for detection and evaluation of intracranial aneurysms: comparison with conventional digital subtraction angiography. *Clin Radiol*. 2013;68(1):e15-20.
85. Agid R, Andersson T, Almqvist H, Willinsky RA, Lee SK, terBrugge KG, et al. Negative CT angiography findings in patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage: When is digital subtraction angiography still needed? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(4):696-705.

86. Carstairs SD, Tanen DA, Duncan TD, Nordling OB, Wanebo JE, Paluska TR, et al. Computed tomographic angiography for the evaluation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acad Emerg Med*. 2006;13(5):486-92.
87. McCormack RF, Hutson A. Can computed tomography angiography of the brain replace lumbar puncture in the evaluation of acute-onset headache after a negative noncontrast cranial computed tomography scan? *Acad Emerg Med*. 2010;17(4):444-51.
88. Heiserman JE. MR angiography for the diagnosis of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. Is it accurate? Is it safe? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2000;21(9):1571-2.
89. Mills JN, Mehta V, Russin J, Amar AP, Rajamohan A, Mack WJ. Advanced imaging modalities in the detection of cerebral vasospasm. *Neurol Res Int*. 2013;2013:415960.
90. Lysakowski C, Walder B, Costanza MC, Tramèr MR. Transcranial Doppler versus angiography in patients with vasospasm due to a ruptured cerebral aneurysm: A systematic review. *Stroke*. 2001;32(10):2292-8.
91. Vora YY, Suarez-Almazor M, Steinke DE, Martin ML, Findlay JM. Role of transcranial Doppler monitoring in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;44(6):1237-47.
92. Rigamonti A, Ackery A, Baker AJ. Transcranial Doppler monitoring in subarachnoid hemorrhage: a critical tool in critical care. *Can J Anaesth*. 2008;55(2):112-23.
93. Marshall SA, Nyquist P, Ziai WC. The role of transcranial Doppler ultrasonography in the diagnosis and management of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):291-303.
94. Miller CM, Palestrant D, Schievink WI, Alexander MJ. Prolonged Transcranial Doppler Monitoring After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Fails to Adequately Predict Ischemic Risk. *Neurocrit Care*. 2011; 15: 387-392.
95. Cremers CH, Vos PC, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Vergouwen MD, Rinkel GJ, et al. CT perfusion during delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: distinction between reversible ischemia and ischemia progressing to infarction. *Neuroradiology*. 2015; 57: 897-902.
96. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):110-8.
97. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14-20.
98. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg*. 1988;68(6):985-6.
99. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
100. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2004;54(3):566-75.

101. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJ, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JD, Eshghi O, et al. Prediction of outcome after subarachnoid hemorrhage: timing of clinical assessment. *J Neurosurg.* 2016;1-8.
102. Fisher CM, Roberson GH, Ojemann RG. Cerebral vasospasm with ruptured saccular aneurysm--the clinical manifestations. *Neurosurgery.* 1977;1(3):245-8.
103. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery.* 2006;59(1):21-7.
104. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet.* 1974;2(7872):81-4.
105. Grote S, Böcker W, Mutschler W, Bouillon B, Lefering R. Diagnostic value of the Glasgow Coma Scale for traumatic brain injury in 18,002 patients with severe multiple injuries. *J Neurotrauma.* 2011;28(4):527-34.
106. Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med.* 1981;9(8):591-7.
107. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
108. Probst L, Schalk E, Liebrechts T, Zeremski V, Tzalavras A, von Bergwelt-Baildon M, et al. Prognostic accuracy of SOFA, qSOFA and SIRS criteria in hematological cancer patients: a retrospective multicenter study. *J Intensive Care.* 2019;7:41.
109. Zygun D, Berthiaume L, Laupland K, Kortbeek J, Doig C. SOFA is superior to MOD score for the determination of non-neurologic organ dysfunction in patients with severe traumatic brain injury: a cohort study. *Crit Care.* 2006;10(4):R115.
110. Pandey AS, Gemmete JJ, Wilson TJ, Chaudhary N, Thompson BG, Morgenstern LB, et al. High Subarachnoid Hemorrhage Patient Volume Associated With Lower Mortality and Better Outcomes. *Neurosurgery.* 2015; 77: 462-470.
111. Khan AU, Dulhanty L, Vail A, Tyrrell P, Galea J, Patel HC. Impact of specialist neurovascular care in subarachnoid haemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;133:55-60.
112. Berman MF, Solomon RA, Mayer SA, Johnston SC, Yung PP. Impact of hospital-related factors on outcome after treatment of cerebral aneurysms. *Stroke.* 2003;34(9):2200-7.
113. Wesali S, Persson HC, Cederin B, Sunnerhagen KS. Improved survival after non-traumatic subarachnoid haemorrhage with structured care pathways and modern intensive care. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;138:52-8.
114. Rinkel GJ, Velthuis BK. Long term follow up after perimesencephalic subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(3):419-20.

115. Lago A, López-Cuevas R, Tembl JI, Fortea G, Górriz D, Aparici F, et al. Short- and long-term outcomes in non-aneurysmal non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2016;38(8):692-7.
116. Ildan F, Tuna M, Erman T, Göçer AI, Cetinalp E. Prognosis and prognostic factors in nonaneurysmal perimesencephalic hemorrhage: a follow-up study in 29 patients. *Surg Neurol.* 2002;57(3):160-5.
117. Canneti B, Mosqueira AJ, Nombela F, Gilo F, Vivancos J. Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage with Negative Angiography Managed in a Stroke Unit: Clinical and Prognostic Characteristics. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(11):2484-90.
118. McKinney JS, Cheng JQ, Rybinnik I, Kostis JB, Group MIDASMS. Comprehensive stroke centers may be associated with improved survival in hemorrhagic stroke. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(5).
119. Lagares A, Jiménez-Roldán L, Gomez PA, Munarriz PM, Castaño-León AM, Cepeda S, et al. Prognostic Value of the Amount of Bleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Quantitative Volumetric Study. *Neurosurgery.* 2015;77(6):898-907.
120. Hoff RG, Rinkel GJ, Verweij BH, Algra A, Kalkman CJ. Pulmonary edema and blood volume after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(2):R43.
121. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Preventing vasospasm improves outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: rationale and design of CONSCIOUS-2 and CONSCIOUS-3 trials. *Neurocrit Care.* 2010;13(3):416-24.
122. 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.
123. Butcher KS, Jeerakathil T, Hill M, Demchuk AM, Dowlatshahi D, Coutts SB, et al. The Intracerebral Hemorrhage Acutely Decreasing Arterial Pressure Trial. *Stroke.* 2013;44(3):620-6.
124. Anderson C, Heeley E, Heritier S, Arima H, Woodward M, Lindley R, et al. Statistical analysis plan for the second INTensive blood pressure Reduction in Acute Cerebral hemorrhage Trial (INTERACT2): a large-scale investigation to solve longstanding controversy over the most appropriate management of elevated blood pressure in the hyperacute phase of intracerebral hemorrhage. *Int J Stroke.* 2013;8(5):327-8.
125. Qureshi AI, Palesch YY, Barsan WG, Hanley DF, Hsu CY, Martin RL, et al. Intensive Blood-Pressure Lowering in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage. *N Engl J Med.* 2016;375(11):1033-43.
126. Woloszyn AV, McAllen KJ, Figueroa BE, DeShane RS, Barletta JF. Retrospective evaluation of nicardipine versus labetalol for blood pressure control in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2012;16(3):376-80.
127. 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.



128. Solenski NJ, Haley EC, 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.
129. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2018;49(3):e46-e110.
130. Shakur H, Roberts I, Bautista R, Caballero J, Coats T, Dewan Y, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9734):23-32.
131. Pasternak JJ, McGregor DG, Schroeder DR, Lanier WL, Shi Q, Hindman BJ, et al. Hyperglycemia in patients undergoing cerebral aneurysm surgery: its association with long-term gross neurologic and neuropsychological function. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(4):406-17.
132. Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EF. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol.* 2010;9(5):504-19.
133. 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.
134. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* 1991;75(1):8-14.
135. Guglielmi G, Viñuela 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.
136. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke.* 2011;42(7):1936-45.
137. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. 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.
138. 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.
139. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, 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.

140. Ohman J, Servo A, Heiskanen O. Risks factors for cerebral infarction in good-grade patients after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery: a prospective study. *J Neurosurg.* 1991;74(1):14-20.
141. Siddiq F, Chaudhry SA, Tummala RP, Suri MF, Qureshi AI. Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage patients in the United States. *Neurosurgery.* 2012;71(3):670-7; discussion 7-8.
142. Fogelholm R, Hernesniemi J, Vapalahti M. Impact of early surgery on outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A population-based study. *Stroke.* 1993;24(11):1649-54.
143. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. 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.
144. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet.* 2015;385(9969):691-7.
145. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg.* 2015:1-9.
146. Murayama Y, Takao H, Ishibashi T, Saguchi T, Ebara M, Yuki I, et al. Risk Analysis of Unruptured Intracranial Aneurysms: Prospective 10-Year Cohort Study. *Stroke.* 2016;47(2):365-71.
147. Goddard AJ, Raju PP, Gholkar A. Does the method of treatment of acutely ruptured intracranial aneurysms influence the incidence and duration of cerebral vasospasm and clinical outcome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(6):868-72.
148. Nishizawa S, Laher I. Signaling mechanisms in cerebral vasospasm. *Trends Cardiovasc Med.* 2005;15(1):24-34.
149. Østergaard L, Aamand R, Karabegovic S, Tietze A, Blicher JU, Mikkelsen IK, et al. The role of the microcirculation in delayed cerebral ischemia and chronic degenerative changes after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33(12):1825-37.
150. Friedrich B, Müller F, Feiler S, Schöller K, Plesnila N. Experimental subarachnoid hemorrhage causes early and long-lasting microarterial constriction and microthrombosis: an in-vivo microscopy study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(3):447-55.
151. Macdonald RL. Origins of the Concept of Vasospasm. *Stroke.* 2016;47(1):e11-5.
152. Etminan N, Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(6):1443-51.
153. Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke.* 2011;42(4):924-9.



154. Tam AK, Ilodigwe D, Mocco J, Mayer S, Kassell N, Ruefenacht D, et al. Impact of systemic inflammatory response syndrome on vasospasm, cerebral infarction, and outcome after subarachnoid hemorrhage: exploratory analysis of CONSCIOUS-1 database. *Neurocrit Care*. 2010;13(2):182-9.
155. 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.
156. Bijlenga P, Czosnyka M, Budohoski KP, Soehle M, Pickard JD, Kirkpatrick PJ, et al. "Optimal cerebral perfusion pressure" in poor grade patients after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13(1):17-23.
157. Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Kasprowicz M, Helmy A, Bulters D, et al. Impairment of cerebral autoregulation predicts delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study. *Stroke*. 2012;43(12):3230-7.
158. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*. 2012;109(3):315-29.
159. Vergouwen MD, Etminan N, Ilodigwe D, Macdonald RL. Lower incidence of cerebral infarction correlates with improved functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2011;31(7):1545-1553.
160. 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.
161. Togashi K, Joffe AM, Sekhar L, Kim L, Lam A, Yanez D, et al. Randomized pilot trial of intensive management of blood pressure or volume expansion in subarachnoid hemorrhage (IMPROVES). *Neurosurgery*. 2015;76(2):125-34.
162. Meyer R, Deem S, Yanez ND, Souter M, Lam A, Treggiari MM. Current practices of triple-H prophylaxis and therapy in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011;14(1):24-36.
163. Chittiboina P, Conrad S, McCarthy P, Nanda A, Guthikonda B. The evolving role of hemodilution in treatment of cerebral vasospasm: a historical perspective. *World Neurosurg*. 2011;75(5-6):660-4.
164. Sen J, Belli A, Albon H, Morgan L, Petzold A, Kitchen N. Triple-H therapy in the management of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2003;2(10):614-21.
165. Kiser TH. Cerebral Vasospasm in Critically III Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Does the Evidence Support the Ever-Growing List of Potential Pharmacotherapy Interventions? *Hosp Pharm*. 2014;49(10):923-41.
166. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand JA. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003;98(5):978-84.
167. Treggiari MM, Deem S. Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(2):83-6.

168. Gathier CS, Dankbaar JW, van der Jagt M, Verweij BH, Oldenbeuving AW, Rinkel GJ, et al. Effects of Induced Hypertension on Cerebral Perfusion in Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke*. 2015;46(11):3277-81.
169. 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.
170. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care*. 2016;20:21.
171. Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, Deliganis AV, Newell DW, Lewis DH, et al. Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery*. 1998;42(3):510-6.
172. Santillan A, Knopman J, Zink W, Patsalides A, Gobin YP. Transluminal balloon angioplasty for symptomatic distal vasospasm refractory to medical therapy in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011;69(1):95-101.
173. Athar MK, Levine JM. Treatment options for cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurotherapeutics*. 2012;9(1):37-43.
174. Liu JK, Couldwell WT. Intra-arterial papaverine infusions for the treatment of cerebral vasospasm induced by aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):124-32.
175. McAuliffe W, Townsend M, Eskridge JM, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Intracranial pressure changes induced during papaverine infusion for treatment of vasospasm. *J Neurosurg*. 1995;83(3):430-4.
176. Abruzzo T, Moran C, Blackham KA, Eskey CJ, Lev R, Meyers P, et al. Invasive interventional management of post-hemorrhagic cerebral vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg*. 2012;4(3):169-77.
177. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized trial of nicardipine in subarachnoid hemorrhage: angiographic and transcranial Doppler ultrasound results. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. 1993;78(4):548-53.
178. Leijenaar JF, Dorhout Mees SM, Algra A, van den Bergh WM, Rinkel GJ, Group M-IS. Effect of magnesium treatment and glucose levels on delayed cerebral ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage: a substudy of the Magnesium in Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage trial (MASH-II). *Int J Stroke*. 2015;10 Suppl A100:108-12.
179. Wong GK, Poon WS, Chan MT, Boet R, Gin T, Ng SC, et al. Intravenous magnesium sulphate for aneurysmal subarachnoid hemorrhage (IMASH): a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter phase III trial. *Stroke*. 2010;41(5):921-6.
180. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015-21.

181. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9836):44-9.
182. Sabri M, Macdonald RL. Statins: a potential therapeutic addition to treatment for aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *World Neurosurg*. 2010;73(6):646-53.
183. 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*. 2010;41(1):e47-52.
184. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD, Collaborators S. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):666-75.
185. Shen J, Huang KY, Zhu Y, Pan JW, Jiang H, Weng YX, et al. Effect of statin treatment on vasospasm-related morbidity and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg*. 2017;127(2):291-301.
186. Kassell NF, Haley EC, Apperson-Hansen C, Alves WM. Randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in Europe, Australia, and New Zealand. *J Neurosurg*. 1996;84(2):221-8.
187. Kavanagh RJ, Kam PC. Lazaroids: efficacy and mechanism of action of the 21-aminosteroids in neuroprotection. *Br J Anaesth*. 2001;86(1):110-9.
188. Behrouz R, Sadat-Hosseiny Z. Pharmacological agents in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: successes and failures. *Clin Neuropharmacol*. 2015;38(3):104-8.
189. Wurm G, Tomancok B, Nussbaumer K, Adelwöhrer C, Holl K. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;106(2):97-103.
190. Niu PP, Yang G, Xing YQ, Guo ZN, Yang Y. Effect of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2014;336(1-2):146-51.
191. Dietrich HH, Dacey RG. Molecular keys to the problems of cerebral vasospasm. *Neurosurgery*. 2000;46(3):517-30.
192. Schmidt EA, Silva S, Albucher JF, Luzi A, Loubinoux I, Januel AC, et al. Cerebral hemodynamic changes induced by a lumbar puncture in good-grade subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2012;2(1):52-62.
193. van Asch CJ, van der Schaaf IC, Rinkel GJ. Acute hydrocephalus and cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(1):67-70.
194. 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.

195. Canhão P, Ferro JM, Pinto AN, Melo TP, Campos JG. Perimesencephalic and nonperimesencephalic subarachnoid haemorrhages with negative angiograms. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;132(1-3):14-9.
196. Harrigan MR, Rajneesh KF, Ardelt AA, Fisher WS. Short-term antifibrinolytic therapy before early aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage: effects on rehemorrhage, cerebral ischemia, and hydrocephalus. *Neurosurgery*. 2010;67(4):935-9.
197. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 2002;97(4):771-8.
198. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;51(5):1136-43.
199. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
200. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg*. 2007;107(2):253-60.
201. Jeon IC, Chang CH, Choi BY, Kim MS, Kim SW, Kim SH. Cardiac troponin I elevation in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;46(2):99-102.
202. Mashaly HA, Provencio JJ. Inflammation as a link between brain injury and heart damage: the model of subarachnoid hemorrhage. *Cleve Clin J Med*. 2008;75 Suppl 2:S26-30.
203. Muroi C, Keller M, Pangalu A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Neurogenic pulmonary edema in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2008;20(3):188-92.
204. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich ND, Parra A, Commichau C, et al. Cardiac troponin elevation, cardiovascular morbidity, and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Circulation*. 2005;112(18):2851-6.
205. 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.
206. Ibrahim GM, Macdonald RL. Electrocardiographic changes predict angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012;43(8):2102-7.
207. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(3):617-23.
208. Wartenberg KE, Mayer SA. Medical complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):325-38.

209. Qureshi AI, Suri MF, Sung GY, Straw RN, Yahia AM, Saad M, et al. Prognostic significance of hypernatremia and hyponatremia among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002;50(4):749-55.
210. Fisher LA, Ko N, Miss J, Tung PP, Kopelnik A, Banki NM, et al. Hypernatremia predicts adverse cardiovascular and neurological outcomes after SAH. *Neurocrit Care*. 2006;5(3):180-5.
211. Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Rawluk D, Brennan P, et al. The incidence and pathophysiology of hyponatraemia after subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006;64(3):250-4.
212. 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.
213. Shah K, Turgeon RD, Gooderham PA, Ensom MHH. Prevention and Treatment of Hyponatremia in Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2018;109:222-9.
214. Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Pavlicova M, Huddleston D, Kreiter KT, et al. Fever after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Neurology*. 2007;68(13):1013-9.
215. 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.
216. Oder W, Kollegger H, Zeiler K, Dal-Bianco P, Wessely P, Deecke L. Subarachnoid hemorrhage of unknown etiology: early prognostic factors for long-term functional capacity. *J Neurosurg*. 1991;74(4):601-5.
217. 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.
218. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):349-56.
219. 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.
220. Al-Khindi T, Macdonald RL, Schweizer TA. Cognitive and functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(8):e519-36.
221. RANKIN J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957;2(5):200-15.
222. Jennett B. Predicting outcome after head injury. *J R Coll Physicians Lond*. 1975;9(3):231-7.
223. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.

224. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994;25(7):1342-7.
225. Hamdan A, Barnes J, Mitchell P. Subarachnoid hemorrhage and the female sex: analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes. *J Neurosurg*. 2014;121(6):1367-73.
226. Cossu G, Messerer M, Stocchetti N, Levivier M, Daniel RT, Oddo M. Intracranial pressure and outcome in critically ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2016; 82: 684-696.
227. Rivero Rodríguez D, Scherle Matamoros C, Fernández Cúe L, Miranda Hernández JL, Pernas Sánchez Y, Pérez Nellar J. Factors associated with poor outcome for aneurysmal subarachnoid haemorrhage in a series of 334 patients. *Neurologia*. 2017;32(1):15-21.
228. Nayak S, Kunz AB, Kieslinger K, Ladurner G, Killer M. Classification of Non-Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage: CT Correlation to the Clinical Outcome. *Neuroradiol J*. 2011;24(5):715-25.
229. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315-21.
230. Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015;122(2):414-8.
231. Hayward RD. Subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. A clinical and radiological study of 51 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977;40(9):926-31.
232. Jain VK, Hedge T, Easwaran RK, Das BS, Reddy GN. Benign subarachnoid haemorrhage (subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology). *Acta Neurochir (Wien)*. 1987;86(3-4):89-92.
233. Dalyai R, Chalouhi N, Theofanis T, Jabbour PM, Dumont AS, Gonzalez LF, et al. Subarachnoid hemorrhage with negative initial catheter angiography: a review of 254 cases evaluating patient clinical outcome and efficacy of short- and long-term repeat angiography. *Neurosurgery*. 2013;72(4):646-52.
234. Konczalla J, Kashefiolasi S, Brawanski N, Lescher S, Senft C, Platz J, et al. Cerebral vasospasm and delayed cerebral infarctions in 225 patients with non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the underestimated risk of Fisher 3 blood distribution. *J Neurointerv Surg*. 2016; 8: 1247-1252.
235. van Donkelaar CE, Bakker NA, Birks J, Veeger NJGM, Metzemaekers JDM, Molyneux AJ, et al. Prediction of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2019;50(4):837-44.
236. Turck N, Vutskits L, Sanchez-Pena P, Robin X, Hainard A, Gex-Fabry M, et al. A multiparameter panel method for outcome prediction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med*. 2010;36(1):107-15.



237. Lee VH, Ouyang B, John S, Connors JJ, Garg R, Bleck TP, et al. Risk stratification for the in-hospital mortality in subarachnoid hemorrhage: the HAIR score. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):14-9.
238. Witsch J, Frey HP, Patel S, Park S, Lahiri S, Schmidt JM, et al. Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: The FRESH score. *Ann Neurol*. 2016;80(1):46-58.
239. de Oliveira Manoel AL, Mansur A, Murphy A, Turkel-Parrella D, Macdonald M, Macdonald RL, et al. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage from a neuroimaging perspective. *Crit Care*. 2014;18(6):557.
240. Willinsky RA, Peltz J, da Costa L, Agid R, Farb RI, terBrugge KG. Clinical and angiographic follow-up of ruptured intracranial aneurysms treated with endovascular embolization. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30(5):1035-40.
241. Wilson DA, Nakaji P, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, Spetzler RF. Subarachnoid hemorrhage and outcome. Response. *J Neurosurg*. 2013;119(3):605.
242. 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.
243. Tjahjadi M, Heinen C, König R, Rickels E, Wirtz CR, Woischneck D, et al. Health-related quality of life after spontaneous subarachnoid hemorrhage measured in a recent patient population. *World Neurosurg*. 2013;79(2):296-307.
244. Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Simoneau G, Angle MR, Teitelbaum J. Mortality after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Causality and Validation of a Prediction Model. *World Neurosurg*. 2018;112:e799-e811.
245. Charlson M, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. *J Clin Epidemiol*. 1994;47(11):1245-51.
246. RJ FJaG. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. *J AM Stat Assoc*. 1999;94:496-509.
247. Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23(10):1631-60.
248. Witsch J, Lahiri S, Meyers E, Frey HP, Claassen J. Comments on the Risk Stratification for the In-Hospital Mortality in Subarachnoid Hemorrhage: The HAIR Score. *Neurocrit Care*. 2015;23(1):142-3.
249. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8(4):355-69.
250. Ohkuma H, Tabata H, Suzuki S, Islam MS. Risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Aomori, Japan. *Stroke*. 2003;34(1):96-100.
251. Isaksen J, Egge A, Waterloo K, Romner B, Ingebrigtsen T. Risk factors for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the Tromsø study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(2):185-7.

252. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1993;24(5):639-46.
253. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*. 2015;19:309.
254. 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.
255. Haug T, Sorteberg A, Finset A, Lindegaard KF, Lundar T, Sorteberg W. Cognitive functioning and health-related quality of life 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in preoperative comatose patients (Hunt and Hess Grade V patients). *Neurosurgery*. 2010;66(3):475-84.
256. 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*. 2015:1-8.
257. 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.
258. Sarabia R, Lagares A, Fernández-Alén JA, Arikian F, Vilalta J, Ibáñez J, et al. Idiopathic subarachnoid hemorrhage: a multicentre series of 220 patients. *Neurocirugia (Astur)*. 2010;21(6):441-51.
259. Zygun DA, Doig CJ, Gupta AK, Whiting G, Nicholas C, Shepherd E, et al. Non-neurological organ dysfunction in neurocritical care. *J Crit Care*. 2003;18(4):238-44.
260. Westerlaan HE, van Dijk MJ, Jansen-van der Weide MC, de Groot JC, Groen RJ, Mooij JJ, et al. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;258(1):134-45.
261. Ronne-Engström E, Enblad P, Gál G, Norbäck O, Ryttefors M, Cesarini KG, et al. Patients with spontaneous subarachnoid haemorrhage - presentation of a 10-year hospital series. *Br J Neurosurg*. 2009;23(5):499-506.
262. Flaherty ML, Haverbusch M, Kissela B, Kleindorfer D, Schneider A, Sekar P, et al. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14(6):267-71.
263. Arauz A, López M, Cantú C, Barinagarrementeria F. [Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. Study of long-term follow-up]. *Neurologia*. 2007;22(8):502-6.
264. Rahmanian A, Ghaffarpasand F, Derakhshan N. Surgical Outcome of Patients with Very Small Intracranial Aneurysms: A Single-Center Experience from Southern Iran. *World Neurosurg*. 2017;98:470-8.
265. Şahin S, Delen E, Korfali E. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: Etiologies, risk factors, and necessity of the second angiogram. *Asian J Neurosurg*. 2016;11(1):50-3.



266. Claassen J, Rahman SA, Huang Y, Frey HP, Schmidt JM, Albers D, et al. Causal Structure of Brain Physiology after Brain Injury from Subarachnoid Hemorrhage. *PLoS One*. 2016;11(4):e0149878.
267. Nornes H. The role of intracranial pressure in the arrest of hemorrhage in patients with ruptured intracranial aneurysm. *J Neurosurg*. 1973;39(2):226-34.
268. Hendrix P, Foreman PM, Senger S, Burkhardt BW, Harrigan MR, Fisher WS, et al. Loss of consciousness at onset of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in good-grade patients. *Neurosurg Rev*. 2020;43(4):1173-1178
269. Rahme R, Vyas NA. Recurrent perimesencephalic subarachnoid hemorrhage after 12 years: missed diagnosis, vulnerable anatomy, or random events? *World Neurosurg*. 2015; 84: 2076.e7-11.
270. Mortimer AM, Appelman AP, Renowden SA. The negative predictive value of CT angiography in the setting of perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg*. 2016; 8: 728-731.
271. Naidech AM, Rosenberg NF, Maas MB, Bendok BR, Batjer HH, Nemeth AJ. Predictors of hemorrhage volume and disability after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2012;78(11):811-5.
272. van den Berg R, Foumani M, Schröder RD, Peerdeman SM, Horn J, Bipat S, et al. Predictors of outcome in World Federation of Neurologic Surgeons grade V aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2722-7.
273. McIntyre LA, Fergusson DA, Hutchison JS, Pagliarello G, Marshall JC, Yetisir E, et al. Effect of a liberal versus restrictive transfusion strategy on mortality in patients with moderate to severe head injury. *Neurocrit Care*. 2006;5(1):4-9.
274. Adam RC LJ. Anesthesia cases of poor risk. *Surg gynecol obstet*1942. p. 1011-101.
275. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17.
276. DR G. Transfusion of packed red blood cells in patients with ischemic heart disease. *Crit Care Med*. 2008;36:1068.
277. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3124-57.
278. Naidech AM, Drescher J, Ault ML, Shaibani A, Batjer HH, Alberts MJ. Higher hemoglobin is associated with less cerebral infarction, poor outcome, and death after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006;59(4):775-9.
279. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapkovich N, Connolly ES, et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2383-9.

280. Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, Duran IM, Liebling SM, Bassin SL, et al. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13(3):313-20.
281. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyininckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
282. Frontera JA, Fernandez A, Claassen J, Schmidt M, Schumacher HC, Wartenberg K, et al. Hyperglycemia after SAH: predictors, associated complications, and impact on outcome. *Stroke*. 2006;37(1):199-203.
283. 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.
284. Naidech AM, Levasseur K, Liebling S, Garg RK, Shapiro M, Ault ML, et al. Moderate Hypoglycemia is associated with vasospasm, cerebral infarction, and 3-month disability after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;12(2):181-7.
285. van den Bergh WM, Algra A, van der Sprenkel JW, Tulleken CA, Rinkel GJ. Hypomagnesemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2003;52(2):276-81.
286. van Norden AG, van den Bergh WM, Rinkel GJ. Dose evaluation for long-term magnesium treatment in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(5):439-42.
287. Wong GK, Boet R, Poon WS, Chan MT. Trial design in "magnesium sulphate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial". *Stroke*. 2005;36(12):2530-1.
288. Dorhout Mees SM, Algra A, Wong GK, Poon WS, Bradford CM, Saver JL, et al. Early Magnesium Treatment After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Individual Patient Data Meta-Analysis. *Stroke*. 2015;46(11):3190-3.
289. Rivero Rodríguez D, Scherle Matamoros C, Cúe LF, Miranda Hernández JL, Pernas Sánchez Y, Pérez Nellar J. Predictor's of Mortality in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage and Rebleeding. *Neurol Res Int*. 2015;2015:545407.
290. Jabbarli R, Reinhard M, Niesen WD, Roelz R, Shah M, Kaier K, et al. Predictors and impact of early cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):941-7.
291. Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016;85:56-76.
292. van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJ, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JD, Luijckx GJ, et al. Predictive Factors for Rebleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Rebleeding Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Study. *Stroke*. 2015;46(8):2100-6.
293. Rivero Rodríguez D, Scherle Matamoros C, Fernández Cúe L, Miranda Hernández JL, Pernas Sánchez Y, Pérez Nellar J. [Re-bleeding predictors in patients with aneurysmal

subarachnoid haemorrhage and delayed neurosurgical treatment]. *Neurocirugia (Astur)*. 2016;27(2):51-6.

294. Zhao B, Yang H, Zheng K, Li Z, Xiong Y, Tan X, et al. Predictors of good functional outcomes and mortality in patients with severe rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2016;144:28-32.

295. Yoshimoto Y, Tanaka Y, Hoya K. Acute systemic inflammatory response syndrome in subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(9):1989-93.

296. Gruber A, Reinprecht A, Illievich UM, Fitzgerald R, Dietrich W, Czech T, et al. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999;27(3):505-14.

297. van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985;35(4):493-7.

298. Jiang M, Xiang Y, Wang D, Gao J, Liu D, Liu Y, et al. Dysregulated expression of miR-146a contributes to age-related dysfunction of macrophages. *Aging Cell*. 2012;11(1):29-40.

299. Linge HM, Lee JY, Ochani K, Koga K, Kohn N, Ojamaa K, et al. Age influences inflammatory responses, hemodynamics, and cardiac proteasome activation during acute lung injury. *Exp Lung Res*. 2015;41(4):216-27.

300. Perez P, Lukaszewicz AC, Lenck S, Nizard R, Drouet L, Payen D. Platelet activation and aggregation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol*. 2018;18(1):57.

301. Frontera JA, Aledort L, Gordon E, Egorova N, Moyle H, Patel A, et al. Early platelet activation, inflammation and acute brain injury after a subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *J Thromb Haemost*. 2012;10(4):711-3.

302. Frontera JA, Provencio JJ, Sehba FA, McIntyre TM, Nowacki AS, Gordon E, et al. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017;26(1):48-57.

303. Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, Nicolini EA, Nunes RS, Lima SL, et al. The use of SAPS 3, SOFA, and Glasgow Coma Scale to predict mortality in patients with subarachnoid hemorrhage: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12769.

304. von Vogelsang AC, Forsberg C, Svensson M, Wengström Y. Patients Experience High Levels of Anxiety 2 Years Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2015;83(6):1090-7.

305. Delgado-López PD, López-Martínez JL, Gero-Escapa M, Martín-Alonso J, Castaño-Blazquez M, Ossa-Echeverri S, et al. [Aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Results after introducing endovascular therapy in a medium-low volume centre]. *Neurocirugia (Astur)*. 2016; 27: 207-219.

306. Lago A, López-Cuevas R, Tembl JI, Fortea G, Górriz D, Aparici F, et al. Tendencias in cerebral aneurism treatment: Analysis of a hospital series. *Neurologia*. 2017; 32: 371-376.

307. Szklener S, Melges A, Korchut A, Zaluska W, Trojanowski T, Rejdak R, et al. Predictive model for patients with poor-grade subarachnoid haemorrhage in 30-day observation: a 9-year cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(6):e007795.
308. Olsen MH, Orre M, Leisner ACW, Rasmussen R, Bache S, Welling KL, et al. Delayed cerebral ischaemia in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: Functional outcome and long-term mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019; 63: 1191-1199.
309. Cánovas D, Gil A, Jato M, de Miquel M, Rubio F. Clinical outcome of spontaneous non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage in 108 patients. *Eur J Neurol*. 2012;19(3):457-61.
310. Yamakawa H, Ohe N, Yano H, Yoshimura S, Iwama T. Venous drainage patterns in perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008;110(6):587-91.
311. Jabbarli R, Reinhard M, Roelz R, Shah M, Niesen WD, Kaier K, et al. Early identification of individuals at high risk for cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the BEHAVIOR score. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(10):1587-92.
312. Dijkland SA, Roozenbeek B, Brouwer PA, Lingsma HF, Dippel DW, Vergouw LJ, et al. Prediction of 60-Day Case Fatality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: External Validation of a Prediction Model. *Crit Care Med*. 2016; 44: 1523-1529.
313. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ*. 2018;360:j5745.
314. Zhao B, Zhao Y, Tan X, Cao Y, Wu J, Zhong M, et al. Factors and outcomes associated with ultra-early surgery for poor-grade aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a multicentre retrospective analysis. *BMJ Open*. 2015;5(4):e007410.
315. Lagares A, Gómez PA, Lobato RD, Alén JF, Alday R, Campollo J. Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(7):665-72.
316. Jabbarli R, Reinhard M, Roelz R, Shah M, Niesen WD, Kaier K, et al. Outcome Prediction after Non-aneurysmal Non-traumatic Subarachnoid Hemorrhage. *Curr Neurovasc Res*. 2015;12(3):269-76.
317. Shirao S, Yoneda H, Kunitsugu I, Ishihara H, Koizumi H, Suehiro E, et al. Preoperative prediction of outcome in 283 poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a project of the Chugoku-Shikoku Division of the Japan Neurosurgical Society. *Cerebrovasc Dis*. 2010;30(2):105-13.
318. Suwatcharangkoon S, Meyers E, Falo C, Schmidt JM, Agarwal S, Claassen J, et al. Loss of Consciousness at Onset of Subarachnoid Hemorrhage as an Important Marker of Early Brain Injury. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):28-35.
319. Wang J, Alotaibi NM, Akbar MA, Ayling OG, Ibrahim GM, Macdonald RL, et al. Loss of Consciousness at Onset of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage is Associated with Functional Outcomes in Good-Grade Patients. *World Neurosurg*. 2017;98:308-13.

320. Ting HW, Chen MS, Hsieh YC, Chan CL. Good mortality prediction by Glasgow Coma Scale for neurosurgical patients. *J Chin Med Assoc.* 2010;73(3):139-43.
321. Jabbarli R, Reinhard M, Roelz R, Shah M, Niesen WD, Kaier K, et al. Outcome prediction after non-aneurysmal non-traumatic subarachnoid hemorrhage. *Curr Neurovasc Res.* 2015; 12: 269-276.
322. Josephson SA, Douglas VC, Lawton MT, English JD, Smith WS, Ko NU. Improvement in intensive care unit outcomes in patients with subarachnoid hemorrhage after initiation of neurointensivist co-management. *J Neurosurg.* 2010;112(3):626-30.
323. Rackauskaite D, Svanborg E, Andersson E, Löwhagen K, Csajbok L, Nellgård B. Prospective study: Long-term outcome at 12-15 years after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Scand.* 2018;138(5):400-7.
324. Navi BB, Kamel H, Hemphill JC, Smith WS. Trajectory of functional recovery after hospital discharge for subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2012;17(3):343-7.
325. Pyysalo MJ, Pyysalo LM, Pessi T, Karhunen PJ, Lehtimäki T, Oksala N, et al. Bacterial DNA findings in ruptured and unruptured intracranial aneurysms. *Acta Odontol Scand.* 2016;74(4):315-20.
326. Katati MJ, Santiago-Ramajo S, Pérez-García M, Meersmans-Sánchez Jofré M, Vilar-Lopez R, Coín-Mejias MA, et al. Description of quality of life and its predictors in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(1):66-73.
327. Greebe P, Rinkel GJ, Hop JW, Visser-Meily JM, Algra A. Functional outcome and quality of life 5 and 12.5 years after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol.* 2010;257(12):2059-64.
328. Persson HC, Carlsson L, Sunnerhagen KS. Life situation 5 years after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurol Scand.* 2018;137(1):99-104.
329. Huttunen T, von und Zu Fraunberg M, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Sankila R, et al. Long-term excess mortality of 244 familial and 1502 sporadic one-year survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage compared with a matched Eastern Finnish catchment population. *Neurosurgery.* 2011;68(1):20-7.
330. Korja M, Silventoinen K, Laatikainen T, Jousilahti P, Salomaa V, Kaprio J. Cause-specific mortality of 1-year survivors of subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2013;80(5):481-6.
331. Greebe P, Rinkel GJ. Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(4):1222-4.
332. Lindgren C, Söderberg S, Koskinen LO, Hultin M, Edvardsson L, Naredi S. Long-term subarachnoid haemorrhage survivors still die due to cerebrovascular causes. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(6):410-6.
333. Edner G, Almqvist H. The Stockholm 20-year follow-up of aneurysmal subarachnoid hemorrhage outcome. *Neurosurgery.* 2007;60(6):1017-23.

