

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**INFLUENCIA DE LA HEMODILUCIÓN EN LA EVOLUCIÓN DE
PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA AGUDA
ESPONTANEA**

Rebeca Olalla Sánchez

Directores:

Dr. José Antonio González Correa

Dr. José Pedro de la Cruz Cortés

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



MÁLAGA 2015



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Rebeca Olalla Sánchez

 <http://orcid.org/0000-0003-3270-7118>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**Influencia de la hemodilución en la evolución de pacientes con
Hemorragia Subaracnoidea Aguda Espontanea**

Rebeca Olalla Sánchez

Directores:

Dr. José Antonio González Correa

Dr. José Pedro de la Cruz Cortés

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



MÁLAGA 2015



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. JOSÉ ANTONIO GONZÁLEZ CORREA, Doctor en Medicina y Cirugía y **D. JOSÉ PEDRO DE LA CRUZ CORTÉS**, Doctor en Medicina y Cirugía, adscritos al Área de Farmacología del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Universidad de Málaga,

CERTIFICAN:

Que D^a. REBECA OLALLA SÁNCHEZ ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección el material necesario para la realización de su Tesis Doctoral titulada **Influencia de la hemodilución en la evolución de pacientes con Hemorragia Subaracnoidea Aguda Espontánea**, la cual ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo los que la suscriben revisado su Tesis y estando conformes para ser juzgada.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en Málaga a diez de noviembre de dos mil quince.

J.A. González Correa

J.P. de la Cruz Cortés

UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

*A las mujeres de mi vida (mi madre, mi tía Paca, mis hermanas M^a Ángeles y Laura y
mis hijas Alba y Emma), por haber sido y ser siempre la brújula en mi camino.*



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

- Mi más sincero agradecimiento a mis directores de tesis, Dr de la Cruz y en especial mención al Dr José Antonio González Correa por su valiosa ayuda, por sus consejos y dedicación a mi proyecto, por socorrerme en los momentos de dificultad. Sin su confianza en este trabajo no lo habría conseguido. Gracias.
- Al Dr. Manuel Herrera, por ofrecerme la oportunidad de trabajar en este proyecto y por su ayuda durante estos años.
- A Christophe, en primer lugar, por animarme a finalizar, y en segundo y más importante por su inmensa paciencia, por su apoyo incondicional y por su cariño. Gracias por dibujarme una sonrisa cada día.
- A mis padres, (Ángeles y maestro “Don Justo”), por sus enseñanzas, dedicación y sacrificio para que mis hermanos y yo lo tuviéramos más fácil en la vida.
- A mi madre, mi tía Paca y mis suegros (Tuur y Cecile), porque sin ellos la organización familiar y doméstica no habría sido posible, y porque mis hijas no podrían estar en mejores manos.
- A Jose Manuel, por ayudarme a saltar algún que otro obstáculo que me ha ido surgiendo al final del proyecto.
- A Rocío y a Pablo, por facilitarme las cosas, ahora y siempre. Por apoyarme y por haber conseguido un lugar de trabajo donde sentimos que formamos parte de una pequeña familia.
- A mis compañeros de UCI, por esos cambios de guardias, por los desayunos con chocolate y por ese buen ambiente que crean entre todos. A Leila Chimali, la mejor “coerre”, amiga de la que he aprendido lo importante que es mantener una mente abierta y que a la verdad se puede llegar por diferentes caminos. A Ana de la Torre alguien especial que con su esfuerzo y solidaridad nos está enseñando a todos como hacer del mundo un lugar mejor (www.solidaridadmedica.org).



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. EPIDEMIOLOGIA	2
1.2. ETIOPATOGENIA	3
1.2.1. Clasificación etiológica	3
1.2.2. Historia natural del aneurisma	4
1.2.3. Factores de riesgo	5
1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA	8
1.3.1. Vascularización	8
1.3.2. Líquido Cefalorraquídeo	11
1.3.3. Estructuras	12
1.3.4. Aneurisma	13
1.4. FISIOPATOLOGIA DE LA HSA	15
1.4.1. Presión intracraneal	15
1.4.2. Lesión primaria	17
1.4.3. Lesión cerebral secundaria	19
1.5. CLÍNICA DE LA HSA	30
1.5.1. Crecimiento del aneurisma	30
1.5.2. Ruptura del aneurisma	31
1.5.3. Escalas de gravedad clínica	32
1.6. DIAGNÓSTICO DE LA HSA	35
1.7. COMPLICACIONES	38
1.7.1. Vasoespasmo	38
1.7.2. Resangrado	59
1.7.3. Hidrocefalia	64
1.7.4. Complicaciones Cardiovasculares	70
1.7.5. Crisis Comiciales	75
1.7.6. Alteraciones electrolíticas	78
1.7.7. Hiperglucemia	80
1.7.8. Alteraciones neuroendocrinas	85
1.7.9. Fiebre	86
1.8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HSA	87

1.8.1.	Tratamiento endovascular	88
1.8.2.	Tratamiento quirúrgico.....	89
1.8.3.	Indicaciones.....	89
1.9.	FACTORES PRONÓSTICO Y MORTALIDAD.....	91
1.9.1.	No modificables	92
1.9.2.	Modificables.....	97
1.10.	TRANSFUSIÓN Y NIVEL ÓPTIMO DE HB	101
1.10.1.	Nivel óptimo de Hb	101
1.10.2.	Transfusión <i>sí o no</i>	103
1.10.3.	Complicaciones derivadas de la transfusión	105
2.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO.....	107
3.	OBJETIVOS	113
3.1.	General	113
3.2.	Específicos	113
4.	MATERIAL Y METODO	115
4.1.	Fuente de información.....	115
4.2.	Metodología	115
4.2.1.	Población.....	115
4.2.2.	Criterios de Inclusión	116
4.2.3.	Criterios de Exclusión:	116
4.2.4.	Variables.....	116
4.3.	Periodo de estudio	121
4.4.	Cálculo del tamaño de la muestra	121
4.5.	Análisis Estadístico	121
4.6.	Implicaciones éticas	122
5.	RESULTADOS.....	123
5.1.	Análisis de las variables descriptivas de la población.....	123
5.1.1.	Características de la población	123
5.1.2.	Descripción de la gravedad de la HSA al ingreso en UCI	125
5.1.3.	Descripción de las complicaciones posteriores al ingreso en UCI.....	128
5.2.	Análisis de las variables pronóstico	129
5.2.1.	Género y edad.....	129
5.2.2.	Principal antecedente: HTA	132

5.2.3.	Gravedad al ingreso.....	134
5.2.4.	Localización	143
5.2.5.	Tipo de exclusión	145
5.2.6.	Análisis del tiempo de demora en el tratamiento	152
5.3.	Relación entre las variables de resultado y las complicaciones	155
5.3.1.	Vasoespasmó e isquemia tardía.....	155
5.3.2.	Resangrado y variables de resultado	156
5.3.3.	Vasoespasmó.....	157
5.3.4.	Isquemia tardía	158
5.3.5.	Hidrocefalia.....	160
5.3.6.	Convulsiones.....	161
5.4.	Análisis de la hemodilución	162
5.5.	Análisis del nivel de hemoglobina	164
6.	DISCUSIÓN	169
6.1.	Epidemiología	170
6.2.	Factores de riesgo.....	171
6.3.	Factores pronóstico	171
6.3.1.	Género, Edad, HTA, localización del aneurisma	171
6.3.2.	Gravedad clínica al ingreso hospitalario	173
6.3.3.	Modalidad de tratamiento o exclusión del aneurisma	175
6.3.4.	Tiempos de demora en el tratamiento del aneurisma	177
6.4.	Complicaciones y pronóstico	179
6.4.1.	Resangrado	179
6.4.2.	Vasoespasmó.....	180
6.4.3.	Isquemia Cerebral Tardía.....	181
6.4.4.	Hidrocefalia.....	182
6.4.5.	Convulsiones.....	182
6.5.	Hemodilución.....	183
6.6.	Nivel de Hemoglobina	185
6.7.	Limitaciones.....	187
6.8.	Prospectiva	189
7.	CONCLUSIONES	191
8.	ANEXOS.....	193

9.	ABREVIATURAS	201
10.	BIBLIOGRAFÍA.....	203

1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) se define como la ocupación de sangre en el espacio subaracnoideo o en el sistema ventricular. Puede estar originada por un traumatismo craneoencefálico o bien generarse de forma espontánea, siendo lo más frecuente, por rotura de un aneurisma intracraneal y favorecido por distintos factores de riesgo. En este trabajo nos ocuparemos exclusivamente de la HSA espontánea.