334. Pyysalo LM, Niskakangas TT, Keski-Nisula LH, Kähärä VJ, Öhman JE. Long term outcome after subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(11):1264-6.
335. Juvela S, Lehto H. Risk factors for all-cause death after diagnosis of unruptured intracranial aneurysms. *Neurology*. 2015;84(5):456-63.
336. Schaafsma JD, Sprengers ME, van Rooij WJ, Sluzewski M, Majoie CB, Wermer MJ, et al. Long-term recurrent subarachnoid hemorrhage after adequate coiling versus clipping of ruptured intracranial aneurysms. *Stroke*. 2009;40(5):1758-63.
337. Brawanski N, Kunze F, Bruder M, Tritt S, Senft C, Berkefeld J, et al. Subarachnoid Hemorrhage in Advanced Age: Comparison of Patients Aged 70-79 Years and 80 Years and Older. *World Neurosurg*. 2017;106:139-44.
338. Jaja BN, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2013;18(1):143-53.
339. Sakr Y, Dünisch P, Santos C, Matthes L, Zeidan M, Reinhart K, et al. Poor outcome is associated with less negative fluid balance in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with prophylactic vasopressor-induced hypertension. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):25.
340. Rubbert C, Patil KR, Beseoglu K, Mathys C, May R, Kaschner MG, et al. Prediction of outcome after aneurysmal subarachnoid haemorrhage using data from patient admission. *Eur Radiol*. 2018;28(12):4949-58.
341. Beneš V, Jurák L, Brabec R, Nechanická N, Šercl M, Endrych L, et al. Causes of poor outcome in patients admitted with good-grade subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(3):559-65.
342. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1998;50(5):1413-8.
343. Schuiling WJ, de Weerd AW, Dennesen PJ, Algra A, Rinkel GJ. The simplified acute physiology score to predict outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;57(2):230-6.
344. Czorlich P, Sauvigny T, Ricklefs F, Kluge S, Vettorazzi E, Regelsberger J, et al. The simplified acute physiology score II to predict hospital mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(12):2051-9.
345. Degos V, Gourraud PA, Tursis VT, Whelan R, Colonne C, Korinek AM, et al. Elderly age as a prognostic marker of 1-year poor outcome for subarachnoid hemorrhage patients through its interaction with admission hydrocephalus. *Anesthesiology*. 2012;117(6):1289-99.
346. Maragkos GA, Enriquez-Marulanda A, Salem MM, Ascanio LC, Chida K, Gupta R, et al. Proposal of a Grading System for Predicting Discharge Mortality and Functional Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019;121:e500-e10.

347. Ogilvy CS, Carter BS. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 1998;42(5):959-68.
348. 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.
349. Rabinstein AA, Friedman JA, Nichols DA, Pichelmann MA, McClelland RL, Manno EM, et al. Predictors of outcome after endovascular treatment of cerebral vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004;25(10):1778-82.
350. Kahn JM, Caldwell EC, Deem S, Newell DW, Heckbert SR, Rubenfeld GD. Acute lung injury in patients with subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34(1):196-202.
351. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*. 2002;33(5):1225-32.





## **9. ANEXOS**

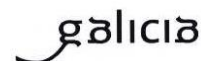
---



## ANEXO I: Dictamen del Comité de Ética de la Investigación



Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia  
Edificio Administrativo de San Lázaro  
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA  
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804  
ceic@sergas.es



### DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Juan M. Vázquez Lago, Secretario Suplente del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

**CERTIFICA:**

Que este Comité evaluó en su reunión del día 27/09/2012 el estudio:

**Título:** Evolución y modelo pronóstico de los pacientes que ingresan en el hospital con el diagnóstico de Hemorragia Subaracnoidea Espontánea

**Promotor:** Mónica Mourelo Fariña

**Código de Registro CEIC de Galicia:** 2012/268

Y que este Comité de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo y tomando en cuenta los requisitos éticos, metodológicos y legales exigibles a los estudios de investigación con seres humanos, sus muestras o registros, emite un **DICTAMEN FAVORABLE** al estudio propuesto y que se llevará a cabo en:

Centros	Investigadores principales
C.H. Universitario de A Coruña	Mónica Mourelo Fariña

En Santiago de Compostela a 04 de octubre de 2012

El secretario Suplente

Juan M. Vázquez Lago

## ANEXO II: Cuaderno de recogida de datos

### VARIABLES DE IDENTIFICACIÓN DE CASO

Código Identificativo:

### VARIABLES DEL PACIENTE

Fecha de Nacimiento:

Sexo: *Hombre/Mujer*

Área Sanitaria: *Coruña/Ferrol/Asturias/Orense/Lugo/Cee/Vigo*

Antecedentes Personales:

HSA previa: *si/no*

HTA: *si/no*

Consumo de tóxicos: *si/no*

Tipo Tóxico: *Alcohol/Tabaco/Cocaína*

Migraña: *si/no*

Poliquistosis: *si/no*

Tratamiento anticoagulante: *si/no*

Tipo tratamiento: *Antiagregación/ACO*

Neoplasia: *si/no*

### VARIABLES DE COMORBILIDAD

Índice de Charlson:

#### PUNTUACIÓN: 1

1. IAM (excluye cambios ECG sin antecedentes médicos)
2. Insuficiencia cardiaca congestiva
3. Enfermedad vascular periférica (incluye aneurisma aórtico >6cm)
4. Enfermedad cerebrovascular
5. Demencia
6. EPOC
7. Enfermedades del tejido conjuntivo
8. Ulcus péptico
9. Hepatopatía leve – incluye hepatitis crónica (sin hipertensión portal)
10. DM sin afectación de órganos diana

#### PUNTOS

1. Sí  0. No  NS/NC  
 1. Sí  0. No  NS/NC  
 1. Sí  0. No  NS/NC  
 1. Sí  0. No  NS/NC  
 1. Sí  0. No  NS/NC  
 1. Sí  0. No  NS/NC  
 1. Sí  0. No  NS/NC  
 1. Sí  0. No  NS/NC  
 1. Sí  0. No  NS/NC

#### PUNTUACIÓN: 2

1. Hemiplejía
2. Enfermedad renal moderada – severa
3. DM con afectación de órganos diana (nefropatía – retinopatía)
4. Tumor sin metástasis
5. Leucemia aguda o crónica
6. Linfoma

2. Sí  0. No  NS/NC  
 2. Sí  0. No  NS/NC  
 2. Sí  0. No  NS/NC  
 2. Sí  0. No  NS/NC  
 2. Sí  0. No  NS/NC

#### PUNTUACIÓN: 3

1. Hepatopatía moderada o severa

3. Sí  0. No  NS/NC

#### PUNTUACIÓN: 6

1. Tumor sólido con metástasis
2. SIDA (no sólo VIH positivo sino desarrollo de SIDA)

6. Sí  0. No  NS/NC  
 6. Sí  0. No  NS/NC

### VARIABLES DE LA ENFERMEDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO/INGRESO

Fecha Ingreso UCI:

Fecha Alta UCI:

Fecha Alta Hospital:

Presentación Clínica: *Cefalea / Mareo / Focalidad / Afectación pares craneales / Convulsión / Bajo nivel de consciencia*

Retraso en llegar al hospital: horas

Escala de coma de Glasgow al ingreso: puntos Al alta de UCI: puntos

	<b>Puntuació n</b>
<b>Apertura de ojos</b>	
Esponáneamente	4
Ante estímulos verbales	3
Al dolor	2
Sin respuesta	1
<b>Respuesta verbal</b>	
Orientado	5
Confuso	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Sin respuesta	1
<b>Respuesta motora</b>	
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

Hunt-Hess al ingreso: puntos

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

Escala de Fisher en TAC inicial: puntos

<b>Grado</b>	<b>Manifestaciones Clínicas</b>
<b>I</b>	Ausencia de sangre en espacio subaracnoideo
<b>II</b>	HSA difusa, que no aparece lo suficientemente denso como para representar un coágulo homogéneo
<b>III</b>	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
<b>IV</b>	Coágulos intraparenquimatosos o intraventriculares, pero con sólo sangrado difuso o sin sangre en las cisternas basales

Escala de la World Federation Neurosurgeons al ingreso: puntos

<b>Grado</b>	<b>Glasgow Coma Scale</b>	<b>Manifestaciones Clínicas</b>
<b>I</b>	15	Sin déficit neurológico focal motor
<b>II</b>	13-14	sin déficit neurológico focal motor
<b>III</b>	13-14	Con déficit neurológico focal motor
<b>IV</b>	7-12	Con/sin déficit neurológico focal motor
<b>V</b>	3-6	Con/sin déficit neurológico focal motor

APACHE II en las primeras 24 horas de ingreso:	puntos				
SOFA día 0:	puntos		SOFA día 4:		puntos
	0	1	2	3	4
<b>Respiratorio</b> (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> )	≤400	<400	<300	<200 <sup>b</sup>	<100 <sup>b</sup>
<b>Renal</b>					
Creatinina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9	>4,9
Diuresis (ml/día)				200-500	<200
<b>Hepático</b>					
Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
<b>Cardiovascular</b>					
PAM (mmHg)	≥70	<70	Dopamina≤5	Dopamina>5	Dopamina>15
Fármacos vasoactivos <sup>a</sup> (mcgr/kg/min)			Dobutamina	Noradrenalina≤0,1	Noradrenalina>0,1
			(cualquier dosis)	Adrenalina≤0,1	Adrenalina>0,1
<b>Plaquetas</b> (x10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup> )	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Sistema nervioso central</b>					
GCS (puntos)	15	14-13	12-10	9-6	<6

PaO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno en sangre arterial; FiO<sub>2</sub>: Fracción inspirada de oxígeno; PAM: Presión arterial media; GCS: Glasgow coma scale.

<sup>a</sup>Administrados durante al menos 1 hora para mantener la PAM por encima de 65 mmHg; <sup>b</sup>Con soporte respiratorio

### VARIABLES RELACIONADAS CON EL MANEJO DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICO:

Método diagnóstico: *TC sin contraste / Punción lumbar*

Evolución TC en las primeras 48 h: *Mejor / Igual / Peor*

Método para el diagnóstico Etiológico: *AngioTAC / AngioRMC / DSA*

Etiología de la HSA: *HSA-A / HSA-I / HSA-PM / Malformación arterio-venosa*

Realización DSA: *si/no*

Fecha realización:

Lesión aneurismática: *si/no*

Nº aneurismas: *único / múltiples*

Localización lesión aneurismática:

Lado hemisférico: *Derecho / Izquierdo*

- *Art. Cerebral anterior*
- *Art. Comunicante anterior*
- *Art. Cerebral media (bifurcación y sifón cartídeo)*
- *Art. Comunicante posterior*
- *Art. Cerebral posterior*
- *Otras localizaciones*

Complicaciones DSA: *Vasoespasmó / Rotura (resangrado) / Trombosis / Disección*

Manejo terapéutico de la lesión aneurismática:

Embolización: *si/no*

Fecha Embolización:

Clipaje quirúrgico: *si/no*

Fecha Clipaje:

### VARIABLES RELACIONADAS CON LAS COMPLICACIONES EN UCI

- **Complicaciones neurológicas**

1. Resangrado: *si/no*

Fecha del diagnóstico:

Tratamiento quirúrgico: *si/no*

2. Vasoespasmó: *si/no*

Fecha del diagnóstico:

Profilaxis con nimodipino: *si/no*

Método diagnóstico: *Doppler transcraneal / Clínica / Prueba de imagen*

Infarto cerebral secundario: *si/no*

Tratamiento: *Soporte vasoactivo / Volumen / Angioplastia*

3. Hidrocefalia: *si/no*

Fecha del diagnóstico:

Drenaje ventricular externo: *si/no*

Infección del SNC tras el drenaje: *si/no*

4. Bajo nivel de consciencia (GCS<9): *si/no* Fecha del diagnóstico:

Monitorización de la Presión Intracraneal: *si/no*

Hipertensión Intracraneal: *si/no*

Tratamiento para la Hipertensión Intracraneal:

- *Sedo-relajación*
- *Terapia hiperosmolar*
- *Hiperventilación*
- *Coma barbitúrico*
- *Craniectomía Descompresiva*

5. Convulsiones: *si/no*

• **Complicaciones globales**

1. Alteraciones Hidroelectrolíticas: *si/no*

2. Alteraciones cardíacas: *Electrocardiográficas / Ecocardiográficas*

3. Relacionadas con la disfunción de algún órgano:

- *Disfunción renal: si/no Técnicas de Reemplazo Renal: si/no*
- *Disfunción respiratoria: si/no Ventilación Mecánica: si/no*
- *Disfunción hemodinámica: si/no Tipo Shock:*
- *Disfunción hematológica: si/no*
- *Disfunción digestiva: si/no*
- *Disfunción neurológica: si/no*

## VARIABLES RELACIONADAS CON EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Determinaciones analíticas:

- *Hemoglobina y Hematocrito (valores mínimo y máximo)*
- *Sodio (valor mínimo)*
- *Glucemia (valor mínimo)*
- *Magnesio (valor mínimo)*

Glasgow Coma Outcome:

- *Al alta UCI:*
- *Al alta hospital, 6 meses:*
- 12 meses:*

<b>Grado</b>	<b>Estado neurológico</b>
<b>1</b>	Muerte
<b>2</b>	Estado vegetativo persistente
<b>3</b>	Discapacidad severa; el paciente está consciente, pero es totalmente dependiente de otros para actividades de la vida diaria
<b>4</b>	Discapacidad moderada; 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.
<b>5</b>	Buena recuperación; el paciente puede realizar una vida independiente sin o con algún déficit neurológico o psicológico mínimo

**Escala Rankin**

• *Al alta UCI:*

*Al alta hospital, 6 meses*

*12 meses:*

---

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

---

Seguimiento extrahospitalario: *si/no*

Alteración psiquiátrica posterior: *si/no*

**VARIABLES RESPUESTA**

Éxito: *si/no*

Fecha éxito:

Causa del éxito:

• *Relacionada con la HSA: si/no*

*Diagnóstico:*

• *Otras causas: si/no*

*Diagnóstico:*

Fecha del último contacto:



### **ANEXO III**

En este anexo se presenta un artículo científico publicado en la revista Neurocirugía que muestra un factor de impacto de 1,5 según el SCI Journal Citation Reports 2019, lo que la sitúa en el segundo cuartil de área de conocimiento en Medicina Intensiva. En él se presentan los resultados de la investigación que ha motivado la presente tesis doctoral.

***Mourelo-Fariña M, Galeiras R, Pértega S, Aller AV. Perfil clínico y evolución de pacientes con Hemorragia Subaracnoidea durante 11 años.***  
Neurocirugía. 2020.



## NEUROCIRUGÍA

[www.elsevier.es/neurocirugia](http://www.elsevier.es/neurocirugia)


## Investigación clínica

## Perfil clínico y evolución de pacientes con hemorragia subaracnoidea durante 11 años

Mónica Mourelo-Fariña<sup>a,\*</sup>, Rita Galeiras<sup>a</sup>, Sonia Pértega<sup>b</sup> y Ana Vanesa Aller<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Cuidados Intensivos. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Universidad de A Coruña, A Coruña, España

<sup>b</sup> Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Servicio Galego de Saúde (SERGAS), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Universidad de A Coruña, A Coruña, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 26 de junio de 2019

Aceptado el 23 de marzo de 2020

On-line el xxx

## Palabras clave:

Hemorragia subaracnoidea espontánea  
Aneurisma intracraneal  
Hemorragia perimesencefálica  
Vasoespasmio  
Clipaje  
Pronóstico

## RESUMEN

**Introducción:** La hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA) es una causa poco frecuente de ictus que ocasiona gran impacto socioeconómico y elevada morbimortalidad.

El objetivo de este estudio es describir el perfil clínico y la evolución de una serie de pacientes con HSA ingresados en un hospital terciario, así como el manejo diagnóstico-terapéutico.

**Material y métodos:** Estudio retrospectivo de 536 pacientes diagnosticados de HSA ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario de A Coruña de 2003 a 2013 (edad:  $56,9 \pm 14,1$  años, ratio mujer/hombre: 1,5:1). Se recogieron características demográficas, factores de riesgo, etiología y clínica, escalas pronósticas, pruebas diagnósticas y tratamiento. Se realizó un análisis comparativo entre la serie general y subgrupos de pacientes con HSA aneurismática (HSA-A) e idiopática (HSA-I).

**Resultados:** Se registraron  $49,0 \pm 15,1$  pacientes/año (incidencia 2013: 4,3/100.000 habitantes). El 60,3% presentaba Glasgow Coma Scale 14-15, con escasa sintomatología (escala de Hunt-Hess [H-H] I-II 61,9%; World Federation Neurosurgeons Scale [WFNS] I-II 60,4%). El 50,7% presentaba Fisher IV. En el 78,3% ( $n=396$ ) se diagnosticó HSA-A, el 3,2% presentaba sangrado perimesencefálico (HSA-PM) y HSA-I 17,9%. Durante el periodo de estudio se registró un aumento de la prevalencia de aneurismas, incrementándose en los últimos años la cirugía. Tanto la HSA-A como HSA-I presentaban mayor gravedad al ingreso. Los pacientes con HSA-A presentaron mayor porcentaje de complicaciones y mortalidad, con menor grado de independencia a 6 y 12 meses.