Los pacientes acuden al hospital con diferentes grados de afectación, cuya gravedad y pronóstico es recogido en escalas de puntuación, como la escala FISHER, HUNT-HESS o la escala Glasgow. Tras confirmarse el diagnóstico, mediante TC y en algunos casos angioTC craneal directamente, ingresan en la unidad de cuidados intensivos donde se inicia tratamiento preventivo de las posibles complicaciones mientras esperan el tratamiento definitivo del aneurisma roto. El protocolo de tratamiento de la HSA varía considerablemente entre países, e incluso entre centros de un mismo país, sí se considera primordial, por parte de todos, el traslado a un centro de referencia donde realizar de forma precoz la reparación ya sea quirúrgica o endovascular del aneurisma roto. El hospital donde se lleva a cabo el estudio es centro de referencia para la provincia de Málaga, siendo el único durante el periodo de estudio, en el que se realiza el tratamiento endovascular en toda la provincia, por lo que prácticamente el 100% de los casos de HSA ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos, según protocolo.

Entre otras complicaciones es llamativo como un alto porcentaje de pacientes desarrollan anemia los primeros días tras el episodio, siendo ésta, un importante predictor de los resultados, de complicaciones, morbilidad y mortalidad, como se ha registrado en la literatura a lo largo de estos últimos años. La bajada de la Hb en ausencia de resangrado se atribuye inicialmente a la hemodilución a la que son sometidos estos pacientes como prevención y tratamiento del vasoespasmo. Al encontrar esta fuerte asociación entre niveles de hemoglobina (Hb) y resultados, también muchos autores se plantean si estos pacientes se beneficiarían de la transfusión de concentrado de hematíes y cuál sería el umbral para ello.

La mortalidad de la HSA espontanea es elevada y entre los que sobreviven hay una alta prevalencia de déficit neurológico producido por la hemorragia inicial o bien, consecuencia de alguna de las complicaciones a lo largo de su curso, entre ellas la isquemia cerebral tardía, asociada fuertemente al vasoespasmo. La situación neurológica posterior a la HSA se recoge en diferentes escalas, la más utilizada la escala GOS (Glasgow outcome scale).

Nuestro estudio se va a centrar en la caída de la Hb, pero concretamente en la que se produce en las primeras 24 horas, atribuida principalmente a la hemodilución provocada por el tratamiento y prevención del vasoespasmo. Analizaremos qué relación existe entre esta caída y la morbi-mortalidad de estos pacientes.

1.1. EPIDEMIOLOGIA

La HSA es una enfermedad importante y grave con una alta morbilidad y mortalidad a pesar de los nuevos avances en cuanto a diagnóstico y técnicas de tratamiento. La incidencia de la HSA varía según el país de origen, así por ejemplo Japón y Finlandia tienen la incidencia más alta frente a Sudamérica y América central donde encontramos la más baja. Diferentes estudios sitúan la incidencia en Estados Unidos cercana a 10 por cada 100.000 personas por año, aunque una revisión sistemática más reciente, defiende un amplio rango entre 2 y 16 por cada 100.000 al año (1). En Europa la incidencia descrita es de 9 por cada 100.000 personas al año. En España se sitúa en torno a 8-9 por cada 100.000 personas año. Esta incidencia no ha cambiado en las últimas 4 décadas, sí parece incrementarse en edades más avanzadas (2) (3) (4) (5). En una revisión un poco posterior, sitúan de forma general la incidencia de la HSA entre 2 a 6 casos por cada 100.000 habitantes (1).

La prevalencia de aneurismas intracraneales en la población general oscila entre 5-10%, y se estima que aproximadamente el 2.3% de la población presentan aneurismas no diagnosticados aún. Probablemente esta prevalencia esté aumentando con el avance diagnóstico de técnicas de imagen no invasivas, lo que está permitiendo descubrir de forma casual aneurismas asintomáticos (6) (7).

La incidencia de aneurismas intracraneales aumenta con la edad, siendo mayor la frecuencia entre los 40-60 años, en la raza negra y 1.24 veces más alta en mujeres. Este predominio en el sexo femenino aumenta a partir de los 70 años. Por tanto, si hay más aneurismas en la mujer, la incidencia de HSA también será mayor que en varones.

El rango de edad entre los hombres oscila entre los 25 y 45 años de edad, y por encima de los 85 años. En mujeres es mayor la incidencia entre los 55 y 85 años (8) (9). (2). Hay estudios que relacionan esa prevalencia en mujeres con el estado hormonal, ya que se ha observado que hay mayor incidencia en mujeres premenopáusicas, cuanto mayor edad conciben su primer hijo, y por el contrario cuanto más tarde inician la menarquía, menor riesgo de HSA.

La relación entre la incidencia de HSA y el ambiente meteorológico es un tema discutido. En el estudio multicéntrico realizado por Lagares et al en 2008, no se observó diferencias significativas en cuanto a la relación de la HSA con el mes, día de la semana o la estación del año (10). En cambio, en un estudio más reciente realizado por Hughes et al si afirman que los factores meteorológicos juegan un papel importante, como la humedad y la estación. (11)

1.2. ETIOPATOGENIA

1.2.1. Clasificación etiológica

La HSA se podría clasificar según su etiología en:

- HSA traumática, es la más frecuente, y está causada por un traumatismo craneoencefálico.
- HSA espontánea, en segundo lugar, en frecuencia, en el 80% de los casos la principal causa es la rotura de un aneurisma intracraneal. Otras causas menos frecuentes de HSA espontanea son la rotura de una malformación arteriovenosa, uso de anticoagulantes, embolismo por endocarditis, infecciones del sistema nervioso central, tumores, etc.... y en un pequeño porcentaje la HSA espontanea es idiopática, es decir, no se encuentra lesión culpable. Hasta en un 15% de los

casos de HSA espontanea no se encuentra lesión vascular culpable, presentando una arteriografía normal (12) (13).

1.2.2. Historia natural del aneurisma

El origen y la causa de la ruptura de un aneurisma no están claros, hay diferentes teorías. Alguna sostiene que el origen del aneurisma está en una zona donde hay falta de fusión entre los segmentos musculares dentro de la pared arterial. Otra teoría extendida, es que el origen del aneurisma radica en el daño generado sobre la pared arterial al impactar el torrente sanguíneo, especialmente al hacerlo sobre la zona de bifurcación arterial. Diferentes estudios han mostrado experimentalmente que la presión hidrostática es mayor en la punta de la bifurcación arterial, más que en otro lugar de la pared arterial, y que esta presión hidrostática incrementa conforme aumenta el ángulo de la bifurcación y con el aumento de la presión y flujo sanguíneo. Otros trabajos han enfatizado la importancia de las turbulencias y de las vibraciones que éstas producen, en el crecimiento del aneurisma (14). Aunque un trabajo más reciente sostiene que la fuerza ejercida en esta zona no es diferente de la ejercida en otro lugar de la arteria (15).

La historia natural del aneurisma intracraneal ha sido plasmada recientemente por Morita et al, quienes diferencian 3 posibles evoluciones (16):

- El aneurisma se rompe inmediatamente tras su formación.
- El aneurisma para de crecer tras su formación, pero crece unido a algún proceso inflamatorio y se rompe.
- El aneurisma para de crecer tras su formación, pudiendo crecer más tarde por alguna causa biológica desconocida, sin llegar a romperse.

1.2.3. Factores de riesgo

A lo largo de los años podemos encontrar diferentes trabajos que diferencian entre factores de riesgo de formación del aneurisma, de crecimiento y factores de riesgo de ruptura del mismo. Estos factores se intercambian entre estas categorías según el estudio que analicemos. Para mayor facilidad, analizaremos dos grupos, uno el de formación y crecimiento y otro de riesgo de ruptura del aneurisma, es decir, de producirse una HSA. Siempre teniendo muy presente que cuanto más crezca el aneurisma pero sobre todo, cuanto más rápido lo haga, mayor será el riesgo de ruptura (17). Por tanto, suelen ser factores entrelazados.

1.2.3.1. Factores de riesgo de formación y crecimiento del aneurisma:

- Etnia. Aunque sabemos que la prevalencia de aneurismas es mayor en la raza negra, no hay estudios concluyentes que confirmen que la raza tenga una clara relación con el riesgo de formación o ruptura (18) (19). Algún estudio llega a afirmar que japoneses y/o descendientes finlandeses tienen mayor riesgo de ruptura (20).
- Historia familiar. La genética parece que tiene un papel discutido en la formación del aneurisma. Un estudio reciente sostiene que no hay relación genética con la formación del aneurisma, incluso la HSA que aparece en diferentes miembros de una familia puede atribuirse a factores de riesgo ambientales (21). Hay otro estudio anterior, realizado por Schievink et al donde revisan la literatura sin llegar a encontrar un patrón de herencia o modelo mendeliano que se pudiera aplicar uniformemente (22). En cambio, otros trabajos apoyan el papel de la genética en la HSA, llegando incluso a identificar los genes que se asocian con la existencia de aneurismas intracraneales, entre ellos genes que codifican la elastina y el colágeno, principales componentes de la pared vascular. Los genes relacionados con la formación de aneurismas intracraneales son los que están principalmente implicados en el

mantenimiento de la integridad de la matriz extracelular (23) (24) (25) (26).

En el estudio realizado por Nahed et al hacen una revisión de los trabajos llevados a cabo años anteriores, llegando a asociar la susceptibilidad para desarrollar aneurismas intracraneales con determinados genes y locus como son el 1p34.3 al 36.13, 2p13, 7q22.1, 11q25, 14q22 y 19q13.3. La conclusión que podríamos extraer de estos estudios es que la susceptibilidad genética junto con los factores ambientales probablemente actúan en conjunto sobre la formación del aneurisma (27) (23).

Las últimas recomendaciones europeas le dan cierta importancia a la herencia genética, aunque no con mucha fuerza. Por lo que recomiendan con un nivel de evidencia III, C, que el screening de aneurismas se debe realizar en aquellas personas que tengan 2 o más parientes de primer grado afectados (28). La guía americana recomienda screening mediante técnica diagnóstica no invasiva a pacientes con un familiar de al menos primer grado con HSA (clase IIb, nivel evidencia B) (29).

- Enfermedades o síndromes genéticos como son la poliquistosis renal, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elástico, displasia fibromuscular, enfermedad de células falciformes y coartación de aorta se asocian a la formación de aneurismas.

1.2.3.2. Factores de riesgo de HSA y por tanto de ruptura de aneurisma:

- HTA. La HTA puede ser tal vez el factor de riesgo más importante en cuanto a crecimiento y ruptura del aneurisma, pero también parece que para su formación (17) (30) (31) (32) (33). Aunque haya algún estudio que asegura que la HTA no supone un mayor riesgo de HSA tras ajustarla a la edad, tabaco o consumo de alcohol (34).

- Género. Como ya hemos visto el sexo femenino tiene mayor prevalencia de aneurisma. Y todo apunta a que también se asocia a mayor riesgo de ruptura del mismo (19) (35). No así el hecho de estar embarazada o durante el puerperio (36).
- Tamaño y localización del aneurisma. En lo que se refiere a las características del aneurisma, la literatura sugiere que el mayor riesgo de ruptura se asocia a aneurismas localizados en la circulación posterior o comunicante posterior, a un mayor diámetro del cuello del aneurisma, a una superficie irregular o a que tenga prolongaciones saculares, lo que se conoce como hijas (6).

Lo que respecta al tamaño, no está realmente claro cuál es el límite antes de la ruptura. Sí lo está que cuanto mayor es el tamaño del aneurisma mayor es el riesgo de ruptura (37). Diferentes estudios han tratado de especificar ese límite de tamaño. El último estudio publicado por ISUIA (International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms) concluye que en aquellos pacientes sin historia previa de HSA, el tamaño del aneurisma en la circulación anterior inferior a 7,7-12mm tiene un riesgo de ruptura de 0,26%, si el tamaño se sitúa entre 13-24 mm el riesgo de ruptura asciende a 14.5%, y más de 24mm el riesgo es del 40%. En la circulación posterior, con el mismo tamaño, este riesgo aumenta aún más. En general concluyen que un diámetro inferior a 7mm presenta un riesgo de ruptura de aproximadamente 0.1% por año (38).

Sin embargo hay numerosos trabajos que demuestran que tanto los aneurismas rotos como los que aún no lo están tienen en su mayoría un tamaño inferior a 7mm, y que un número sustancial de aneurismas se rompen con menos de 5 mm de diámetro (39) (40) (41).

Con esto podemos concluir que hay otros factores importantes asociados al tamaño del aneurisma que determinan su ruptura como la historia previa de HSA o posiblemente su localización en la circulación (42).

- La edad. Es considerado un factor de riesgo de ruptura de aneurisma y es posible que de mal pronóstico (34) (43).
- El hábito tabáquico. Algunos estudios han demostrado que el consumo de tabaco supone un factor de riesgo tanto de formación, crecimiento como de ruptura del aneurisma (34) (44) (17).
- Las drogas de abuso, concretamente las simpaticomiméticas como la cocaína (45) (46). En algún estudio se ha encontrado que la cocaína puede ser un factor de riesgo independiente de vasoespasma en la HSA (47).
- Otros menos establecidos. El alcohol, el índice de masa corporal (IMC) o la dislipemia (48). En cuanto al abuso de alcohol no está claro si es un factor relevante, podemos encontrar trabajos contradictorios. Los hay que aseguran que el alcohol apenas influye en crecimiento y ruptura del aneurisma (30) (31). Mientras que otros sí dan importancia al abuso de alcohol, asociándose a la ruptura del mismo (48) (49) (34). Incluso podemos encontrar algún estudio que asocia el alcohol a la ruptura de aneurismas localizados en la arteria basilar (50). U otro que establece una relación directa con la cantidad consumida de alcohol (51).

1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

1.3.1. Vascularización

La irrigación cerebral se lleva a cabo por dos sistemas arteriales diferentes que irrigan el cerebro, a su vez comunicados entre sí, la arteria carótida interna y la arteria basilar, constituyendo el conocido Polígono de Willis. Toma su nombre del médico Inglés Thomas Willis, quien lo describió con detalle.

La arteria carótida interna de cada lado se divide en arteria cerebral media y arteria cerebral anterior. Ambas arterias cerebrales anteriores se unen por la arteria comunicante anterior.

El sistema vertebrobasilar se encargará de irrigar la zona posterior del cerebro, así como del cerebelo. Las arterias vertebrales derecha e izquierda se unen para formar la arteria basilar que discurre por el tronco del encéfalo, hasta acabar bifurcándose en las dos arterias cerebrales posteriores. De cada una de estas arterias cerebrales posteriores sale una rama, que es la arteria comunicante posterior que se une con la porción más inicial de la arteria cerebral media, comunicando así el circuito posterior con el del resto del cerebro.

Las 3 principales arterias que se encargan de la irrigación cerebral son:

Arteria cerebral anterior, irriga el córtex motor y sensitivo de las piernas y pies, y el motor suplementario. Se encarga de los centros de la micción y parte de los ganglios de la base e hipotálamo anterior.

Arteria cerebral media, irriga la corteza frontoparietal, encargándose del correcto movimiento oculocefálico conjugado, de la audición y del lenguaje. También irriga parte de los ganglios de la base y cápsula interna, que entre otras cosas ayudan al movimiento corporal coordinado.

Arteria cerebral posterior, irriga parte del lóbulo temporal, lóbulo occipital, núcleo rojo, sustancia negra, parte medial de los pedúnculos cerebrales, núcleos del tálamo, hipocampo e hipotálamo posterior. Con lo que se encarga entre otras funciones de la visión, de la memoria, en parte del lenguaje, también función motora o de la regulación de la temperatura corporal.