**Conclusiones:** La incidencia de HSA tiende a descender en los últimos años, representando la HSA-I el 17,9% de los casos. Los pacientes con HSA-I tienen mejor pronóstico y menor riesgo de complicaciones, destacando la benignidad de la HSA-PM.

© 2020 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [monica.mourelo@gmail.com](mailto:monica.mourelo@gmail.com) (M. Mourelo-Fariña).

<https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.03.007>

1130-1473/© 2020 Sociedad Española de Neurocirugía. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Clinical profile and evolution of patients with subarachnoid haemorrhage for 11 years

### ABSTRACT

#### Keywords:

Spontaneous subarachnoid haemorrhage  
Intracranial aneurysm  
Perimesencephalic haemorrhage  
Vasospasm  
Clipping  
Prognosis

**Introduction:** Spontaneous subarachnoid haemorrhage is a rare cause of stroke, but it causes great socioeconomic impact and high morbidity and mortality.

The aim of this study is to describe the clinical profile and evolution of a series of patients with SAH admitted to a tertiary hospital, as well as the diagnostic and therapeutic management.

**Material and methods:** Retrospective study of 536 patients diagnosed with SAH admitted to the ICU of the Hospital Universitario de A Coruña between 2003 and 2013 (Age:  $56.9 \pm 14.1$  years, female/male ratio: 1.5:1). Demographic characteristics, risk factors, aetiologies and clinical signs, prognostic scales, diagnostic tests and treatment were collected. A comparative analysis was made between the general series and subgroups of patients with aneurysmal (SAH-A) and idiopathic (SAH-I) subarachnoid haemorrhage.

**Results:** There were  $49.0 \pm 15.1$  patients/year (2013 incidence: 4.3/100,000 inhabitants). 60.3% presented Glasgow Coma Scale 14-15, with scarce symptomatology (Hunt-Hess I-II 61.9%, World Federation Neurosurgeons Scale I-II 60.4%). 50.7% presented Fisher IV.

SAH-A was diagnosed in 78.3% (n=396); perimesencephalic subarachnoid haemorrhage (SAH-PM) in 3.2%; and SAH-I in 17.9%. During the study period there was an increase in the prevalence of aneurysms, causing an increased number of surgeries in recent years. Both SAH-A and SAH-I presented greater severity upon admission. Patients with SAH-A had higher percentage of complications and mortality, with lesser degree of independence at 6 and 12 months.

**Conclusions:** The incidence of SAH appears to have decreased in recent years, with SAH-I comprising 17.9% of the cases. Patients with SAH-I have better prognosis and lower risk of complications, highlighting the benignity of SAH-PM.

© 2020 Sociedad Española de Neurocirugía. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La hemorragia subaracnoidea espontánea (HSA) se considera una enfermedad grave que genera gran dependencia y elevada mortalidad. Aunque representa el subtipo de ictus menos frecuente (5%)<sup>1-3</sup>, en los últimos 30 años su proporción con respecto a los otros tipos de ictus ha experimentado un incremento debido a que un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular disminuye la prevalencia del resto. La incidencia global ha permanecido estable a nivel mundial, con 9 casos/100.000 habitantes/año<sup>3</sup>, a excepción de Japón y Finlandia, que duplican estas cifras por componente genético<sup>4</sup>. Además, se ha observado un incremento de la incidencia con la edad y en mujeres a partir de la sexta década de la vida<sup>5</sup>.

Las técnicas diagnósticas han evolucionado y, ante la sospecha clínica, la tomografía computarizada (TC) craneal sin contraste es la prueba diagnóstica de elección<sup>6</sup>, permitiéndonos clasificar la HSA según el patrón de sangrado y asignar una puntuación en la escala Fisher, ambos con implicaciones pronósticas<sup>7-10</sup>. A la hora de establecer la causa del sangrado, la valoración angiográfica es fundamental, el 80-90% es secundario a aneurisma cerebral. Sin embargo, en torno a un 10-20% de los casos no se demuestra causa, clasificándose como idiopática (HSA-I)<sup>10,11</sup>, cuya incidencia ha experimentado un

descenso a nivel global al mejorar las técnicas diagnósticas, aunque en España la incidencia es más elevada<sup>11-14</sup>.

En los últimos años, se ha producido un cambio paradigmático en el tratamiento de los aneurismas cerebrales con la incorporación del tratamiento endovascular y refinamiento de las técnicas neuroquirúrgicas<sup>15</sup>. Todo ello, junto con el manejo protocolizado en unidades de neurocríticos, contribuye a mejorar el pronóstico<sup>16</sup>.

A pesar de las mejoras, continúa siendo una enfermedad grave con mortalidad prematura elevada (42%)<sup>17</sup>. El subtipo aneurismático es el que mayor impacto socioeconómico ocasiona (23-51% de las muertes)<sup>14</sup>; al afectar a pacientes jóvenes las secuelas ocasionan una mayor carga socio-sanitaria<sup>1</sup>. Aunque las cifras de mortalidad han permanecido estables durante años, en los últimos años se observa un descenso (20-25%) sin asociarse a mayor tasa de dependencia<sup>18</sup>.

Conocer las características de nuestra población nos permitiría actuar en aquellas variables que intervienen en el pronóstico y planificar recursos necesarios dentro del área sanitaria. En nuestro estudio, describimos perfil clínico y la evolución en pacientes ingresados con HSA en los últimos años en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) de un hospital terciario, así como el manejo diagnóstico-terapéutico.



## Material y métodos

**Población:** estudio observacional de seguimiento retrospectivo de todos los pacientes  $\geq 15$  años ingresados durante el periodo 2003-2013 en la UCI del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC) con diagnóstico de HSA según la American Heart Association<sup>6</sup>.

La UCI del CHUAC es una unidad polivalente médico-quirúrgica con 32 camas, que atiende al año aproximadamente 990 pacientes críticos. Los ingresos proceden de urgencias, del propio hospital y hospitales de primer-segundo nivel, de los que es referencia. Durante parte del periodo de estudio (hasta los años 2009-2010), ha sido centro de referencia para otras áreas sanitarias en las que el Servicio de Radiología de cada hospital estaba implementando neuro-intervencionismo, derivando a la UCI del CHUAC casos complejos.

Se excluyó a aquellos pacientes con: a) sospecha de HSA no confirmada mediante prueba de imagen (TC/resonancia magnética craneal [RMCI] o punción lumbar [PL]); b) hemorragia subaracnoidea postraumática, y c) presencia de aneurisma sin hemorragia subaracnoidea.

Durante el periodo de estudio ingresaron 536 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión establecidos. Este tamaño muestral permite estimar las características de interés con una seguridad del 95% y una precisión de  $\pm 6\%$ .

**Protocolo:** la atención se realiza por un equipo multidisciplinar (neurocirujanos, neurorradiólogos e intensivistas). El protocolo del CHUAC establece que, tras el diagnóstico, los pacientes ingresan en UCI para monitorización hemodinámica, respiratoria y neurológica. En todos, se instaura profilaxis de vasoespasmo, úlceras por estrés gástricas y trombosis venosa profunda, y se inicia sedoanalgesia individualizada. En las primeras 24-48 h se realiza angiografía diagnóstica (clasificando: HSA aneurismática [HSA-A] vs. sin lesión). En la HSA en la que no se identifica aneurisma los pacientes se dividen en 2 grupos en función de la localización del sangrado en la TC: HSA-PM, definido según los criterios de Rinkel et al.<sup>7</sup> como sangrado anterior al tronco del encéfalo, con/sin extensión a la porción anterior de la cisterna ambiens o silviana, y HSA-I, consiste en sangrado localizado similar al producido por lesión aneurismática, sin lesión responsable. Si se evidencia aneurisma y es posible, se realiza tratamiento endovascular; en caso contrario, se programa para embolización en un segundo tiempo (15 días) o tratamiento quirúrgico. El abordaje quirúrgico se indica en aquellos pacientes en los que no es posible el abordaje endovascular por dificultades técnicas, aneurismas de la arteria cerebral media (ACM) o la presencia de hematoma intracraneal ( $> 50$  ml). La monitorización de posibles complicaciones neurológicas se realiza mediante vigilancia neurológica/doppler transcralear/TC. Tras su estancia en la UCI, cuando el paciente permanece estable se da de alta a planta de hospitalización, siendo el servicio receptor Neurocirugía si se realizó tratamiento quirúrgico y Neurología en el resto.

**Parámetros:** los datos de cada paciente se obtuvieron mediante la revisión de la historia clínica. Se recogieron variables sociodemográficas (edad/sexo) y antecedentes personales y comorbilidad (índice de Charlson). Se registraron

la demora en llegar al hospital desde el inicio de los síntomas y las manifestaciones clínicas iniciales. Al ingreso en la UCI, evaluamos la gravedad según escalas neurológica (escala de coma de Glasgow [GCS], escala de Hunt-Hess [H-H], World Federation Neurosurgeons Scale [WFNS], Fisher) y escalas de gravedad global (Acute Physiology Chronic Health Evaluation II [APACHE II] y Sequential Organ Failure Assessment [SOFA]). Asimismo, se recogió información sobre pruebas diagnósticas (TC/RM/arteriografía) y complicaciones clínicas. En cuanto al manejo terapéutico, se registró embolización/clipaje quirúrgico. La valoración pronóstica se realizó mediante mortalidad intrahospitalaria y escalas funcionales (Glasgow Outcome Scale [GOS]/Rankin).

**Análisis estadístico:** el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows (IBM Software Group, Nueva York, EE. UU.). Todos los test estadísticos se realizaron con un planteamiento bilateral, considerando como significativos valores de  $p < 0,05$ .

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables recogidas, de forma tanto global como según el tipo de lesión. Para comparar a los pacientes con HSA-A con aquellos con HSA-I, las variables cuantitativas se compararon mediante test de la t de Student o el test de los rangos con signo de Wilcoxon. Las variables cualitativas se compararon mediante el test de la chi al cuadrado o el test exacto de Fisher.

A su vez, se analizó la evolución de las características de los pacientes ingresados y su manejo diagnóstico-terapéutico a lo largo del periodo de estudio, considerándose los periodos 2003-2005, 2006-2008, 2009-2011 y 2012-2013. Para las variables numéricas, se empleó test de Kruskal-Wallis y en el caso de variables cualitativas, el test de la chi al cuadrado.

**Aspectos éticos:** la realización del estudio se realizó respetando en todo momento los requisitos éticos y legales exigidos por la normativa de investigación biomédica vigente aplicable. El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de Investigación de Galicia (CAEIG) (código de autorización 2012/268).

## Resultados

Durante el periodo de estudio, ingresaron en la UCI un total de 536 pacientes con diagnóstico de HSA, con un promedio de  $49,0 \pm 15,1$  pacientes/año, disminuyendo desde 73 pacientes en el año 2003 hasta 21 pacientes en 2013 (fig. 1). La incidencia en nuestra población en el año 2013 fue 4,3 casos/100.000 habitantes.

Las características sociodemográficas, los antecedentes personales y las manifestaciones clínicas al ingreso se muestran en tabla 1. La media de edad es  $56,9 \pm 14,1$  años, con una ratio mujer/hombre 1,5:1. Los antecedentes personales más frecuentes incluyeron HTA (41,8%) y consumo de tóxicos (33,3%). Un 6,5% ( $n = 35$ ) de los pacientes presentaban HSA previa y recibían tratamiento con anticoagulantes el 10,1% ( $n = 54$ ). No se observaron cambios significativos en cuanto a la distribución por edad, sexo, comorbilidad, ni signos o síntomas presentes al ingreso.

Tras los primeros síntomas, el 44,8% de los pacientes fueron trasladados al hospital en las primeras 6 h. La manifestación clínica de inicio más frecuente fue cefalea (76,5%) (tabla 1). El

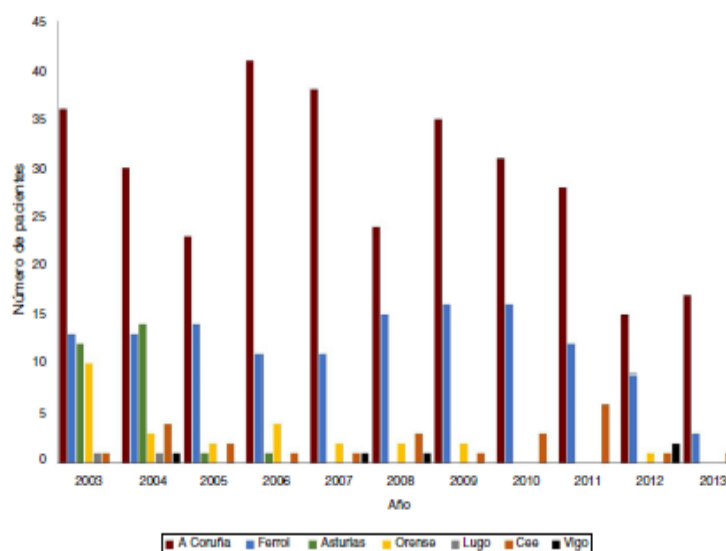


Figura 1 – Distribución según el área de referencia de los pacientes con hemorragia subaracnoidea espontánea ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña durante el periodo 2003-2013.

60,3% presentaba buen nivel de consciencia (GCS 14-15), con escasa sintomatología tanto según H-H (61,9%; grado I-II) como WFNS (60,4%; grado I-II). El 50,7% ( $n=272$ ) de los casos tenían un sangrado clasificable como Fisher IV. La media del APACHE II fue  $11,8 \pm 6,8$  y la del SOFA fue  $2,4 \pm 2,8$  (tabla 1).

El diagnóstico inicial se realizó mediante TC en 534 (99,6%) pacientes y mediante PL en 2 casos. Al 90,7% de los pacientes se les realizó alguna prueba diagnóstica para valorar la presencia de aneurisma, mientras que 21 (3,9%) casos fueron diagnosticados únicamente por la evidencia radiológica de HSA al ingreso. La presencia de aneurisma se constató en el 78,3% ( $n=396$ ) (16,9% múltiples aneurismas), siendo la localización más frecuente a nivel de la ACM (39,9%), arteria comunicante anterior (31,6%) y posterior (12,1%). El lado hemisférico más habitual fue el derecho (56,6%). Con relación a los pacientes sin diagnóstico de aneurisma, 16 (3,2%) presentaba una HSA perimesencefálica (HSA-PM) y 90 (17,9%) pacientes HSA-I (fig. 2).

Durante el periodo de estudio, se registró un aumento progresivo de la prevalencia de lesiones de tipo aneurismático, superando el 80% de todos los casos de HSA en los últimos años, en detrimento de la HSA-I. En aquellos pacientes con HSA-A, el tratamiento de elección más frecuente fue la embolización, aunque en el último periodo estudiado (2012-2013) se observa un aumento del clipaje quirúrgico (tabla 2).

Se objetivaron diferencias en cuanto a características sociodemográficas, comorbilidad o antecedentes personales, manifestaciones clínicas y situación al ingreso según el tipo de lesión (tabla 3). Así, los pacientes con HSA-PM presentaron al ingreso menor edad, eran con mayor frecuencia mujeres, presentaban menor comorbilidad e HTA con menos frecuencia. En este grupo no hubo ningún caso con antecedente de HSA previa, poliquistosis o neoplasia y ningún paciente

presentó como manifestación clínica inicial coma, focalidad o convulsión.

Comparando a los pacientes con HSA-A con aquellos con HSA-I, en la HSA-A son mayormente mujeres (63,9% vs. 46,7%;  $p=0,003$ ), presentan con mayor frecuencia HSA previa (7,8% vs. 1,1%;  $p=0,020$ ) y llegan al hospital de forma más precoz (< 6 h: 46,7% vs. 28,9%;  $p=0,009$ ). La clínica de inicio más habitual en ambos grupos fue cefalea (76,3% vs. 87,8%;  $p=0,017$ ), aunque menos habitual en el grupo de pacientes con HSA-A, donde se constató una mayor frecuencia de coma (37,6% vs. 11,1%;  $p<0,001$ ) (tabla 3).

Al ingreso en la UCI, los pacientes con HSA-I presentaron un mejor GCS (11,9 vs. 13,4;  $p \leq 0,001$ ), una puntuación menor en la escala H-H (2,8 vs. 2,1;  $p \leq 0,001$ ) y WFNS (2,8 vs. 2,2;  $p \leq 0,001$ ), con diferencias significativas. El riesgo de complicaciones valorado por la escala de Fisher fue significativamente mayor en los pacientes con HSA-A (3,3 vs. 2,9;  $p=0,001$ ). La gravedad global del paciente valorada por APACHE II (11,8 vs. 10,0;  $p=0,015$ ) y SOFA total día 0 (2,4 vs. 1,3;  $p \leq 0,001$ ) fue significativamente superior en el grupo aneurismático (tabla 3).

El pronóstico estimado por presencia de complicaciones neurológicas y sistémicas, mortalidad hospitalaria y GOS-Rankin a los 6 y 12 meses fue diferente según el tipo de lesión (tabla 4). Los pacientes con HSA-A presentaron un mayor porcentaje de complicaciones, mayor mortalidad y menor grado de independencia (GOS 4-5) a 6-12 meses.