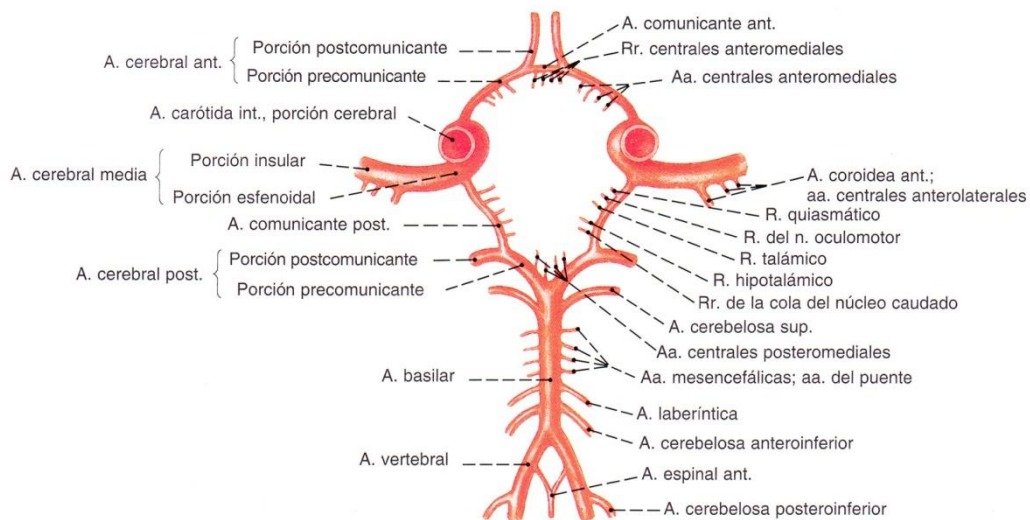


Imagen 1.1. Sobotta. Atlas de anatomía Humana. 20 edic. 1994 Tomo I. 272

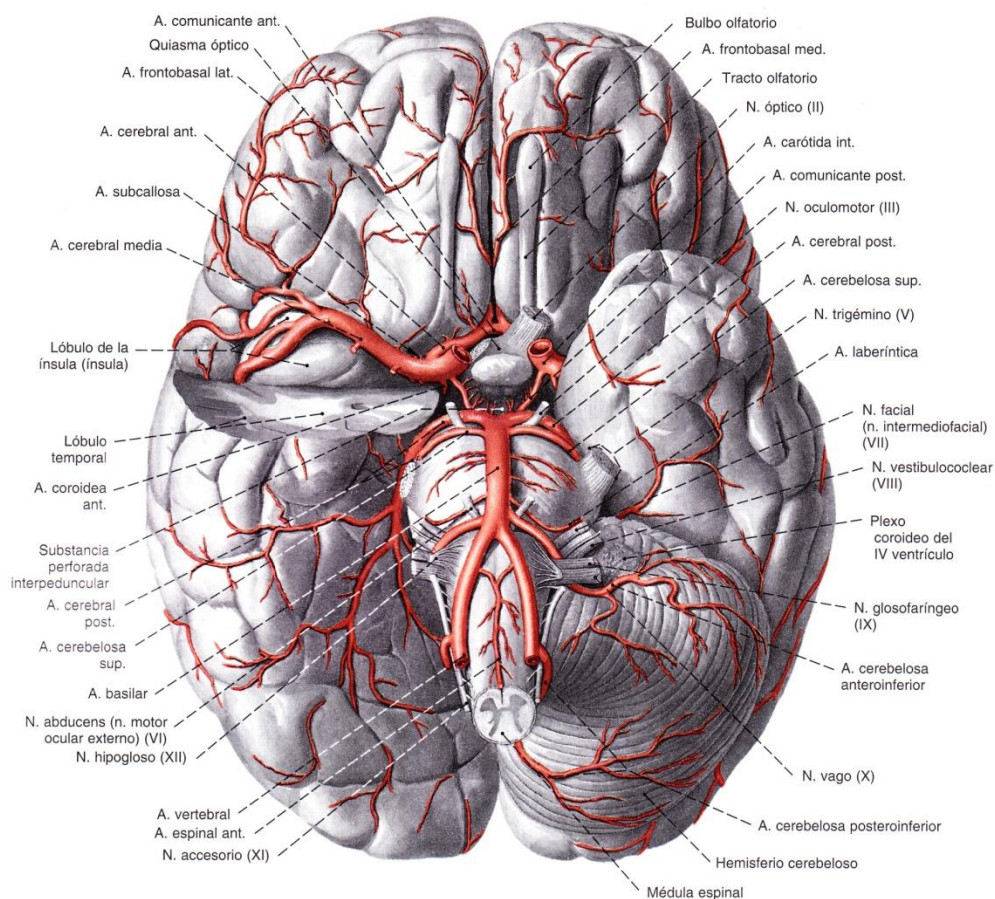


Imagen 1.2. Sobotta. Atlas de anatomía Humana. 20 edic. 1994 Tomo I. 272

1.3.2. Líquido Cefalorraquídeo

El líquido cefalorraquídeo (LCR) es producido por los plexos coroideos, fundamentalmente a nivel de los ventrículos laterales, a razón de aproximadamente 500cc diarios. Desde éstos alcanza el III ventrículo a través de los agujeros de Monro continuando por el acueducto de Silvio hasta llegar al IV ventrículo, situado en la fosa posterior. Desde aquí atraviesa los agujeros de Luschka y Magendie para salir a las cisternas del espacio subaracnoideo. Entonces circulará por el espacio subaracnoideo hasta finalizar su recorrido a nivel de la convexidad cerebral, donde las granulaciones de Paccioni lo van reabsorbiendo.

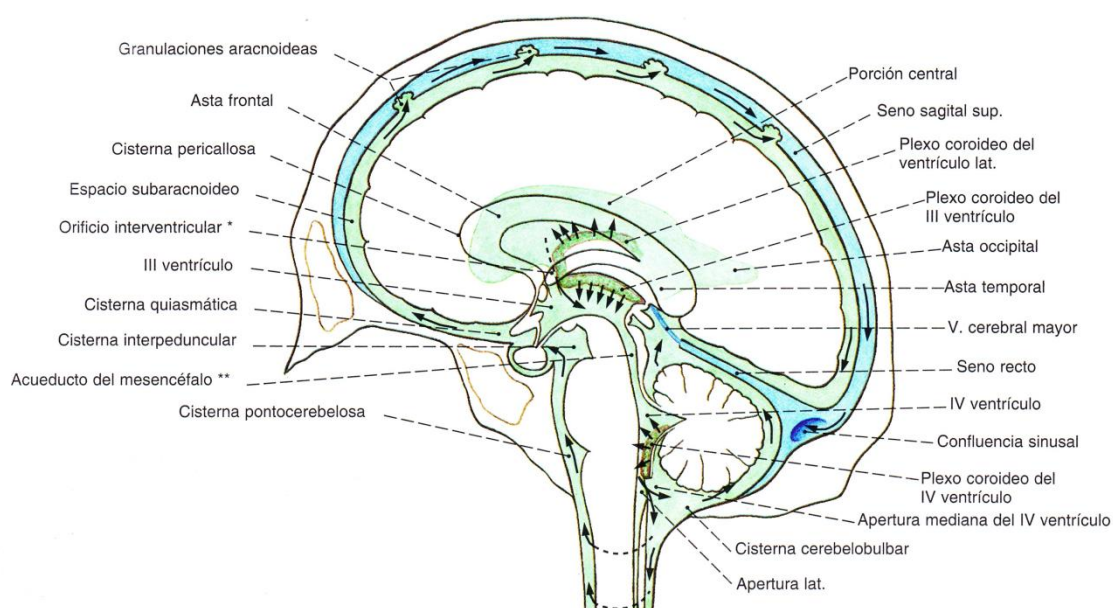


Imagen 1.3. Sobota. Atlas de anatomía Humana. 20 edic. 1994. Tomo I. 296.

*Orificio interventricular: orificio de Monroe. ** Acueducto del mesencéfalo: Acueducto de Silvio.

1.3.3. Estructuras

Si realizamos un corte del cráneo y las meninges las capas que lo forman se estructurarían de la siguiente manera, desde el exterior al interior:

Piel con epidermis y dermis, el hueso formado por el epicráneo, lamina externa y lamina interna, le sigue el espacio epidural que lo separa de la duramadre. Debajo de la duramadre encontramos el espacio subdural y a continuación la aracnoides. Separando esta de la piamadre encefálica está el espacio subaracnoideo. Pegada a la piamadre ya se encuentra la sustancia gris y debajo la sustancia blanca.

1.3.3.1. **Duramadre:** es la capa más externa, es dura, fibrosa y brillante.

Envuelve completamente el neuroeje desde la bóveda del cráneo hasta el conducto sacro, y emite prolongaciones insertándose en el hueso para formar el tentorio o tienda del cerebelo, la hoz del cerebro, la tienda de la hipófisis y la hoz del cerebelo. Durante el inicio de su trayecto, la duramadre acompaña a las raíces nerviosas de los nervios raquídeos y de los pares craneales en el interior de sus agujeros de salida de las cavidades óseas.

Está formada por dos capas, una externa o endóstica, que se adhiere fuertemente a la cortical interna de los huesos que componen la cavidad endocraneal, y otra interna o meníngea, que está en contacto con la siguiente capa meníngea más profunda, la aracnoides. Entre estas dos capas durales endóstica y meníngea se encuentra un espacio virtual, el espacio epidural, que solo existe como tal cuando alguna sustancia se acumula patológicamente en él. Entre estas 2 capas se forman importantes senos venosos en determinadas regiones.

1.3.3.2. **Aracnoides:** es una membrana muy delgada situada entre la duramadre y la piamadre. El espacio de separación con esta última es el espacio subaracnoideo, por donde circula el líquido cefalorraquídeo. En determinadas regiones este espacio es mayor formando las cisternas aracnoideas. La aracnoides como indica su nombre, forma unas prolongaciones en forma de tela de araña hacia la piamadre. En

algunas zonas (sobre todo los grandes senos de la convexidad craneal) la aracnoides presenta formaciones arracimadas especiales, llamadas *granulaciones de Pacchioni*, las cuales se invaginan en los senos venosos, gracias a un adelgazamiento local de la duramadre. Estas granulaciones permiten el paso del líquido cefalorraquídeo hacia la circulación sanguínea venosa pero no así su reflujo.

- 1.3.3.3. **Piamadre:** es la capa más interna de las meninges, se sitúa por debajo de la aracnoides y por tanto la que está en contacto con la corteza cerebral. Sigue los pliegues y surcos del encéfalo, e incluso envuelve los vasos que penetran en el interior del córtex.

1.3.4. Aneurisma

Un aneurisma es una lesión de la pared de un vaso. Se trata de un ensanchamiento o abombamiento anormal de una zona debilitada de la pared, ocurre con más frecuencia en la bifurcación de un vaso. En el caso de la HSA espontánea los más frecuentes son los aneurismas formados en la región del polígono de Willis, sobre todo si hablamos del aneurisma sacular que es el más frecuente.

La pared de un vaso arterial está formada por tres capas, el endotelio que constituye la íntima, es la zona más interna en contacto con las células sanguíneas, le sigue hacia el exterior la lámina interna, seguida de la túnica media formada por células musculares lisas, y finalmente la adventicia, la capa más externa formada por fibras elásticas. La lámina externa que suele separar la túnica media de la adventicia está ausente en las arterias intracraneales y en el caso de los aneurismas cerebrales carecen de capa muscular media (52).

La localización más frecuentemente de los aneurismas es en la arteria comunicante anterior, seguido de la cerebral media y la comunicante posterior. Aproximadamente en el 20% de las HSA se detectan aneurismas múltiples (10). En cambio, según algún estudio importante, los aneurismas que se asocian con más frecuencia a una ruptura son los de la circulación posterior en un 42%,

seguido de la unión de la arteria cerebral anterior con la comunicante anterior en un 34%, arteria cerebral media 20%, y arterias del sistema vertebrobasilar 4% (53).

Podemos clasificar diferentes tipos de aneurisma en función de su morfología, tamaño u origen (54) (55) (56):

- Saculares. Son los más frecuentes. Se trata de una pequeña evaginación de una zona circunscrita en la pared arterial en forma de saquito. Están formados por un cuello seguido de un fondo con forma de globo. Con más frecuencia se encuentran en las bifurcaciones arteriales.
- Fusiformes. En este caso la dilatación no está circunscrita a una zona de la pared, sino que abarca de forma circunferencial a todo el vaso. Son aneurismas más resistentes, se rompen con menos frecuencia. Se localizan generalmente en la arteria basilar.
- Disecantes. Con más frecuencia se producen tras un traumatismo. Se genera un desgarró de la interna de la pared arterial permitiendo la entrada de sangre que va disecando, separando la pared del vaso, el resultado es una dilatación por un lateral de la arteria.
- Gigantes. Hablamos de un aneurisma superior a los 25 mm de tamaño. Se localizan con más frecuencia a nivel de la carótida interna, bifurcación de la arteria cerebral media y la parte superior de la arteria Basilar. Puede llegar a comprimir las estructuras cerebrales subyacentes. Y no es raro que se formen coágulos en su interior que posteriormente se desprenden embolizando a nivel más distal.
- Micóticos. En este caso se trata de una arteritis focal producida por una infección diseminada vía hematógica, desde un foco séptico distante. Con más frecuencia una endocarditis bacteriana. El agente infeccioso puede ser un hongo, pero con más frecuencia se trata de bacterias. Diseminan a través de la íntima iniciando un proceso inflamatorio en la pared del vaso que lo debilita y condiciona la formación del aneurisma. Pueden ser saculares o fusiformes.

Suelen localizarse en las ramas arteriales más distales, y generalmente ramas de la arteria cerebral media.



Aneurisma Sacular



Aneurisma Fusiforme



Aneurisma Gigante



Aneurisma Micótico

Imagen 1.4. Tipos de aneurismas

1.4. FISIOPATOLOGIA DE LA HSA

1.4.1. Presión intracraneal

Con la ruptura del aneurisma se produce de forma brusca la salida de sangre fuera del vaso alojándose a nivel intracraneal. Esto va a elevar la presión intracraneal (PIC) de forma súbita. La PIC está definida o determinada por el contenido en el compartimento intracraneal:

- Masa cerebral, que supone un 80% del volumen total.
- LCR, que corresponde con un 10%.
- Sangre, otro 10% del volumen intracraneal.

Los valores normales de PIC pueden oscilar entre 3 y 15 mmHg, valores por encima de 20 mmHg se consideran patológicos. La hipótesis de Monro-Kellie y posteriormente reafirmada por Cushing establece que el volumen total del contenido intracraneal (masa cerebral, sangre y LCR) debe ser constante. El aumento del volumen en alguno de estos compartimentos va a suponer el descenso de los otros dos restantes (57).

El aumento de la PIC supone un daño cerebral como resultado de la compresión del tronco del encéfalo o de un descenso del flujo sanguíneo cerebral.

El flujo sanguíneo como predice la ley de Ohm, va a depender de presión de entrada menos presión de salida entre la resistencia, extrapolado al cerebro podría ser (58):

$$FSC = (CAP - JVP) / CVR$$

(FSC: flujo sanguíneo cerebral, CAP: presión en la arteria carótida, JVP: presión venosa yugular, CVR: resistencia cerebrovascular)

En el caso del sistema nervioso central, hay que añadir un componente más, la PIC sumada a la presión venosa, y como la pared de las venas son colapsables, la PIC puede llegar a ser mayor que la venosa, se suele estimar el flujo sanguíneo cerebral a partir de la diferencia entre la presión arterial media y la PIC (59).

$$FSC = PAm - PIC / CVR$$

(PA_m: presión arterial media sistémica, PIC: presión intracraneal, CVR: resistencia cerebrovascular)

El funcionamiento correcto del cerebro depende del aporte suficiente de oxígeno y glucosa. Para ello se precisa de un flujo sanguíneo cerebral adecuado, del cual depende este aporte al tejido nervioso. Este flujo cerebral depende en gran medida de la presión arterial sistémica, y por tanto variaciones en la misma podría hacer caer el flujo sanguíneo. Como también lo podría hacer un aumento de la PIC o un aumento de la resistencia cerebrovascular. Para evitar la afectación del flujo sanguíneo cerebral existen una serie de mecanismos compensadores o autorreguladores a nivel de la vasculatura cerebral. Aunque ante determinadas patologías estos mecanismos se pueden ver afectados.

La Presión de perfusión cerebral es el gradiente de presión sanguínea que atraviesa el cerebro. Nos informa si la perfusión sanguínea cerebral es la adecuada. Se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$PPC = PAm - PIC$$

(*PAm: presión arterial media, PIC presión intracraneal*)

Todo aquello que suponga una elevación de la PIC se va a asociar con una disminución de la PPC, al igual que una caída de la PAm. Esto va a suponer una mala perfusión sanguínea del cerebro y por tanto riesgo de isquemia local o incluso general a nivel del sistema nervioso central (60).

1.4.2. Lesión primaria

Con la ruptura del aneurisma se produce la salida de sangre al espacio subaracnoideo, desde donde puede confluir hasta los ventrículos, o incluso a nivel intraparenquimatoso. La presencia de la sangre en el espacio subaracnoideo tiene un efecto directo sobre la corteza cerebral subyacente originando una lesión primaria. Pero seguidamente se ponen en marcha una serie de mecanismos que van a contribuir a la isquemia cerebral como veremos más adelante, (Ver figura 1.5).

Tras la HSA se produce una alteración de la barrera hematoencefálica, que se mantiene durante días y favorece el desarrollo de edema vasogénico. Varios mecanismos están implicados, como la apertura de las uniones entre las células endoteliales, alteración del transporte vesicular a través de las células endoteliales, la apoptosis de las mismas y la degradación de la lámina basal por proteasas (61) (62) (63).

Por otro lado, hay mecanismos citotóxicos que también contribuyen a mantener el edema cerebral. Esto se ha demostrado mediante monitorización invasiva neurológica. Se han encontrado marcadores del metabolismo anaerobio, los cuales generan edema citotóxico (lactato, glutamato, aspartato) (64).

El edema cerebral, citotóxico y vasogénico, sumado al volumen de sangre extravasada, producen un efecto masa sobre el tejido cerebral circundante, elevando la PIC y favoreciendo la destrucción de tejido cerebral. Si se eleva la PIC va a suponer una disminución en la PPC, pues disminuye el flujo sanguíneo cerebral (FSC). La consecuencia final es que el oxígeno no llega adecuadamente a nivel

celular favoreciendo la isquemia cerebral. Cuanto más tiempo se mantenga elevada la PIC mayor será la cantidad de tejido cerebral dañado (65) (66) (67).

La elevación de la PIC se mantiene, no sólo por el edema cerebral, sino que se piensa que contribuyen diferentes factores como la posible obstrucción al flujo del LCR, el volumen de hemorragia mantenido o la isquemia cerebral. Así mismo, la caída de la PPC favorece la acumulación de CO₂ en la circulación cerebral, incrementando la PIC y reduciendo más aún la PPC, como en un círculo vicioso. En pacientes con HSA se aceptan valores de PIC en torno a 15-20mmHg. Tras producirse la HSA la PIC suele elevarse por encima de 20mmHg lo cual se relaciona con peores resultados, supone un deterioro en la PPC, alteración de la microcirculación cerebral y por tanto un deterioro clínico. Según estudios recientes, una PPC >100mmHg se relaciona con mejoría clínica. La PIC elevada así como la caída del flujo sanguíneo cerebral se pueden relacionar con la severidad de la HSA (68) (69).