## Discusión

Este estudio proporciona datos del perfil clínico, evolución y manejo de los pacientes ingresados con HSA en los últimos años en una UCI de un hospital terciario. Estudios con un



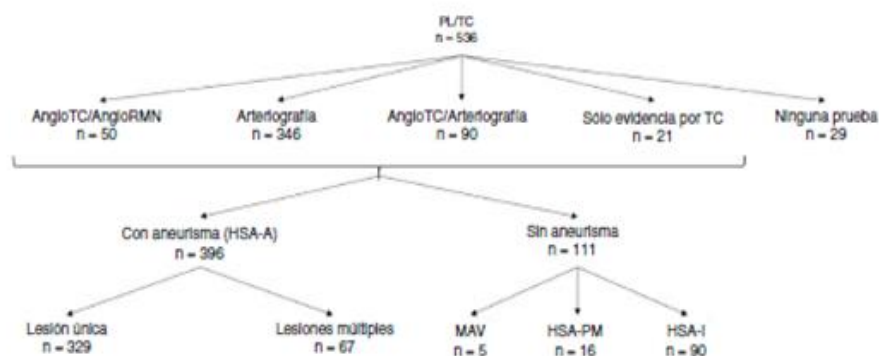
**Tabla 1 – Características sociodemográficas, antecedentes personales y manifestaciones clínicas al ingreso en pacientes con hemorragia subaracnoidea espontánea durante el período de estudio**

Variable	Total n = 536	2003-2005 n = 181	2006-2008 n = 156	2009-2011 n = 150	2012-2013 n = 49	P <sup>a</sup>
Edad (años), media ± DE (mediana)	56,9 ± 14,1 (56,5)	56,0 ± 14,5 (55,0)	56,7 ± 15,4 (56,0)	58,5 ± 12,6 (59,0)	56,4 ± 13,0 (54,0)	0,470
Sexo, n (%)						0,091
Hombre	218 (40,7)	87 (48,1)	59 (37,8)	53 (35,3)	19 (38,8)	
Mujer	318 (59,3)	94 (51,9)	97 (62,2)	97 (62,2)	30 (61,2)	
Antecedentes personales, n (%)						
HSA previa	35 (6,5)	18 (9,9)	9 (5,8)	7 (4,7)	1 (2,0)	-
HTA	224 (41,8)	70 (38,7)	71 (45,5)	62 (41,3)	21 (42,9)	0,649
Hábitos tóxicos	177 (33,0)	68 (37,6)	39 (25,0)	51 (34,0)	19 (38,8)	0,071
Tabaco	158 (29,5)	63 (34,8)	35 (22,4)	47 (31,3)	18 (36,7)	
Alcohol	48 (9,0)	21 (11,6)	10 (6,4)	13 (8,7)	4 (8,2)	
Cocaína	7 (1,3)	2 (1,1)	2 (1,3)	2 (1,3)	1 (2,0)	
Migraña	52 (9,7)	19 (10,5)	16 (10,3)	14 (9,3)	3 (6,1)	0,819
Poliquistosis	11 (2,1)	4 (2,2)	3 (1,9)	4 (2,7)	0 (0)	-
Anticoagulantes	54 (10,1)	14 (7,7)	16 (10,3)	22 (14,7)	2 (4,1)	0,088
Neoplasia	42 (7,8)	7 (3,9)	11 (7,1)	18 (12,0)	6 (12,2)	-
Índice de Charlson ajustado por edad, media ± DE (mediana)	2,0 ± 2,0 (2,0)	1,9 ± 1,6 (2,0)	2,0 ± 1,8 (2,0)	2,2 ± 1,9 (2,0)	2,2 ± 2,3 (2,0)	0,661
Demora atención hospitalaria, n (%)						
< 6 h	240 (44,8)	90 (49,7)	78 (50)	51 (34,0)	21 (42,9)	
6-12 h	177 (33,0)	53 (29,3)	45 (28,8)	63 (42,0)	16 (32,7)	
12-24 h	85 (15,9)	19 (10,5)	32 (20,5)	28 (18,7)	6 (12,2)	
> 24 h	34 (6,3)	19 (10,5)	1 (0,6)	8 (5,3)	6 (12,2)	
Manifestaciones clínicas iniciales, n (%)						
Cefalea	410 (76,5)	148 (81,8)	102 (65,4)	122 (81,3)	38 (77,6)	0,001
Mareo	290 (54,1)	109 (60,2)	71 (45,5)	86 (57,3)	24 (49,0)	0,037
Focalidad neurológica	63 (11,8)	21 (11,6)	19 (12,2)	20 (13,3)	3 (6,1)	0,596
Convulsiones	69 (12,9)	20 (11,0)	23 (14,7)	18 (12,0)	8 (16,3)	0,649
Coma (GCS < 9)	182 (34,0)	52 (28,7)	65 (41,7)	45 (30,0)	20 (40,8)	0,038
Escala de valoración neurológica, media ± DE (mediana)						
GCS	11,9 ± 4,1 (14,0)	12,2 ± 3,9 (15,0)	11,5 ± 4,4 (14,0)	12,2 ± 4,0 (14,0)	11,4 ± 4,5 (14,0)	0,399
H-H	2,7 ± 1,4 (2,0)	2,5 ± 1,3 (2,0)	2,9 ± 1,5 (2,0)	2,7 ± 1,4 (2,0)	2,9 ± 1,4 (2,0)	0,055
Escala de Fisher	3,2 ± 0,9 (4,0)	3,1 ± 1,0 (3,0)	3,1 ± 1,0 (3,0)	3,3 ± 0,9 (4,0)	3,3 ± 0,9 (4,0)	0,296
Escala WFNS	2,7 ± 1,5 (2,0)	2,6 ± 1,4 (2,0)	2,9 ± 1,5 (2,0)	2,6 ± 1,6 (2,0)	2,7 ± 1,7 (2,0)	0,067
Escala de valoración global, media ± DE (mediana)						
APACHE II	11,8 ± 6,8 (11,0)	10,6 ± 5,1 (10,0)	15,0 ± 7,4 (13,0)	10,8 ± 6,5 (10,5)	9,1 ± 7,2 (7,0)	< 0,001
Escala SOFA	2,4 ± 2,8 (1,0)	1,8 ± 2,4 (1,0)	3,0 ± 3,2 (2,0)	2,3 ± 2,6 (1,0)	2,7 ± 3,2 (1,0)	0,015

APACHE II: Acute Physiology Chronic Health Evaluation II; DE: desviación estándar; GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Hunt-Hess; HSA: hemorragia subaracnoidea; HTA: hipertensión arterial; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment; WFNS: World Federation Neurosurgeons Scale.  
<sup>a</sup> Se calcula al comparar HSA-A con la muestra de HSA-I. Se excluye los pacientes con HSA-PM por presentar un pronóstico muy diferente

Cómo citar este artículo: Mourel-Fariña M, et al. Perfil clínico y evolución de pacientes con hemorragia subaracnoidea durante 11 años. Neurocirugía. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neurcir.2020.03.007>

Este artículo para Anonymous User (iva) en Región de Murcia Consejería de Sanidad de ClinicalKey es por Elsevier en junio 02, 2020.



**Figura 2 – Distribución de los pacientes tras el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea según los hallazgos de las pruebas realizadas. PL: punción lumbar; TC: tomografía computerizada; HSA-A: hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática; MAV: malformación arteriovenosa; HSA-PM: hemorragia subaracnoidea espontánea perimesencefálica; HSA-I: hemorragia subaracnoidea espontánea idiopática.**

número suficiente de pacientes que permitan comparar los diferentes patrones de HSA no son habituales, por lo que un registro de 536 casos recogidos durante una década constituye una buena oportunidad para analizar las características de la población, tanto de forma global como en función del subtipo.

El número de ingresos ha permanecido estable hasta los 2 últimos años del registro, en los que se observa un descenso progresivo, en probable relación con el desarrollo de unidades de intervencionismo neurorradiológico en áreas sanitarias que previamente derivaban los pacientes al CHUAC. La incidencia en el año 2013 fue 4,3 casos/100.000 habitantes/año, menor que la descrita de forma global en la literatura internacional<sup>3</sup>, influida por áreas geográficas con alta prevalencia<sup>6</sup>. En nuestro país, no existen datos epidemiológicos generales, aunque sí algún dato referido a alguna comunidad autónoma, que describen una incidencia ligeramente superior (5,7-7 casos/100.000 habitantes/año)<sup>19,20</sup>.

#### Descripción de la población

Coincidiendo con otras publicaciones a nivel nacional/internacional<sup>1,6,13,19-21</sup>, en esta serie las características demográficas a lo largo de los años se han mantenido estables, con una edad media de  $56,9 \pm 14,1$  años y una mayor incidencia en el sexo femenino (1,5:1). Existen estudios que cuestionan el predominio del sexo femenino<sup>17,22</sup>, lo que se puede atribuir a una base poblacional heterogénea con diferencias geográficas en la atención sanitaria.

Al ser una población joven, los antecedentes personales y la comorbilidad son leves (índice de Charlson: media 2,0) y no se detectan diferencias en esta variable en los distintos periodos. El antecedente más frecuente fue HTA (40%), seguido del consumo de tóxicos (35%); ambos se consideran los principales factores de riesgo modificables<sup>6,23</sup>. La clínica de inicio más frecuente fue cefalea súbita-intensa (75%), similar a lo descrito en la literatura<sup>6,13,24</sup>.

La demora hasta la atención hospitalaria se mantuvo estable con los años, el 93,7% de los pacientes en las primeras 24 h. La precocidad en llegar al centro hospitalario puede

relacionarse con la gravedad y un peor grado neurológico en el momento de la presentación (coma: 37,4%). También es fundamental la actuación de los servicios de urgencia extrahospitalaria que, en nuestro medio, están ampliamente desarrollados con tiempos de actuación breves. La latencia en acudir al hospital y ser diagnosticado es variable en la literatura, dependiendo de la zona geográfica, y pone de manifiesto que el retraso empeora el pronóstico<sup>25</sup>.

#### Escalas pronósticas al ingreso

La distribución de las escalas de gravedad, aparte de permitir comparar poblaciones, tiene implicaciones pronósticas<sup>6</sup>. La distribución de los grados clínicos en nuestro estudio es similar a la publicada en otras series, haciéndolo comparable con publicaciones previas<sup>13,19,20,25,26</sup>. La media en GCS fue 12 puntos, similar a lo descrito por Takagi et al. (12,5 puntos)<sup>27</sup>. Más de la mitad de los pacientes presentaban buen grado neurológico (H-H I-II: 61,9%; WFNS I-II: 60,5%) y elevado riesgo de desarrollar complicaciones (Fisher 3-4: 70,7%). Con relación a las escalas de gravedad global, la mayoría de los estudios publicados no las describen. Esta serie presenta un APACHE II medio  $11,8 \pm 6,8$  y SOFA total  $2,4 \pm 2,8$ , traduciendo baja morbilidad, siendo el componente neurológico el de mayor relevancia ( $1,5 \pm 1,6$ ) seguido del respiratorio ( $0,6 \pm 0,9$ ).

#### Procedimientos diagnóstico-terapéuticos

En nuestra serie, el diagnóstico se hizo mediante TC sin contraste en el 99,6% de los pacientes, precisando la realización de PL en solo 2 pacientes, tal y como describen las guías vigentes<sup>5,28,29</sup>. Se ha de reseñar que dicho resultado puede estar influido por la precocidad en la atención hospitalaria, ya que la TC en las primeras 24 h presenta una sensibilidad del 95%<sup>24,30</sup>.

La TC y el estudio angiográfico proporcionan el diagnóstico etiológico en el 100% de los casos<sup>30</sup>, permitiendo clasificar la HSA en diferentes subtipos. Similar a los diferentes estudios, en nuestra serie el grupo más frecuente es HSA-A (78,3%),

**Tabla 2 – Distribución de los pacientes con hemorragia subaracnoidea espontánea según el tipo de lesión durante el periodo de estudio, y manejo terapéutico de las lesiones aneurismáticas**

Variable	Total	2003-2005	2006-2008	2009-2011	2012-2013	p
Tipo de lesión, n (%)						
Aneurismática	396 (78,1)	123 (72,8)	109 (76,8)	122 (82,4)	42 (87,5)	0,008
Malformación AV	5 (1,0)	3 (1,8)	1 (0,7)	0 (0)	1 (2,1)	-
Perimesencefálica	16 (3,1)	3 (1,8)	3 (3,5)	7 (4,7)	1 (2,1)	-
Idiopática	90 (17,8)	40 (23,7)	27 (19)	19 (12,8)	4 (8,3)	0,002
Tratamiento del aneurisma, n (%)						
Embolización	322 (81,3)	96 (85,0)	87 (88,8)	94 (87,0)	29 (85,3)	0,866
Completa	306 (95,0)					
Incompleta	231 (75,5)					
Stent	59 (19,3)					
16 (5,2)						
Días desde la lesión hasta arteriografía terapéutica, media ± DE (mediana)	1,7 ± 3,4 (1,0)	1,7 ± 1,8 (1,0)	1,6 ± 3,8 (1,0)	1,7 ± 2,7 (1,0)	2,8 ± 6,5 (1,0)	0,065
Clipaje, n (%)	16 (5,0)	3 (2,5)	3 (2,8)	6 (4,9)	4 (9,5)	-
Días desde la lesión hasta cirugía, media ± DE (mediana)	5,9 ± 12,6 (1,0)	2,3 ± 4,5 (2,0)	11,3 ± 17,9 (1,0)	7,3 ± 17,5 (0)	2,2 ± 2,6 (2,0)	-

DE: desviación estándar.



**Tabla 3 – Características sociodemográficas, antecedentes, manifestaciones y situación clínica al ingreso según tipo de lesión en pacientes con hemorragia subaracnoidea espontánea**

Variable	Aneurismática n = 396	Perimesencefálica n = 16	Idiopática n = 90	p*
Edad (años), media ± DE (mediana)	56,5 ± 13,6 (56,0)	51,9 ± 12,4 (53,5)	59,7 ± 15,3 (58,0)	0,053
Sexo, n (%)				0,003
Hombre	253 (63,9)	6 (37,5)	42 (46,7)	
Mujer	143 (36,1)	10 (62,5)	48 (53,3)	
Demora en la atención hospitalaria, n (%)				0,009
< 6 h	185 (46,7)	9 (56,3)	26 (28,9)	
6-12 h	128 (32,3)	4 (25,0)	34 (37,8)	
12-24 h	58 (14,6)	3 (18,8)	23 (25,6)	
> 24 h	25 (6,3)	0	7 (7,7)	
Antecedentes personales, n (%)				
HSA previa	31 (7,8)	0	1 (1,1)	0,020
HTA	168 (42,4)	3 (18,8)	35 (38,9)	0,539
Hábitos tóxicos	141 (35,6)	6 (37,5)	25 (27,8)	0,157
Migraña	42 (10,6)	3 (18,8)	5 (5,6)	0,143
Poliquistosis	9 (2,3)	0	0	0,221
Anticoagulantes	38 (9,6)	2 (12,5)	11 (12,2)	0,455
Neoplasia	30 (7,6)	0	8 (8,9)	0,675
Índice de Charlson ajustado por edad, media ± DE (mediana)	2,0 ± 1,9 (2,0)	1,4 ± 1,5 (1,0)	2,4 ± 1,9 (2,0)	0,045
Manifestaciones clínicas al ingreso, n (%)				
Cefalea	302 (76,3)	15 (93,8)	79 (87,8)	0,017
Mareo	215 (54,3)	11 (68,8)	56 (62,2)	0,172
Focalidad neurológica	47 (11,9)	0	11 (12,2)	0,926
Convulsiones	58 (14,6)	0	8 (8,9)	0,150
Coma (GCS < 9)	149 (37,6)	0	10 (11,1)	< 0,001
Escalas pronósticas, media ± DE (mediana)				
GCS	11,9 ± 4,0 (14,0)	15,0 ± 0,0 (15,0)	13,4 ± 3,3 (15,0)	< 0,001
Hunt-Hess	2,8 ± 1,4 (2,0)	1,5 ± 0,5 (1,5)	2,1 ± 1,2 (2,0)	< 0,001
Escala de Fisher	3,3 ± 0,9 (4,0)	2,0 ± 1,0 (2,0)	2,9 ± 1,1 (3,0)	0,001
WFNS	2,8 ± 1,5 (2,0)	1,3 ± 0,4 (1,0)	2,2 ± 1,3 (2,0)	< 0,001
APACHE II	11,8 ± 6,4 (11,0)	8,3 ± 4,7 (8,5)	10,0 ± 5,6 (9,0)	0,015
SOFA total	2,4 ± 2,6 (1,0)	0,3 ± 0,6 (0,0)	1,3 ± 2,1 (0,0)	< 0,001

APACHE: Acute Physiology Chronic Health Evaluation II; DE: desviación estándar; GCS: Glasgow Coma Scale; H-H: Hunt-Hess; HSA: hemorragia subaracnoidea; HTA: hipertensión arterial; SOFA: Secuencial Organ Failure Assessment; WFNS: World Federation Neurosurgeons Scale.

\* p valor para la comparación del grupo aneurismático con la muestra de pacientes HSA idiopática.

seguido por HSA-I (17,9%) y HSA-PM (3,2%)<sup>6,10,11,20,28,29,31,32</sup>. En el caso de la HSA-I, se describe una frecuencia variable, desde un 19% hasta un 12,2% en función de los estudios<sup>11,28,29,31,33</sup>, pero con una tendencia descendente a lo largo de los años. Konczalla et al.<sup>33</sup> describen una baja incidencia de HSA-I (12%) pero con incremento en los últimos 15 años a nivel global, relacionándolo con aumento de medicación antiagregante/anticoagulante. A nivel nacional, se describe mayor proporción que en series internacionales, lo que se puede atribuir a los avances en la sensibilidad de las técnicas diagnósticas, ya que dichos estudios son anteriores en el tiempo a las series internacionales<sup>11,13</sup>. En nuestra serie, la proporción de HSA-I es menor que en las series nacionales, en probable relación con un mejor diagnóstico por ser posterior a los estudios descritos, y con un descenso progresivo de medicación antiagregante/anticoagulante.

La mayoría de los aneurismas son únicos, localizados en circulación anterior del polígono de Willis, similar a lo reportado en la literatura<sup>13,28,34,35</sup>. El tratamiento endovascular se realizó en el 85% de los aneurismas, considerándose el abordaje de elección en pacientes subsidiarios, según las guías vigentes en ese momento<sup>2,6,15</sup>, con un aumento en los

últimos años de la técnica quirúrgica con relación a un equipo neuroquirúrgico más proactivo y a una protocolización del tratamiento intervencionista.

#### Características en función del patrón de sangrado

En nuestra muestra, predomina el género masculino en HSA-A y el femenino en la HSA-I, al contrario de lo publicado por la mayoría de autores<sup>6,11,31</sup>. Coincidimos con la literatura en la media de edad (55-58 años)<sup>6</sup>, los antecedentes personales<sup>23</sup> y, en el caso de HSA-PM, una menor edad de presentación (51,9 ± 12 años) y menos frecuencia de HTA (18,8%)<sup>36</sup>.