Podemos encontrar estudios que aseguran que el daño o isquemia cerebral no depende únicamente de una PIC elevada. Entre ellos el realizado por Westermaier et al, un estudio experimental sobre ratas y donde demuestran que los primeros segundos tras la HSA hay una caída bilateral del flujo sanguíneo cerebral y de la PPC, producida por un incremento en la PIC. Seguidamente hay una recuperación del flujo sanguíneo, pero de forma lenta e incompleta. Un flujo de 55ml/100g/minuto es considerado suficiente para asegurar una correcta actividad cerebral (70). La caída por debajo de 22 ml/100g/min en cambio ya la compromete hasta su cese, pero aún se mantiene la integridad celular. Cuando la caída del flujo llega a un tercio de su valor normal, que sería aproximadamente por debajo de 18ml/100g/min, se inicia el metabolismo anaerobio, y si se mantiene en el tiempo se acaba desarrollando la isquemia e infarto cerebral (71).

En el estudio de Westermaier observaron cómo a pesar de que la PPC volvía a sus valores normales, no lo hacía de forma completa el flujo sanguíneo cerebral. Esto lo explican como consecuencia de la vasoconstricción en la zona. Pero puede estar potenciado por otros factores como posible hidrocefalia, elevación de CO₂ por hipoventilación lo cual aumenta la PIC, la hipotensión, etc... Además, observan cómo a pesar de cubrir las necesidades sanguíneas a nivel local, hay una reducción

en la utilización del oxígeno, por lo que apoyan la teoría de otros trabajos publicados, que debe existir una alteración del metabolismo celular y un flujo sanguíneo cerebral incompleto. Manteniéndose así durante horas tras la HSA. Esa vasoconstricción y la alteración en el metabolismo del oxígeno son las principales causas de isquemia cerebral (72) (73). Critcheley et al encontraron una caída casi paralela y recuperación de ambos, tanto del flujo sanguíneo cerebral como de la oxigenación tisular (ptiO₂) durante los primeros 60 minutos tras la HSA, y concluyeron que cambios en la oxigenación tisular reflejan cambios del flujo cerebral (74).

En cambio, hay otros estudios recientes que apoyan la teoría de que la caída del flujo es independiente de la elevación de la PIC y de la PPC. Sí se correlacionaría, en cambio, con el grado de severidad de la HSA, de manera que aquellos pacientes con menor puntuación Hunt-Hess presentan menor disminución del flujo sanguíneo. Y apuntan a que esta caída del flujo es secundaria a la reducción del metabolismo oxidativo de la mitocondria, y por tanto, no a la elevación de la PIC (75) (76,77).

1.4.3. Lesión cerebral secundaria

Alrededor de la lesión primaria generada por la hemorragia encontramos una zona con reducido flujo sanguíneo cerebral, pero sobretudo con alteración del metabolismo celular. Esta alteración del metabolismo impide aumentar el cociente de extracción de oxígeno por parte de las células ante la disminución del flujo sanguíneo y por tanto del transporte de oxígeno. El principal motor de esta alteración metabólica parece ser la mitocondria (78) (79), (Ver figura 1.5).

1.4.3.1. Alteración del Transporte de O₂

El transporte de O₂ (DO₂) describe el volumen de oxígeno (en mililitros) que recibe el sistema de capilares por minuto. Depende del contenido arterial de O₂ en sangre y del gasto cardiaco (GC) (80).

$$DO_2: GC \times CaO_2 \times 10$$

$$CaO_2 = (1.34 \times Hb \times SaO_2) + (0.0031 \times PaO_2)$$

$$GC = FC \times VS$$

(*CaO₂: contenido arterial de oxígeno, Hb: Hemoglobina, SaO₂: saturación arterial de oxígeno, PaO₂: presión arterial de oxígeno, FC: frecuencia cardiaca, VS: volumen sistólico*)

El principal determinante del contenido arterial de oxígeno es la concentración de Hb. Se ha demostrado como una reducción de la Hb al 50% supone una bajada del CaO₂ otro 50%, mientras que el efecto de la hipoxemia es mucho menor (81). La Hb trasporta el 98.5% del O₂ de sangre arterial y el 99.5% en sangre venosa mixta (a nivel pulmonar).

Una vez el oxígeno es transportado a los tejidos, se lleva a cabo el consumo del mismo (VO₂).

$$VO_2 = GC \times 1.34 \times Hb (SatO_2 - SvO_2)$$

El consumo de oxígeno se define como la cantidad de oxígeno que finalmente consume la célula de todo el transportado. Si hablamos de la cantidad de oxígeno entregada a la microcirculación y captada en el interior de los tejidos, estaremos hablando del cociente de Extracción de O₂ (EO₂).

$$EO_2 = (CaO_2 - CvO_2)/CaO_2$$

(*EO₂ cociente de extracción de oxígeno; CaO₂ contenido arterial de oxígeno; CvO₂ contenido venoso de oxígeno*).

Su valor normal oscila entre el 0.2-0.3. Esto quiere decir que del total de oxígeno que transporta la sangre, sólo el 20-30% se lo quedan los tejidos. Pero no se trata de un valor fijo, sino que en determinadas situaciones puede aumentar. Así por ejemplo, ante una disminución del DO₂, y siempre que no haya alteración a nivel celular, como mecanismo compensador, para intentar mantener un VO₂ constante, aumentará la extracción de oxígeno por parte de las células (82).

En el caso de la HSA, se observa cómo el DO₂ está alterado por una caída del flujo sanguíneo cerebral y por un menor contenido arterial de oxígeno, como consecuencia de la anemia (producida como ya veremos por la hemodilución, entre otros posibles factores). Esta disminución del DO₂ mantenida en el tiempo va a conducir finalmente al daño de los tejidos y como resultado final a la isquemia cerebral. Según Dhar et al encontramos isquemia cerebral cuando el flujo sanguíneo cae por debajo de un nivel que impide asegurar un adecuado transporte de oxígeno a los tejidos. Ellos encuentran que ese umbral es con un flujo de 25ml/100g/min (83). Aunque como ya hemos visto otros estudios sitúan la muerte celular con un flujo inferior a 18 ml/100g/min (71).

1.4.3.2. Alteración del metabolismo energético

El cerebro humano constituye el 2% del peso corporal total y para su correcto funcionamiento utiliza el 25% de la glucosa total de nuestro organismo. En él no hay depósitos de glucógeno por lo que el aporte de glucosa va a depender continuamente del torrente sanguíneo (78). El 87% de la energía consumida está relacionada con la actividad funcional cerebral, por lo que cuando ésta se ve disminuida el consumo de energía disminuirá. Esto es lo que ocurre en los estados de hibernación de algunos animales o en el caso del ser humano con la hipotermia o la sedación. En estas situaciones la actividad cerebral está muy disminuida por lo que la demanda energética también lo está, mediante supresión metabólica disminuyendo, tanto el flujo como el volumen sanguíneo cerebral, sin asociarse a vasodilatación (84) (85) (86). La hiperventilación también puede reducir el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo oxidativo por corto periodo de tiempo (87).

Bajo condiciones óptimas de oxígeno la neurona extrae la energía de la glucosa mediante la glucólisis y la fosforilación oxidativa. Ante la ausencia de oxígeno las neuronas realizan una glucólisis anaeróbica, con la cual se libera lactato e hidrogeniones disminuyendo el pH intracelular. Mediante esta

glucólisis anaeróbica se produce mucha menos energía, por lo que se puede llegar a sobreexpresar y es entonces cuando hablamos de hiperglucólisis (88).

El término de hiperglucólisis describe la reducción del metabolismo oxidativo seguido por un incremento de la glucólisis anaerobia para mantener los suplementos de energía. Tras una HSA aumentan las necesidades energéticas del cerebro como traducción de la necesidad de restaurar el potencial de membrana tras cada potencial de acción. Pero el metabolismo oxidativo cerebral está comprometido, por lo que se pone en marcha la hiperglucólisis. Según el estudio realizado por Oertel et al, la hiperglucólisis se asociaba a mayor déficit neurológico y mayor mortalidad (89).

Para ver cómo afecta esta alteración en el metabolismo de las neuronas, haremos un breve repaso de su función. La sinapsis entre neuronas puede ser eléctrica o química.

- En cuanto a la **sinapsis eléctrica**, se lleva a cabo mediante un potencial de acción. Cuando éste se produce hay una entrada de sodio y una salida de potasio del interior de la célula. Posteriormente se restaura el potencial de acción mediante una enzima Na^+/K^+ ATPasa que bombea sodio fuera de la célula y manda el potasio dentro de ella. Cada ion de Na se acompaña de algunas moléculas de agua, así se reduce el contenido de agua intracelular.
- La **sinapsis química** está mediada por neurotransmisores, que a su vez pueden ser excitadores o inhibidores.