Los pacientes con HSA-I presentaron mejor grado clínico al ingreso y menos cantidad de sangre en la TC, en comparación con los pacientes con HSA-A. Fue coma la tercera manifestación clínica más frecuente en HSA-A (37,6% de este grupo), hallazgo que supera a la mayoría de las series publicadas<sup>6,34,37</sup>. Schwartz y Solomon<sup>38</sup> describen que el 100% de sus pacientes con HSA-PM presentaron un valor r-II en la escala H-H, similar a lo que ocurre en nuestra serie, reafirmando el curso benigno de la HSA-PM<sup>11</sup>. El carácter benigno que muestran los pacientes con HSA-PM en todas las series

Cómo citar este artículo: Mourelo-Fariña M, et al. Perfil clínico y evolución de pacientes con hemorragia subaracnoidea durante 11 años. *Neurocirugía*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.01.007>.

Publicado por Admonition User (n/a) en Región de Murcia Colección de Salud de ClinicalKey es por Elsevier en junio 02, 2020.

**Tabla 4 – Complicaciones y pronóstico según el tipo de lesión**

	Aneurismática n = 396	Perimesencefálica n = 16	Idiopática n = 90	p*
<b>Complicaciones relacionadas con la HSA, n (%)</b>				
Resangrado	40 (10,1)	0	2 (2,2)	< 0,001
Vasoespasmo	176 (44,4)	2 (12,5)	11 (12,2)	< 0,001
Hidrocefalia	122 (30,8)	0	23 (25,6)	0,326
<b>Complicaciones sistémicas, n (%)</b>				
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	113 (28,5%)	1 (6,3)	34 (37,8)	0,007
<b>Escala pronóstica</b>				
GOS* al alta de UCI, media ± DE (mediana)	3,9 ± 1,0 (4,0)	4,9 ± 0,3 (5,0)	4,4 ± 0,8 (5,0)	< 0,001
4-5, n (%)	195 (65,2)	16 (100)	69 (85,2)	0,001
≤ 3, n (%)	104 (34,8)	0 (0)	12 (14,8)	
GOS* a los 6 meses, media ± DE (mediana)	4,2 ± 0,9 (5,0)	4,8 ± 0,4 (5,0)	4,7 ± 0,7 (5,0)	< 0,001
4-5, n (%)	190 (78,8)	15 (100)	64 (92,8)	0,008
≤ 3, n (%)	51 (21,2)	0 (0)	5 (7,2)	
GOS* a los 12 meses, media ± DE (mediana)	4,5 ± 0,8 (5,0)	4,9 ± 0,3 (5,0)	4,8 ± 0,6 (5,0)	0,011
4-5, n (%)	203 (85,7)	15 (100)	62 (95,4)	0,034
≤ 3, n (%)	34 (14,3)	0 (0)	3 (4,6)	
Rankin a los 6 meses, media ± DE (mediana)	1,7 ± 1,4 (1,0)	0,6 ± 0,7 (1,0)	1,0 ± 1,3 (1,0)	< 0,001
< 3, n (%)	167 (70,8)	13 (100)	59 (88,1)	0,004
3-5, n (%)	69 (29,2)	0 (0)	8 (11,9)	
Rankin a los 12 meses, media ± DE (mediana)	1,1 ± 1,4 (0,0)	0,3 ± 0,6 (0,0)	0,6 ± 1,0 (0,0)	0,016
< 3, n (%)	195 (83,3)	13 (100)	58 (93,5)	0,042
3-5, n (%)	39 (16,7)	0 (0)	4 (6,5)	

DE: desviación estándar; GOS: Glasgow Outcome Scale; HSA: hemorragia subaracnoidea; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

\* p valor para la comparación del grupo aneurismático con la muestra de pacientes HSA idiopática

abre el debate sobre la necesidad de ingreso en UCI, aunque deberían abordarse cuestiones sin resolver, como el origen del sangrado (venoso/arterial) o factores determinantes de su buen pronóstico<sup>36,39</sup>. Cabe destacar que, a pesar de su presentación benigna, en el 100% de los pacientes con HSA-PM se diagnosticaron en < 24 h.

#### Complicaciones y evolución final en función del patrón de sangrado

La complicación neurológica más grave fue resangrado (10,9%) y más frecuente vasoespasmo (49,0%), resultados equivalentes a la literatura<sup>22,40</sup>. Hallamos diferencias en la presencia de complicaciones entre subtipos: mayor proporción de complicaciones neurológicas en HSA-A frente a la HSA-I, traducándose en un mejor pronóstico al alta en la HSA-I, similar a diferentes estudios<sup>9-11,36,41</sup>.

La mortalidad global de nuestra serie fue del 24%, incrementándose hasta el 28,2% si se consideran solo HSA-A, al igual que en otras series<sup>3,13,18,20,21,28,29</sup>. Apreciamos una mejoría progresiva en el pronóstico del conjunto global de la muestra conforme pasa el tiempo valorado por el GOS. A los 12 meses del episodio, el 85,7% de los pacientes que sobreviven en HSA-A son independientes para las actividades de la vida diaria (GOS 4-5) y el 95,4% en aquellos con HSA-I, dato que mejora ligeramente los resultados internacionales<sup>2,3,18</sup>. Coincidimos con Nieuwkamp et al.<sup>5</sup>, que describen mejores datos de supervivencia al año para la HSA-A (89,8%), lo que podría estar en relación con una mejor estrategia de manejo, una mayor implicación del servicio de Rehabilitación o con que los pacientes con mayor morbilidad fallecen antes.

**Limitaciones del estudio:** la principal limitación es debida al hecho de que los datos son obtenidos en un solo hospital y de forma retrospectiva. Sin embargo, estudiamos un amplio número de pacientes permitiendo un tamaño muestral en cada uno de los subgrupos de HSA suficiente para sacar conclusiones. Estos pacientes se agruparon según los mismos criterios diagnósticos y recibieron tratamientos similares, incrementando la validez interna del estudio. El estudio se ha realizado en un centro hospitalario de referencia para HSA, lo que podría incurrir en un sesgo de selección al recibir pacientes más graves. La naturaleza retrospectiva lo hace vulnerable a los sesgos de información, minimizados al ser la recogida de datos realizada por un único investigador. No obstante, permite una visión de la evolución en Galicia.

Finalmente, los resultados obtenidos revelan que, en nuestra población, el número de casos atendidos de HSA ha permanecido estable en los primeros años del estudio, con una tendencia descendente en los últimos. La HSA-A presenta un cuadro clínico inicial más grave, probablemente relacionado con la cuantía del sangrado, lo que deriva en mayor frecuencia de complicaciones y mortalidad, aunque aquellos que sobreviven tienen buen estado funcional al año. La HSA-I representa el 17,9% de todos los episodios, tiene mejor pronóstico y menor riesgo de complicaciones. La HSA-PM destaca por su benignidad. Para confirmar estos datos sería necesario la realización de un estudio multicéntrico.

#### Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Cómo citar este artículo: Mourelo-Fariña M, et al. Perfil clínico y evolución de pacientes con hemorragia subaracnoidea durante 11 años. *Neurocirugía*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.03.003>  
 Recopilado por Neurocirugía (Vol. 70) en Revista de Neurológica de la Comunidad de Sanidad de ClinicalKey.es por Elsevier en junio 02, 2020.



### Conflicto de intereses

Ninguno.

### BIBLIOGRAFÍA

- Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369:306-18.
- Lovelock CE, Rinkel GJ, Rothwell PM. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage: Population-based study and systematic review. *Neurology*. 2010;74:1494-501.
- Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: A systematic review. *Lancet Neurol*. 2009;8:355-69.
- Hughes JD, Bond KM, Mekary RA, Dewan MC, Rattani A, Batichon R, et al. Estimating the global incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review for central nervous system vascular lesions and meta-analysis of ruptured aneurysms. *World Neurosurg*. 2018;115:430-47.
- 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;8:635-42.
- Connolly ES, 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;43:1711-37.
- Rinkel GJ, Wijndicks EF, Vermeulen M, Ramos LM, Tanghe HL, Hasan D, et al. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12:829-34.
- Fisher CM, Kistler JR, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6:1-9.
- Van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: A nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985;35:493-7.
- Elhadi AM, Zabramski JM, Almefty KK, Mendes GA, Nakaji P, McDougall CG, et al. Spontaneous subarachnoid hemorrhage of unknown origin: Hospital course and long-term clinical and angiographic follow-up. *J Neurosurg*. 2015;122:663-70.
- Sarabia R, Lagares A, Fernández-Alén JA, Aríkan F, Vilalta J, Ibáñez J, et al. Idiopathic subarachnoid hemorrhage: A multicentre series of 220 patients. *Neurocirugía (Astur)*. 2010;21:441-51.
- Martínez-Mañás R, Ibáñez G, Macho J, Gastón F, Ferrer E. [A study of 234 patients with subarachnoid hemorrhage of aneurysmal and cryptogenic origin]. *Neurocirugía (Astur)*. 2002;13:181-93 [discussion 93-5].
- Lagares A, de Toledo P, Fernández-Alén JA, Ibáñez J, Aríkan F, Sarabia R, et al. [Spontaneous subarachnoid haemorrhage multicenter database from the group for the Study of Vascular Pathology of the Spanish Society for Neurosurgery: presentation, inclusion criteria and development of an internet-based registry]. *Neurocirugía (Astur)*. 2008;19:405-15.
- Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, Beltrán A, Fuset MP. [Spontaneous subarachnoid haemorrhage: A study of 462 patients]. *Rev Neurol*. 2008;46:705-8.
- 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;366:809-17.
- Josephson SA, Douglas VC, Lawton MT, English JD, Smith WS, Ko NU. Improvement in intensive care unit outcomes in patients with subarachnoid hemorrhage after initiation of neurointensivist co-management. *J Neurosurg*. 2010;112:626-30.
- Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31:1054-61.
- Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2011;10:349-56.
- Sevillano MD, Nombela L, Duarte J. [Epidemiological, clinical and prognostic aspects of subarachnoid hemorrhage in Segovia]. *Rev Neurol*. 1999;29:957-61.
- Muñoz-Sánchez MA, García-Alfaro C, Muñoz-López A, Guerrero-López F, Jiménez-Moragas JM, Murillo-Cabezas F, et al. [The EHS project: The study of spontaneous subarachnoid haemorrhages in Andalusia. Incidence and results]. *Rev Neurol*. 2003;36:301-6.
- Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, et al. 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;8:427-33.
- Muñoz-Sánchez MA, Cayuela-Domínguez A, Murillo-Cabezas F, Navarrete-Navarro P, Muñoz-López A, Guerrero-López F, et al. [Improving the outcomes in spontaneous subarachnoid haemorrhage: The EHS project]. *Rev Neurol*. 2009;49:399-404.
- 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;36:2773-80.
- Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, et al. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013;310:1248-55.
- 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;123:621-8.
- Konczalla J, Schmitz J, Kashefiolasi S, Senft C, Platz J, Seifert V. Non-aneurysmal non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: Effect of rehabilitation at short-term and in a prospective study of long-term follow-up. *Top Stroke Rehabil*. 2016;23:261-8.
- Takagi K, Tamura A, Nakagomi T, Nakayama H, Gotoh O, Kawai K, et al. How should a subarachnoid hemorrhage grading scale be determined based solely on the Glasgow Coma Scale? *Neurosurgery*. 1999;90:680-7. <http://refhub.elsevier.com/S11300>
- Vivancos J, Giló F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F, et al. Clinical practice guidelines for subarachnoid haemorrhage. *Diagnosis and treatment Neurología*. 2016;31:649-50.
- Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Aríkan F, Sarabia R, Horcajadas A, et al. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Group of study of Cerebrovascular Pathology of the Spanish Society of Neurosurgery management guideline]. *Neurocirugía (Astur)*. 2011;22:93-115.

Cómo citar este artículo: Mourelo-Fariña M, et al. Perfil clínico y evolución de pacientes con hemorragia subaracnoidea durante 11 años. *Neurocirugía*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.neucir.2020.03.007>

© 2020 por los Autores. Este artículo es propiedad de la Comisión de Sanidad de Castilla-La Mancha y es por Elsevier en junio 02, 2020.

30. Westerlaan HE, van Dijk MJ, Jansen-van der Weide MC, de Groot JC, Groen RJ, Mooij JJ, et al. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis—systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;258:134-45.
31. Flaherty ML, Haverbusch M, Kissela B, Kleindorfer D, Schneider A, Sekar P, et al. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: Incidence, risk factors, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005;14:267-71.
32. Vermeer SE, Rinkel GJ, Algra A. Circadian fluctuations in onset of subarachnoid hemorrhage. New data on aneurysmal and perimesencephalic hemorrhage and a systematic review. *Stroke*. 1997;28:805-8.
33. Konczalla J, Kashefolasl S, Brawanski N, Senft C, Seifert V, Platz J. Increasing numbers of nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage in the last 15 years: Antithrombotic medication as reason and prognostic factor? *J Neurosurg*. 2016;124:1731-7.
34. Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al. The barrow ruptured aneurysm trial: 6-year results. *J Neurosurg*. 2015;123:609-17.
35. Rahmanian A, Ghaffarpasand F, Derakhshan N. Surgical outcome of patients with very small intracranial aneurysms: A single-center experience from Southern Iran. *World Neurosurg*. 2017;98:470-8.
36. Şahin S, Delen E, Korfali E. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: Etiologies, risk factors, and necessity of the second angiogram. *Asian J Neurosurg*. 2016;11:50-3.
37. Claassen J, Rahman SA, Huang Y, Frey HP, Schmidt JM, Albers D, et al. Causal structure of brain physiology after brain injury from subarachnoid hemorrhage. *PLOS ONE*. 2016;11:e0149878.
38. Schwartz TH, Solomon RA. Perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: Review of the literature. *Neurosurgery*. 1996;39:433-40 [discussion 40].
39. Konczalla J, Kashefolasl S, Brawanski N, Lescher S, Senft C, Platz J, et al. Cerebral vasospasm and delayed cerebral infarctions in 225 patients with non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: The underestimated risk of Fisher 3 blood distribution. *J Neurointerv Surg*. 2016;8:1247-52.
40. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the timing of aneurysm surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg*. 1990;73:18-36.
41. İldan F, Tuna M, Erman T, Göçer AI, Cetinalp E. Prognosis and prognostic factors in nonaneurysmal perimesencephalic hemorrhage: A follow-up study in 29 patients. *Surg Neurol*. 2002;57:160-5 [discussion 5-6].

## ANEXO IV


En este anexo se presenta un artículo científico publicado en la revista Neurocritical Care que muestra un factor de impacto de 2,720 según el SCI Journal Citation Reports 2019, lo que la sitúa en el primer cuartil de área de conocimiento en Medicina Intensiva. En él se presentan los resultados de la investigación que ha motivado la presente tesis doctoral.

**Mourello-Fariña M, Pértega-Díaz S, Galeiras-Vázquez R. A model for prediction in-hospital mortality in patients with subarachnoid haemorrhage. Neurocritical care. 2020**

ORIGINAL WORK



# A Model for Prediction of In-Hospital Mortality in Patients with Subarachnoid Hemorrhage

Mónica Mourelo-Fariña<sup>1\*</sup> , Sonia Pértega<sup>2</sup> and Rita Galeiras<sup>1</sup>

© 2020 Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature and Neurocritical Care Society

## Abstract

**Background:** Despite being a rare cause of stroke, spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH) is associated with high mortality rates. The prediction models that are currently being used on SAH patients are heterogeneous, and few address premature mortality. The aim of this study was to develop a mortality risk stratification score for SAH.

**Methods:** A retrospective study was carried out with 536 patients diagnosed with SAH who had been admitted to the intensive care unit (ICU) at the University Hospital Complex of A Coruña (Spain) between 2003 and 2013. A multivariate logistic regression model was developed to predict the likelihood of in-hospital mortality, adjusting it exclusively for variables present on admission. A predictive equation of in-hospital mortality was then computed based on the model's coefficients, along with a points-based risk-scoring system. Its discrimination ability was also tested based on the area under the receiver operating characteristics curve and compared with previously developed scores.

**Results:** The mean age of the patients included in this study was  $56.9 \pm 14.1$  years. Most of these patients (73.9%) had been diagnosed with aneurysmal SAH. Their median length of stay was 7 days in the ICU and 20 days in the general hospital ward, with an overall in-hospital mortality rate of 28.5%. The developed scales included the following admission variables independently associated with in-hospital mortality: coma at onset [odds ratio (OR) = 1.87;  $p = 0.028$ ], Fisher scale score of 3–4 (OR = 2.27;  $p = 0.032$ ), Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score within the first 24 h (OR = 1.10;  $p < 0.001$ ), and total Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score on day 0 (OR = 1.19;  $p = 0.004$ ). Our predictive equation demonstrated better discrimination [area under the curve (AUC) = 0.835] (bootstrap-corrected AUC = 0.831) and calibration properties than those of the HAIR scale (AUC = 0.771;  $p \leq 0.001$ ) and the Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage scale (AUC = 0.814;  $p = 0.154$ ).

**Conclusions:** In addition to the conventional risk factors for in-hospital mortality, in our study, mortality was associated with the presence of coma at onset of the condition, the physiological variables assessed by means of the APACHE II scale within the first 24 h, and the total SOFA score on day 0. A simple prediction model of mortality was developed with novel parameters assessed on admission, which also assessed organ failure and did not require a previous etiological diagnosis.

**Keywords:** Spontaneous subarachnoid hemorrhage, Score, In-hospital mortality, Prediction model

\*Correspondence: [monica.mourelo@gmail.com](mailto:monica.mourelo@gmail.com); [monica.mourelo.farina@sergas.es](mailto:monica.mourelo.farina@sergas.es)

<sup>1</sup> Critical Care Unit, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), SERGAS, Universidade de A Coruña (UDC), As Xubias, 15006 A Coruña, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



## Introduction

Non-traumatic or spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH) is a condition with a complex pathogenesis, which, despite representing the least frequent stroke subtype (5%) [1, 2] has devastating consequences and is associated with high morbidity and mortality rates [3, 4]. After surviving the initial hemorrhage, only 33% of these patients progress well after receiving treatment and 50% develop some type of secondary morbidity [5, 6].

Establishing a prognosis on admission is crucial in these patients and depends on the assessment of clinical variables associated with a certain degree of short- or long-term disability and the likelihood of death [7–10]. Prognostic factors with a positive impact should also be considered, such as those resulting from the advancement of both diagnostic and therapeutic radiological techniques.

Different types of prognostic scales have been applied to SAH patients, including the Glasgow Coma Scale (GCS) [11], despite not having been specifically developed for this pathology. The first prognostic indicators developed specifically for this condition were the Hunt and Hess scale (H–H) and the World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) classification [12, 13], based on the patients' level of consciousness and the clinical presentation on admission. These scales do not consider the failure of other systems, which may cause the risk of mortality to be underestimated. Another limitation is their ambiguous terminology, which may cause inter-observer variability [14]. Imaging tests also have prognostic implications, as they allow patients to be classified according to their bleeding pattern [9, 15–17]. Other relevant factors not included in traditional predictive models are the patient age, their neurological grade at admission, and the clot thickness revealed in computed tomography (CT) images [7, 18, 19].

Different scales have therefore been developed to better estimate the prognosis of SAH, such as the H–H, Age, Intraventricular hemorrhage, and Rebleed (HAIR) scale and the Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage (FRESH) scale [5, 20]. Most of these scales have significant limitations, such as the need to perform complex calculations or the inclusion of variables collected during the patients' hospital stay [5, 21].

The predictive models currently used on patients with SAH are heterogeneous, and the best predictive scale is yet to be defined. Thus, without forgetting the relevance of updating and externally validating existing models, the development of new predictive models such as the one proposed in this work may have additional benefits because it allows us to explore the impact on mortality risk prediction of including the scales most often used to evaluate critical patients that were excluded from other

studies. In this sense, we wanted to evaluate the role of organ failure in the prognosis of these patients. Hence, in this study we sought to develop a prognostic model for SAH that would allow the likelihood of in-hospital mortality to be predicted based on patient admission variables with the use of simple calculations.

## Methods

### Study Design

This was a retrospective observational follow-up study of patients aged  $\geq 15$  years and diagnosed with SAH based on the criteria of the Neurocritical Care Society (NCS) [6] who were admitted to the ICU at the University Hospital Complex of A Coruña (CHUAC, *Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña*) between 2003 and 2013 ( $n=536$ ). This ICU is equipped with 32 surgical beds and serves approximately 990 critical patients every year. Patients admitted to this unit are referred from the Emergency Room at the same clinic or from clinics located in the referral area. From the beginning of the study until 2009/2010, our hospital was a reference site for other health care areas in which neuro-interventionism was being developed and from which complex cases were referred to our unit.

Patients meeting the following criteria were excluded from the study: (a) a suspected diagnosis of subarachnoid hemorrhage not confirmed by imaging tests [CT/cranial magnetic resonance imaging (MRI) scan] or a lumbar puncture, (b) a post-traumatic subarachnoid hemorrhage, or (c) the existence of an aneurysm with no associated subarachnoid hemorrhage. Patients with a diagnosis of perimesencephalic SAH (PM-SAH) according to Rinkel's criteria [15] were also excluded from the calculations used in the mortality prediction model because of the clearly differentiated prognosis of this subtype from that of aneurysmal (A-SAH) and idiopathic (I-SAH) SAH.

### Parameters

Patient data were obtained by reviewing their medical records. Variables relating to their demographic characteristics (age and sex), comorbidities (assessed by Charlson index), SAH (delayed hospital arrival and symptomatology at onset), severity (GCS [11], H–H [12], WFNS [13], Fisher [18], Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) [22], and Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) [23] scores), diagnosis (CT/MRI/arteriography), therapeutic management (embolization or surgical clipping), and complications occurring during the arteriography procedure were collected. Finally, data on the patient length of hospital stay (days), in-hospital mortality rates, and cause of death after the patients' discharge from the hospital were also collected.

IBM Corp., Armonk, NY) and R (version 2.12.2) software for Windows.

**Ethical Aspects**

At all times, the study was carried out respecting the ethical and legal requirements demanded by the applicable biomedical research regulations in force, and confidentiality was ensured in accordance with the provisions of the current data protection legislation. The study was approved by the Galician Clinical Research Ethics Committee (CAEIG, *Comité Autónomo de Ética de Investigación de Galicia*) (authorization code 2012/268).

**Results**

A total of 536 patients with a mean age of  $56.9 \pm 14.1$  years, 60% of whom were women, were included in this study (Fig. 1). An aneurysm was detected in 73.9% of the patients ( $n=396$ ). Of the remaining patients, 16 (3.0%) had a PM-SAH and 90 (16.8%) had an I-SAH. The neurological severity of the condition on admission was mild in most cases, with 60.3% of the patients having a GCS of 14–15, 61.9% with a H–H grade of I–II, and 60.4% had a WFNS grade of I–II, except for the Fisher scale, which classified 50.7% of the cases as grade IV. At the time of patient admission to the ICU, the APACHE II and SOFA severity scales yielded mean scores of  $11.8 \pm 6.8$  and  $2.4 \pm 2.8$ , respectively. The neurological complications observed during the patients' stays in the unit were, in a decreasing order of frequency, coma

(46.5%), vasospasm (35.4%), hydrocephalus (28.0%), and, finally, rebleeding (7.8%).

The mean length of stay of the patients was  $9.8 \pm 9.1$  days (median stay=7 days) in the ICU and  $36.5 \pm 90.2$  days (median stay=20 days) in the general hospital ward. In-hospital mortality was calculated at 28.5% (95% CI=24.6–32.5%).

None of the patients with PM-SAH died during their stay in the hospital, and this condition was associated with the shortest lengths of stay both in the ICU (median length=3.5 days) and in the general hospital ward (median length=19.5 days). The in-hospital mortality rates and lengths of stay in the ICU for patients with A-SAH were much higher than those of the patients with I-SAH (28.5% vs. 12.2% ( $p=0.001$ ); median length of stay of 9 days vs. 4 days), with no differences being observed in the median length of stay in the general hospital ward at around 21 days.

Table 1 shows the association of different admission variables with the in-hospital mortality rates seen among our patient population calculated by means of a bivariate analysis. The multivariate analysis determined that the variables that were independently associated with an increased risk of in-hospital death were coma at onset (OR=1.87;  $p=0.028$ ), a Fisher scale score of 3–4 (OR=2.27;  $p=0.032$ ), the total APACHE II score within the first 24 h (OR=1.10;  $p<0.001$ ), and the total SOFA score on day 0 (OR=1.19;  $p=0.004$ ) (Table 2). We found that the existence of an aneurysmal lesion

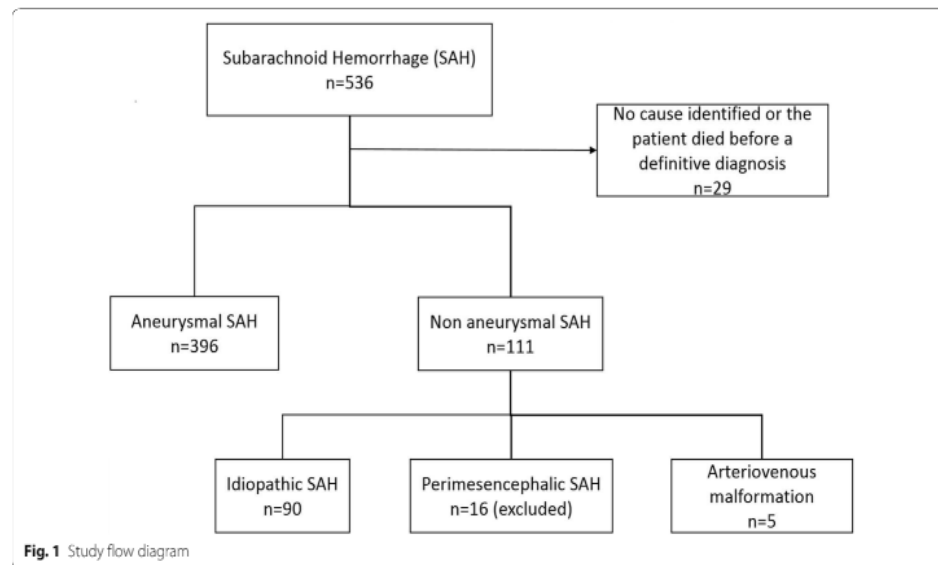


Fig. 1 Study flow diagram



The clinical grade of the SAH on admission was assessed using the GCS, H-H, and WFNS scales. The Fisher scale was used to classify the severity of the hemorrhages revealed by initial CT scans images with a numerical value classified into low (1–2), medium (3), or high (4) grades.

#### Definitions

'Coma at Onset' was defined as a state of unconsciousness at the time of subarachnoid bleeding.

'APACHE II in the first 24 h' referred to the lowest value registered from the time of ICU admission until 24 h later.

'SOFA day 0' was defined as the lowest value registered from the time of ICU admission until 07:59 a.m. the next morning.

#### Therapeutic Management Protocol

All patients were initially admitted to the ICU, and then a multidisciplinary team discussed the decision-making process relating to their treatment. The therapeutic management of SAH in our unit consisted in the administration of prophylaxis for vasospasm (oral nimodipine 60 mg/4 h for 21 days), gastric stress ulcers, and deep vein thrombosis from the time of patient admission to the clinic, along with a personalized regimen of sedation and analgesia. The tests required to identify the cause of the hemorrhage were performed within the first 24–48 h in order to enable the classification of patients into 3 groups: A-SAH, I-SAH with a localized hemorrhage similar to that caused by an aneurysmal lesion, or PM-SAH (the latter was excluded due to being associated with a clearly differentiated prognosis compared to the other subtypes). The optimal treatment modality (surgery or an endovascular approach) was chosen based on the clinical condition of the patient and on the size, morphology, and location of the aneurysmal lesion. Possible neurological complications were monitored by neurological surveillance, a transcranial Doppler (TCD) ultrasound, and CT scan. When a patient was stabilized in the ICU, they were subsequently discharged to the Neurosurgery or the Neurology ward for surgery or another treatment, respectively.

#### Statistical Analyses

The descriptive statistics were summarized as means (and standard deviation) or as median values in the case of quantitative variables, and as frequencies (percentages) in the case of qualitative variables.

The sociodemographic and clinical characteristics of the patients who died during their stay in the hospital

were compared with those of the ones who did not. Chi-squared tests or Fisher's exact tests were used to compare categorical variables, and Student's *T* test or Mann-Whitney test were used to compare the quantitative variables, as appropriate. Furthermore, the assumption of normality was checked with the Kolmogorov-Smirnov test. The univariate odds ratio (OR) and relative risk (RR) were also calculated for each variable together with their 95% confidence intervals (95% CIs).

A multivariate logistic regression model was then developed to predict in-hospital mortality. All the admission variables that appeared to be associated with the SAH outcome in the univariate analyses were considered and, only those with *p* values <0.05 were used in the final model. Multicollinearity was assessed using tolerance and variance inflation factor (VIF). No evidence of multicollinearity was determined, with tolerance values above 0.10 and variance inflation factor values <10 in all cases. None of the variables explained a variance proportion of >0.5 of two or more of the other variables. Finally, the functional form of continuous predictors (linear vs. non-linear relationships) was assessed using restricted cubic splines, taking the 50th percentile as a reference point.

We computed a predictive equation of in-hospital mortality with the coefficients obtained from this multivariate logistic regression model, so the risk of mortality for SAH patients is estimated based on the following equation (A):

$$P = \frac{1}{1 - e^{-LP}}$$

with  $LP = a + b_1X_1 + b_2X_2 + \dots + b_pX_p$ , being  $b_1, b_2, \dots, b_p$  the regression coefficients associated to each of the variables in the final logistic model. Using the method described by Sullivan et al. [24], we also developed a points-based risk-scoring system based on the findings of the final logistic regression model. A bootstrapping method (1000 repetitions) was also used to obtain a relatively unbiased estimate of the model's ability to distinguish between deceased patients and survivors based on the area under the receiver operating characteristics (ROC) curve. Furthermore, both the Hosmer-Lemeshow test and the Brier score were used to measure its calibration. Graphical representations of the relationship between the observed outcome frequencies and the predicted likelihoods (calibration curves) were also plotted. Finally, the discrimination ability of the proposed scores was compared with that of other published scales based on the AUCs.

Two-sided tests were also used, with *p* values <0.05 being considered statistically significant. All the statistical analyses were performed using SPSS (version 24.0;

**Table 1 Bivariate analysis of the variables associated with in-hospital mortality among patients with SAH**

	In-hospital mortality		P	OR (95% CI)
	Yes (n = 149)	No (n = 371)		
	Mean ± SD	Mean ± SD		
Age	61.0 ± 13.5	55.5 ± 14.1	< 0.001	1.0 (1.0–1.0)
Charlson's index	1.0 ± 1.46	0.0 ± 0.9	< 0.001	1.4 (1.2–1.7)
Prognostic neurological scales				
GCS <sup>a</sup>	8.9 ± 4.5	13.0 ± 3.4	< 0.001	0.8 (0.8–0.8)
Hunt–Hess	3.7 ± 1.4	2.3 ± 1.2	< 0.001	2.1 (1.8–2.4)
Fisher	3.7 ± 0.6	3.0 ± 1.0	< 0.001	2.8 (2.1–3.7)
WFNS <sup>b</sup>	3.8 ± 1.4	2.3 ± 1.3	< 0.001	1.9 (1.7–2.2)
Global prognostic scales				
APACHE II <sup>c</sup> within the first 24 h	17.3 ± 7.2	9.8 ± 5.2	< 0.001	1.2 (1.2–1.3)
Total SOFA <sup>d</sup> on day 0	4.7 ± 3.2	1.5 ± 2.0	< 0.001	1.5 (1.4–1.7)
	Yes (n = 149) n (%)	No (n = 371) n (%)	p	RR (95% CI)
Sex			0.751	
Female	91 (29.2%)	221 (70.8%)		1
Male	58 (27.9%)	150 (72.1%)		0.9 (0.7–1.2)
Time to hospital arrival (h)			<b>0.002</b>	
< 6	76 (32.9%)	155 (67.1%)		1
6–12	56 (32.4%)	117 (67.6%)		1.0 (0.72–1.3)
12–24	11 (13.4%)	71 (86.6%)		0.4 (0.25–0.75)
≥ 24	6 (17.6%)	28 (82.4%)		0.6 (0.3–1.2)
Clinical manifestations at onset				
Headache			< 0.001	
No	58 (47.2%)	67 (53.6%)		1
Yes	91 (23.8%)	304 (77.0%)		0.5 (0.4–0.7)
Dizziness			< 0.001	
No	94 (39.0%)	147 (61.0%)		1
Yes	55 (19.7%)	224 (80.3%)		0.5 (0.4–0.7)
Focal neurological signs			0.988	
No	131 (28.7%)	326 (71.3%)		1
Yes	18 (28.6%)	45 (71.4%)		1.0 (0.6–1.5)
Seizure			0.948	
No	129 (28.6%)	322 (71.4%)		1
Yes	20 (29.0%)	49 (71.0%)		1.1 (0.8–1.6)
Coma			< 0.001	
No	47 (13.9%)	291 (86.1%)		1
Yes	102 (56.0%)	80 (44.0%)		3.7 (2.8–4.9)
Categorized Fisher scale				
			< 0.001	
1	0 (0%)	16 (100%)		1
2–3	34 (14.5%)	200 (85.5%)		2.4 (0.4–16.4)
4	115 (642.6)	155 (57.4%)		6.9 (1.0–46.5)

Bold values indicate statistical significance (p < 0.05)

<sup>a</sup> Glasgow Coma Scale

<sup>b</sup> World Federation Neurosurgery Surgeons

<sup>c</sup> Secuencial Organ Failure Assessment

<sup>d</sup> Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

was not significantly associated with a higher likelihood of in-hospital death when adjusting the analysis for the remaining variables. No evidence of multicollinearity was determined, with tolerance values above 0.10 and variance inflation factor values  $< 10$  in all cases. None of the variables explained a variance proportion of  $> 0.5$  of two or more of the other variables.

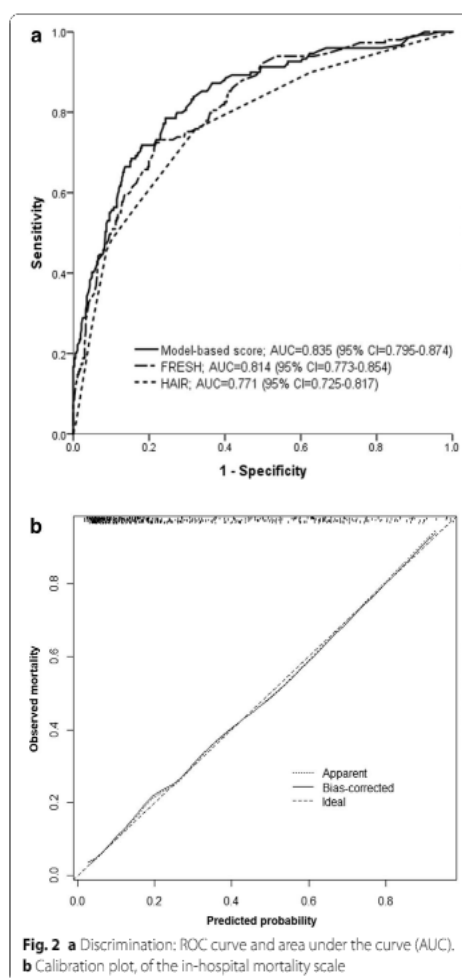
We then developed a numerical scoring system that allowed for estimating the risk of in-hospital mortality for patients with SAH, according to equation (A), where  $LP = -3.665 + 0.625 \times (\text{coma at onset} = \text{yes}) + 0.817 \times (\text{Fisher scale score} = 3-4) + 0.177 \times \text{total SOFA score on day 0} + 0.098 \times \text{APACHE II score within the first 24 h}$ .

The area under the ROC curve for this equation was 0.835, and so it demonstrated good discrimination and calibration properties (Fig. 2), and the bootstrap-corrected area under the ROC curve was 0.831. These figures for patients with SAH were higher than those obtained with the HAIR (AUC=0.771;  $p=0.154$ ), FRESH (AUC=0.814;  $p<0.001$ ), or other neurological assessment scales (Fig. 3). The calibration graph also revealed a good concordance between the likelihood of predicted death and in-hospital mortality observed throughout the scale's score range (corrected Brier score=0.142).

We also developed a points-based prediction scoring system (Table 3), in which the score obtained with the regression model ranged from 0 to 10 points, with a score of 0 corresponding to the lowest risk of mortality. The area under the ROC curve for the points-based score was 0.825 (95% CI=0.784–0.866). This score also demonstrated a good calibration (Hosmer–Lemeshow test:  $\chi^2 = 0.065$ ;  $p=0.999$ ) (Brier's score:  $B=0.005$ ) (Fig. 4).