Excitadores: acetilcolina, el glutamato y la serotonina, abren canales acciónicos que generan un influjo de sodio que despolariza la membrana postsináptica hacia el potencial umbral que dispara un potencial de acción. El glutamato es uno de los neurotransmisores más abundantes en el cerebro, actúa facilitando la despolarización rápida mediante la apertura de los canales de membrana que permiten la difusión de los iones de sodio y potasio.

Inhibidores: ácido gamma-aminobutírico (GABA), y la glicina, que abren canales de Cl^- , lo cual suprime el disparo, polarizando la membrana postsináptica (90).

Tanto el metabolismo oxidativo, que está alterado en la HSA, como la hiperglucólisis se llevan a cabo en la mitocondria, constituyendo ésta, el principal sistema generador de energía celular (91).

Tras la HSA se altera la función mitocondrial, por lo que disminuye la producción de ATP y esto hace que se ponga en marcha la hiperglucólisis, produciéndose un exceso de CO₂ y ácido láctico. Debido a la falta de ATP la actividad de la enzima Na⁺/K⁺ ATPasa se reduce, el potasio disminuye intracelular mientras que el sodio junto con las moléculas de agua se acumulan en el interior de la célula, como resultado hay edema intracelular y así se contribuye también a la elevación de la PIC (89).

Estos cambios iónicos hacen que las neuronas se despolaricen y liberen aminoácidos excitadores como el glutamato. El exceso de glutamato permite la apertura de canales de calcio, entrando así un exceso de este ión en el interior de la célula, principalmente a través de los receptores NMDA (N-metil-D-aspartato) (92). El exceso de calcio intracelular produce la alteración en el funcionamiento de la mitocondria, cuyo resultado final es la apoptosis y necrosis celular (93). El exceso de glutamato se ha asociado a una alteración de la transmisión sináptica, a una alteración de la barrera hematoencefálica, y a un descenso en la absorción del mismo glutamato, con lo que se mantienen niveles elevados (94). Hay trabajos que han demostrado que la detección de glutamato en el intersticio o en LCR tras la HSA, se asocia fuertemente a una elevación de PIC, a mayor lesión cerebral secundaria y a peores resultados finales (95).

Como íbamos viendo la disfunción de la mitocondria parece radicar en el aumento de calcio intracelular y de excitotóxicos. El 8% de los iones de calcio son capturados en el retículo endoplasmático pero el 20% restante quedan en el citosol. Las membranas externas de las mitocondrias están rotas por algunos de estos iones. Se cree que el nivel elevado de calcio en el citoplasma pone en marcha una serie de eventos que conducen al daño isquémico. Entre estos eventos destacan el aumento de la actividad de las proteasas y fosfolipasas que aumentan a su vez los radicales libres que lesionan las proteínas y los lípidos interfiriendo con la función de la membrana. Además, la acumulación de lactato e hidrogeniones que descienden el pH puede favorecer la formación de más

radicales libres. Como resultado se interrumpe el gradiente electroquímico de la vía respiratoria llevando al malfuncionamiento de la mitocondria. El desenlace final de la alteración mitocondrial es la apoptosis y necrosis celular (96) (97) (93).

Pero parece que la mitocondria no es la única organela implicada en el daño celular inicial. Aunque no hay datos muy concluyentes, podemos encontrar trabajos donde se describe un estrés del retículo endoplasmático o la activación del sistema autofágico lisosomal como mecanismos favorecedores de la inflamación, apoptosis, necrosis y autofagia del parénquima cerebral (98) (99).

1.4.3.3. Zona perilesional o Penumbra

1.4.3.3.1. Patogenia

Toda esta alteración del metabolismo energético se comienza a objetivar en la zona perilesional, donde actúa en primer lugar el efecto tóxico y directo de la sangre en contacto con el tejido cerebral, por un lado mediado por derivados químicos de la sangre y por otro mediado por mecanismos desde el tronco del encéfalo (72) (100).

Tras la HSA, la sangre acumulada se degrada liberando oxihemoglobina, hierro y productos de la oxidación de la bilirrubina. Se ha demostrado que tras la HSA aumentan los niveles de radicales libres, debido a la autooxidación de la Hb, también aumenta la liberación de aniones superóxido de la mitocondria y se produce un descenso del óxido nítrico, por alteración de la actividad de la óxido nítrico sintetasa (101) (102). Este desequilibrio entre radicales libres y antioxidantes es lo que se conoce como estrés oxidativo y conduce a un daño en el tejido cerebral. Este daño se lleva a cabo por afectación de la musculatura lisa de los vasos y del endotelio, por la alteración de la barrera hematoencefálica, la producción de vasoconstrictores y de la inducción de enzimas proapoptóticas (103). La consecuencia final es una reducción en el metabolismo oxidativo con bajo consumo de oxígeno y

aumento del metabolismo anaerobio de la glucosa mediante hiperglucólisis, como ya hemos visto. Por tanto en el tejido perilesional se está produciendo una importante crisis metabólica, a pesar de la ausencia de isquemia, debido a esta alteración mitocondrial (75,104,105).

Diferentes estudios, a lo largo de estos años, han tratado de entender porqué “se mantiene” esta hiperglucólisis en la zona perilesional a pesar de restaurarse el flujo sanguíneo cerebral. Las teorías más importantes que podemos encontrar son:

- Que es consecuencia de una reacción inflamatoria mediada por neutrófilos y macrófagos (106) (107).
- Es debido a un incremento de crisis comiciales desde la zona perilesional, lo cual consume mucha glucosa. Generalmente son crisis no convulsivas ya que los antagonistas de los receptores de glutamato tienen propiedades anticonvulsivas (108) (109).
- Se debe a la Despolarización cortical extendida (Cortical Spreading Depolarization). Durante los últimos años se está estudiando mucho este proceso como causa del daño cerebral o incluso isquemia cerebral tardía.

La **despolarización cortical extendida** consiste en una onda de despolarización casi completa de las neuronas y de las células gliales y que se puede observar en diferentes patologías neuronales (traumatismo craneoencefálico, infarto cerebral, epilepsia), entre ellas la HSA. Puede venir acompañada de una depresión de la actividad electrocorticográfica, esto es conocido como “spreading depression”. Suele ocurrir en las primeras 72 horas y parece ser que su origen radica en una alteración de la homeostasis de iones entre el espacio intra y extra celular. La onda de despolarización se detiene cuando encuentra tejido suficientemente sano como para restaurar la homeostasis. En esta alteración de la homeostasis parece participar el efecto directo de la sangre con la liberación de productos tóxicos, el aumento de

potasio extracelular, la elevación de glutamato, lo cual favorece la elevación del calcio intracelular, el aumento de endotelina-1 y el descenso de óxido nítrico. Se genera así un ambiente propicio para la despolarización cortical extendida, la vasoconstricción y la isquemia (110) (111) (112).

La alteración de la barrera hematoencefálica también parece contribuir a la despolarización cortical extendida, pues supone disminución de la concentración de magnesio, con lo cual se genera un bloqueo de los receptores de NMDA favoreciendo así la entrada del calcio a la célula (113) (114). Como consecuencia de esta despolarización se produce un incremento de glutamato, descienden los niveles de glucosa, se genera acidosis y aumentan los niveles de lactato. Todo ello conduce al estrés oxidativo y muerte neuronal(115).

Asociado a esta despolarización, se ha encontrado vasoespasma de la microvasculatura favoreciendo el desarrollo de necrosis (116) (117). Muchos estudios en estos años han relacionado la despolarización cortical extendida con el desarrollo de isquemia tardía (118) (119) (120). Por otro lado autores como Woitzik et al, demuestran la presencia de despolarización cortical extendida y de isquemia cerebral tardía en ausencia de vasoespasma (121). Y aunque son muchos los trabajos que encuentran esta asociación entre despolarización e isquemia, no está claro el mecanismo por el cual se produce.

1.4.3.3.2. Diagnóstico de la zona perilesional

Hay estudios a lo largo de los años que tratan de delimitar o diagnosticar esta zona perilesional. El concepto de penumbra es más utilizado para definir la región que rodea al tejido isquémico y que es potencialmente viable. La delimitación de esta zona se puede realizar mediante:

a. Microdiálisis

Permite analizar el metabolismo cerebral de la zona afectada. Es una técnica agresiva que permite evaluar el medio extracelular, para ello se introduce en el cerebro un fino catéter de microdiálisis a través de un trépano craneal y se conecta a una bomba que permite la perfusión con suero fisiológico. El líquido alcanza el equilibrio con el líquido intersticial y el líquido recogido puede analizarse para medir la concentración extracelular de la sustancia específica que deseamos evaluar, como pueden ser la glucosa, el piruvato, lactato, índice lactato/piruvato, glutamato o glicerol.