## Discussion

This study provides a prediction model of in-hospital mortality for HAS patients based on the clinical information available within the first 24 h of the patients' admission to the clinic, disregarding any other in-hospital



**Fig. 2** a Discrimination: ROC curve and area under the curve (AUC). b Calibration plot, of the in-hospital mortality scale

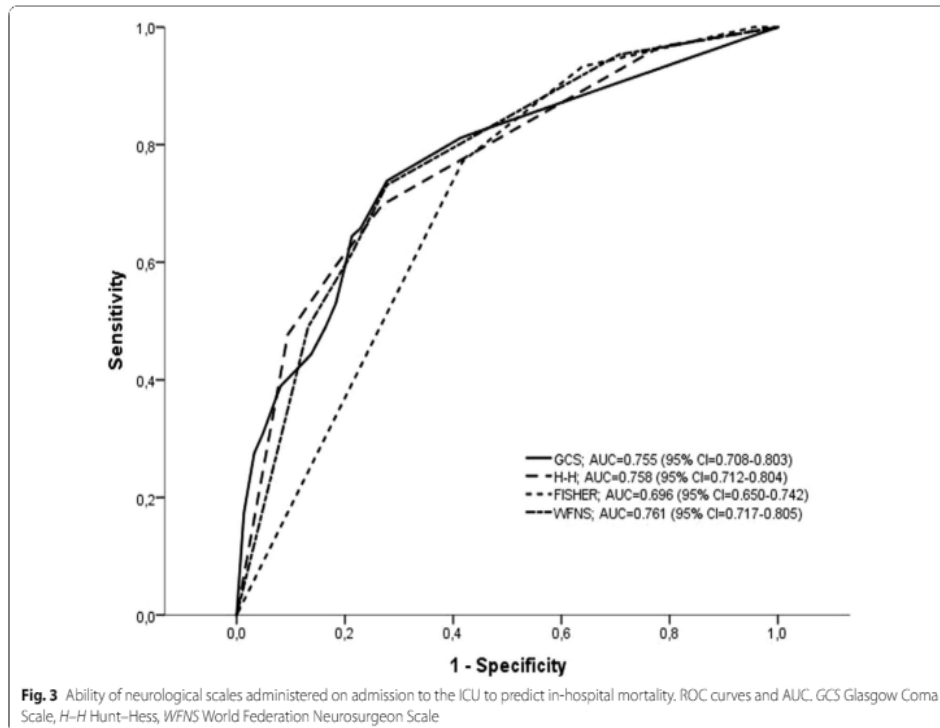
**Table 2** Multivariate analysis of admission variables associated with in-hospital mortality (logistic regression) among patients with SAH

In-hospital mortality	B	SE	p	OR (95% CI)
Coma at onset	0.625	0.284	<b>0.028</b>	1.867 (1.071–3.256)
Fisher grade of 3–4 on admission	0.817	0.381	<b>0.032</b>	2.265 (1.072–4.783)
APACHE II <sup>a</sup> score on admission	0.098	0.026	<b>&lt; 0.001</b>	1.103 (1.048–1.160)
Total SOFA <sup>b</sup> score on day 0	0.177	0.062	<b>0.004</b>	1.194 (1.058–1.347)
Constant	–3.665	0.400	<b>&lt; 0.001</b>	

Bold values indicate statistical significance ( $p < 0.05$ )

<sup>a</sup> Sequential Organ Failure Assessment

<sup>b</sup> Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II



**Table 3** Points-based score for predicting in-hospital mortality

Variable	Points	Total points	Estimated likelihood of in-hospital mortality (%)
Coma at onset	1 point	0	3.0
Fisher scale score of 3-4 on admission	1 point	1	5.5
Total SOFA <sup>a</sup> score on day 0		2	9.8
0-2	0 points	3	16.9
3-4	1 point	4	27.5
5-8	2 points	5	41.5
≥ 9	3 points	6	57.0
APACHE II <sup>b</sup> score within the first 24 h		7	71.2
<5	0 points	8	82.2
5-9	1 point	9	89.6
10-19	2 points	10	94.2
20-24	3 points		
25-29	4 points		
≥ 30	5 points		

<sup>a</sup> Sequential Organ Failure Assessment

<sup>b</sup> Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

to the total SOFA score on day 0. In our model, the presence of coma at onset had the greatest prognostic impact on the assessment of the initial neurological severity of the pathology regardless of the patients' neurological condition on admission. Thus, our model was likely superior to the H-H scale because it simplified the scale's calculations and reduced its subjectivity. For its part, the APACHE II scale considers the patients' physiological condition within the first 24 h of admission, and, when assessed in our case series, proved to be a relevant prognostic factor for short-term mortality, thus improving the predictive power of our model. The inclusion of the APACHE II scale in our model could have influenced the fact that, unlike in most mortality prognosis equations [5], the age of the patients included in our study seemed to have no impact on the frequency of in-hospital mortality, because this parameter is already included within the variables assessed by this scale. The degree of organ failure assessed by the SOFA scale has become increasingly relevant in prognostic studies of mortality performed with this patient population in recent years [30, 39], although it has not yet been included in predictive models. Hence, the inclusion of this scale in predictive models used on patients with SAH is a novelty, assigning it prognostic importance (by adequately grading organ failure) similar to that attributed to its use with other patient populations.

Finally, we compared the ability of the logistic regression model developed in our study to predict in-hospital mortality with that of the severity scales used on admission (GCS, H-H, WFNS, Fisher, APACHE II, and total SOFA score on day 0) and of the predictive models developed by Lee et al. [5] and Witsch et al. [20], although the latter was developed to predict long-term prognosis. The AUC obtained for our model was significantly greater than that obtained for the severity scales, thus demonstrating its superiority over the predictive equations developed by Lee et al. and Witsch et al. Hence, when we used the HAIR scale to predict in-hospital mortality, we found that its predictive ability was not remarkably better than that of the other neurological scales (AUC=0.77), with the FRESH scale being the closest one to our model (AUC=0.814).

Our model has some advantages over previous ones, the main one being that it allows an individual estimation of the likelihood of in-hospital mortality to be obtained based on a limited number of factors that are easily assessable and that can be evaluated at early stages, as it happens with the HAIR score. Secondly, the inclusion of the presence of coma at onset of the condition as a variable in the model allows the assessment to be simplified so that it can be applied at the patients' bedside and without the need for a prior diagnosis in order

to establish the prognosis. Thirdly, other models do not include scales that assess the patients' physiological condition, such as the APACHE II scale, nor do they rate the degree of organ failure with scales such as the SOFA, and consequently, our model allows patients to be more comprehensively.

Despite its advantages, our study also had some limitations. Firstly, covered a period of 10 years, meaning that the likelihood of death could have been related to changes in the treatment protocols for patients with SAH introduced during this time [40, 41]. Secondly, all the patients included in this study were treated at tertiary hospital received patients transferred from other hospitals, which could have affected the representativeness of our study. Thirdly, this study was subject to the limitations inherent to all retrospective studies, including bias caused by missing data. Moreover, the proposed model included several variables related to the altered level of consciousness. Although a multicollinearity analysis was performed, it cannot be ruled out that this issue could have influenced the associated effect sizes and maybe the associations themselves. Finally, this study only represents the clinical experience at our hospital, and so our results must be validated externally with an independent cohort. Nevertheless, despite these limitations, the scale that we developed is a reliable and useful tool that represents the experience of our hospital, can be applied without requiring a previous etiological diagnosis, and includes data from an initial radiological assessment.

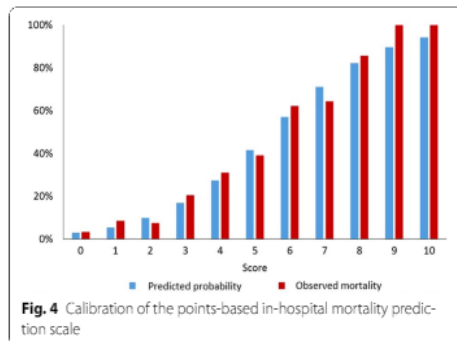
## Conclusions

In addition to the conventional risk factors for in-hospital mortality, in our study, mortality was associated with the presence of coma at onset of the condition, the physiological variables assessed by means of the APACHE II scale within the first 24 h, and the total SOFA score on day 0. This allowed us to develop a simple predictive model of mortality that includes parameters obtained on admission, does not require a previous etiological diagnosis, and assesses the existence of organ failure, which suggests that improving management of non-neurologic organ dysfunction could reduce the risk of in-hospital mortality among patients with SAH. Although this model demonstrated a good discrimination ability in our patient population, it still requires external validation.

## Author details

<sup>1</sup> Critical Care Unit, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), SERGAS, Universidade de A Coruña (UDC), As Xubias, 15006 A Coruña, Spain. <sup>2</sup> Clinical Epidemiology and Biostatistics Unit, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), SERGAS, Universidade de A Coruña (UDC), As Xubias, 15006 A Coruña, Spain.





complications that could have potentially impacted mortality rates. This new model includes variables that were previously untested in this patient population, such as the total SOFA score on day 0, and other parameters that had been associated as indicators of poor long-term prognosis, such as coma at onset of the condition [25, 26], along with variables that had already been used in other predictive models [5, 20], including a Fisher scale score of 3–4 on admission and the assessment of the patients' physiological condition based on their APACHE II score within the first 24 h. We used these variables to develop a numerical and a points-based model that demonstrated good discrimination and calibration properties for the early identification of patients with a high risk of in-hospital mortality.

In this study, in-hospital mortality was 27.8%, with the mortality rate being significantly higher among patients with A-SAH (15–42% based on the patient condition on admission) [27–29] and is also correlated with a greater number of complications. This in-hospital mortality rate fell within the ranges described in other studies [6, 30, 31], but was lower than the rates described over past decades, most likely owing to the recent advances made in the field of critical care that minimize the consequences of initial bleeding and secondary brain injury [1, 3, 32, 33].

Although several studies have analyzed the long-term mortality of SAH, very few address premature mortality and its contributing factors [25, 28, 29, 32, 34, 35]. The first prognostic scales of mortality used in patients with SAH were the H–H and WFNS neurological assessment scales [12, 13]. Although neither of these clinical scales were created to predict mortality, they are used as clinical indicators of severity and, therefore, as indirect prognostic markers. In addition, other authors have examined the validity of isolated physiological parameters or generic

risk scales to determine the likelihood of death among critically ill patients [36, 37].

The first prognostic model used to predict in-hospital mortality described in the literature was the HAIR scale developed by Lee et al. [5] within the context of a retrospective study performed with 400 patients with SAH. This scale is based on four criteria assessed within the first 24 h of admission: severity of the initial bleeding (assessed according to the H–H scale and intraventricular hemorrhage), age, and rebleeding within the first 24 h. This model provides three risk strata that simplify the classification process: low risk (score: 0–2) associated with a 4.8% likelihood of death, moderate risk (score: 3–5) associated with a 60% likelihood of death, and high risk (score: 6–8) associated with a 71.4% likelihood of death. However, the decision to prematurely remove a patient's life support measures constituted the main cause of death in this study. According to the authors themselves, this could be a major limitation of the HAIR score, which could underestimate mortality in patients with early care limitations and overestimate mortality in those without early do-not-resuscitate orders. Abulhasan et al. [31] recently validated the HAIR scale in a retrospective study performed with 434 patients with SAH. In their case series, they found that the primary factors associated with mortality among their sample of patients were age, H–H score, and the existence of an intracerebral hemorrhage. They also discovered that the HAIR scale adequately distinguished patients who would die from those who would survive, with an AUC of 0.89, but that it tended to overestimate the predicted mortality.

In a study performed with 279 patients with A-SAH, Maragkos et al. [38] also recently proposed using another scale to predict functional prognosis and mortality after hospital discharge based on 4 criteria: a GCS score  $\leq 8$  after the patients' initial resuscitation, an age  $\geq 70$  years, a previous line of antiplatelet treatment, and a clot thickness in the subarachnoid space  $> 10$  mm, with a score of 0–5. The prediction of mortality was found to be reliable with an AUC of 0.825, which was higher than that obtained for the WFNS scale, the modified Fisher scale, or Ogilvy's scale, and it had predictive ability similar to that of the H–H scale. However, the use of this scale was limited to patients with aneurysmal lesions, which consequently conditioned its validity in patients with SAH on admission and means that it requires external validation.

The variables used in our predictive model of in-hospital mortality differ greatly from those used in previous studies, including the presence of coma at onset to assess the initial neurological severity of the condition, the assessment of the patients' physiological condition based on the APACHE II score within the first 24 h, and the assessment of the existence of organ failure according

**Author contributions**

MMF contributed to the data collection, literatura search, study design, data interpretation, writing. SP contributed to the data analysis, data interpretation, writing. RG contributed to the data interpretation, critical revision.

**Source of support**

This study has no sources of external funding.

**Conflict of interest**

None.

**Ethical approval**

This study was performed in compliance with the Helsinki Declaration and approved by the local ethics committee (code: 2012/268).

**Publisher's Note**

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

Published online: 15 July 2020

**References**

- 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.
- van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain*. 2001;124(Pt 2):249–78.
- 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.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Baha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28–292.
- Lee VH, Ouyang B, John S, Connors JJ, Garg R, Bleck TP, et al. Risk stratification for the in-hospital mortality in subarachnoid hemorrhage: the HAIR score. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):14–9.
- Szklener S, Melges A, Korchut A, Zaluska W, Trojanowski T, Rejdak R, et al. Predictive model for patients with poor-grade subarachnoid haemorrhage in 30-day observation: a 9-year cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(6):e007795.
- Jaja BN, Cusimano MD, Etmnan N, Hanggi D, Hasan D, Ildogwe D, et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2013;18(1):143–53.
- Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315–21.
- 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.
- Josephson SA, Douglas VC, Lawton MT, English JD, Smith WS, Ko NJ. Improvement in intensive care unit outcomes in patients with subarachnoid hemorrhage after initiation of neurointensivist co-management. *J Neurosurg*. 2010;112(3):626–30.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81–4.
- Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968;28(1):14–20.
- Drake CG. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg*. 1988;68(6):985–6.
- Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):110–8.
- Rinkel GJ, Wijdicks EF, Vermeulen M, Ramos LM, Tanghe HL, Hasan D, et al. Nonaneurysmal perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: CT and MR patterns that differ from aneurysmal rupture. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1991;12(5):829–34.
- van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985;35(4):493–7.
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1–9.
- Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Lobato RD, Rivas JJ, Alday R, et al. A comparison of different grading scales for predicting outcome after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(1):5–16 (**discussion 16**).
- Lo BW, Fukuda H, Nishimura Y, Farrokhyar F, Thabane L, Levine MA. Systematic review of clinical prediction tools and prognostic factors in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol Int*. 2015;6:135.
- Witsch J, Frey HP, Patel S, Park S, Lahiri S, Schmidt JM, et al. Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: the FRESH score. *Ann Neurol*. 2016;80(1):46–58.
- Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, Macdonald E, Thorpe KE, Mamdani M, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ*. 2018;360:j5745.
- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE. APACHE—acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med*. 1981;9(8):591–7.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the working group on sepsis-related problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707–10.
- Sullivan LM, Massaro JM, D'Agostino RB. Presentation of multivariate data for clinical use: the Framingham Study risk score functions. *Stat Med*. 2004;23(10):1631–60.
- Suwatcharangkoon S, Meyers E, Falo C, Schmidt JM, Agarwal S, Claassen J, et al. Loss of consciousness at onset of subarachnoid hemorrhage as an important marker of early brain injury. *JAMA Neurol*. 2016;73(1):28–35.
- Hendrix P, Foreman PM, Senger S, Burkhardt BW, Harigan MR, Fisher WS, et al. Loss of consciousness at onset of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in good-grade patients. *Neurosurg Rev*. 2019. <https://doi.org/10.1007/s10143-019-01142-z>.
- Olsen MH, Orre M, Leisner ACW, Rasmussen R, Bache S, Welling KL, et al. Delayed cerebral ischaemia in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: functional outcome and long-term mortality. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63:1191–9.
- Sarabia R, Lagares A, Fernández-Alén JA, Arkan F, Vilalta J, Ibañez J, et al. Idiopathic subarachnoid hemorrhage: a multicentre series of 220 patients. *Neurocirugia (Astur)*. 2010;21(6):441–51.
- Schuss P, Hadjiathanasiou A, Borger V, Wispel C, Vatter H, Güresir E. Poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage: factors influencing functional outcome—a single-center series. *World Neurosurg*. 2016;85:125–9.
- Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*. 2015;19:309.
- Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Simoneau G, Angle MR, Teitelbaum J. Mortality after spontaneous subarachnoid hemorrhage: causality and validation of a prediction model. *World Neurosurg*. 2018;112:e799–811.
- Lago A, López-Cuevas R, Tembl J, Fortea G, Góriz D, Aparici F, et al. Short- and long-term outcomes in non-aneurysmal non-perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2016;38(8):692–7.
- Delgado-López PD, López-Martínez JL, Gero-Escapa M, Martín-Alonso J, Castaño-Blázquez M, Ossa-Echeverri S, et al. Aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results after introducing endovascular therapy in a medium-low volume centre. *Neurocirugia (Astur)*. 2016;27:207–19.
- Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Arkan F, Sarabia R, Horcajadas A, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: group of study of Cerebrovascular Pathology of the Spanish Society of Neurosurgery management guideline. *Neurocirugia (Astur)*. 2011;22(2):93–115.
- von Vogelsang AC, Forsberg C, Svensson M, Wengström Y. Patients experience high levels of anxiety 2 years following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2015;83(6):1090–7.

- 
36. 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.
  37. Schulling WJ, de Weerd AW, Dennesen PJ, Algra A, Rinkel GJ. The simplified acute physiology score to predict outcome in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;57(2):230–6 (**discussion-6**).
  38. Maragos GA, Enriquez-Marulanda A, Salem MM, Ascanio LC, Chida K, Gupta R, et al. Proposal of a grading system for predicting discharge mortality and functional outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019;121:e500–10.
  39. Basile-Filho A, Lago AF, Meneguetti MG, Nicolini EA, Nunes RS, Lima SL, et al. The use of SAPS 3, SOFA, and Glasgow Coma Scale to predict mortality in patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(41):e12769.
  40. Connolly ES, 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.
  41. Diringier MN, Bleck TP, Claude Hemphill J, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. 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.