La elevación del índice lactato/piruvato, así como del glutamato se identifican como marcadores de metabolismo anaerobio. Ante una situación de isquemia podemos encontrar niveles bajos de piruvato y elevados de lactato. La elevación de glicerol, por otro lado, se considera marcador de degradación de membrana celular, o según los autores puede ser indicador, más bien, de alteración de la barrera hematoencefálica (122).

Hay estudios que sugieren que el lactato y el glutamato podrían ser los marcadores más tempranos y sensitivos en la HSA, seguido del índice lactato/piruvato y el glicerol como manifestación de la isquemia y la degeneración celular. Con un flujo sanguíneo cerebral por encima de 20 ml/100g/min ya se detectaban niveles altos de glutamato. Y como hemos visto con anterioridad, niveles elevados de glutamato abren los canales que permiten la entrada de calcio al interior de las células, relacionándose con la alteración mitocondrial y muerte celular (123) (124).

Valores de PIC elevados se asocian a peor patrón de microdiálisis (concretamente PIC >10mmHg), esto quiere decir que ya sea por la disminución del flujo sanguíneo cerebral o bien por la alteración del metabolismo celular, encontramos valores de metabolismo anaerobio o lo que sería los mismos indicadores de hipoxia o isquemia cerebral debidos a la PIC elevada. Estos son bajo índice de glutamina/glutamato y elevado índice lactato/piruvato (124). Samuel et al asocian el incremento de los niveles intersticiales de piruvato con una buena recuperación en los pacientes con HSA, pudiendo ser señal de mejoría en la actividad glucolítica (125) (68).

En el estudio realizado por Nagel et al se hace referencia a la elevación de los niveles de glicerol, lactato/piruvato y de glutamato en aquellos pacientes con PIC elevada, como consecuencia de la severa alteración del metabolismo cerebral, lo cual, a su vez, se relacionaba con peor Glasgow, GOS y mayor mortalidad. En este estudio se identifica una elevación durante el primer día tras la HSA de los niveles de glicerol y glutamato probablemente como reflejo de la severidad de la HSA. Identifican una reelevación de estos niveles entre el 5º al 7º día tras la hemorragia como reflejo del edema secundario o de la isquemia, probablemente por el vasoespasma (65). Otros estudios apoyan que estas alteraciones bioquímicas pueden estar presentes incluso antes de detectar una elevación excesiva de la PIC o una disminución de la PPC (presión de perfusión cerebral) e incluso antes de demostrar una imagen mediante PET (126).

b. Técnicas de imagen

Otra forma de definir la zona perilesional es a través de técnicas de imagen. Para ello se ha dispuesto de RMN, TC, PET y SPECT (127) (128). Estudios más recientes han utilizado como técnica de imagen el PET con (18)F-fluoromisonidazol, este radiotrazador es captado por las zonas de isquemia, por lo que permite identificar la zona de penumbra o perilesional (129) (130).

En el estudio realizado por Sarrafzadeh et al definen la penumbra como aquella zona donde la captación del (18)F-fluoromisonidazol se eleva con valores de flujo sanguíneo preservados (>15 ml/100g/min), con un metabolismo energético aun preservado y con los niveles de marcadores de dicho metabolismo aún estables. Esto nos permitiría ir por delante de la lesión, pues identificaríamos la zona con alto riesgo de isquemia y posible daño neurológico permanente, pudiendo iniciar tratamiento antes de que se produzca (131).

Fainardi et al llegan a relacionar la imagen obtenida por TC Xenon con el flujo cerebral definiendo las áreas de isquemia como aquellas con un flujo sanguíneo cerebral < 10 ml/100g/min, la zona de penumbra 10-20

ml/100g/min, y oligoemia 20-34 ml/100g/min, hiperemia relativa 34-55 ml/100g/min e hiperemia absoluta como un flujo superior a 55ml/100g/min (132). El flujo normal en un adulto joven es de 57 mL/min/100 g de tejido (133). Murphy et al mediante técnica de imagen, concretamente TC de perfusión, diferencian la zona de penumbra por un descenso del flujo sanguíneo cerebral con un volumen sanguíneo conservado, mientras que la zona isquémica es aquella donde tanto el flujo como el volumen sanguíneo cerebral están disminuidos. (134)

Gracias a estas técnicas de imagen se puede identificar la zona isquémica y ya no recuperable, de la zona potencialmente viable y por tanto considerada tejido en riesgo (135).

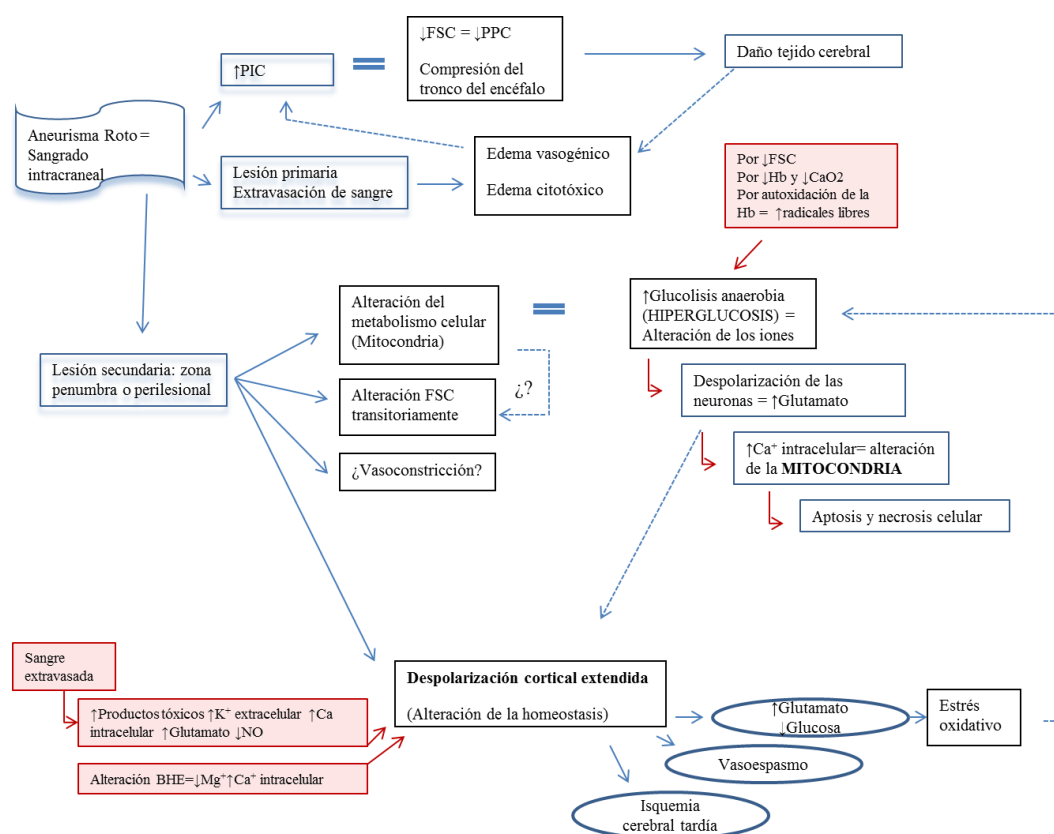


Figura 1.5. Esquema resumen de la fisiopatología de la HSA. PIC: presión intracraneal, FSC: flujo sanguíneo cerebral, PPC: presión de perfusión cerebral, Hb: hemoglobina, CaO₂: contenido arterial de oxígeno, H⁺: hidrogeniones, K⁺: potasio, Ca⁺: calcio, BHE: barrera hematoencefálica, Mg: magnesio.

1.5. CLÍNICA DE LA HSA

Podemos diferenciar aquellas manifestaciones clínicas relacionadas con el crecimiento del aneurisma intracraneal de las manifestaciones propias de la ruptura del mismo.

1.5.1. Crecimiento del aneurisma

El síntoma principal asociado al crecimiento del aneurisma es la cefalea, a la cual se pueden sumar una serie de síntomas dependiendo de la localización del aneurisma y por tanto de las estructuras adyacentes que comprime. Así, por ejemplo:

- Un aneurisma localizado en la arteria comunicante posterior, o cerebral posterior o cerebelosa anterosuperior, puede manifestarse con parálisis del III par (midriasis arreactiva, dolor supra y retroocular, etc...).
- Si la localización del aneurisma es en el seno cavernoso o en carótida, región supraclinoidea se puede manifestar con cefalea retroocular y/o parálisis del IV par que se traduce en parálisis de la mirada vertical generando oftalmoplejia.
- En caso de localizarse en la porción supraclinoidea de la arteria carótida interna se manifiesta con afectación del campo visual por compresión quiasmática o del nervio óptico.
- Cuando la localización es en la arteria cerebelosa posteroinferior o arteria cerebelosa anteroinferior la clínica puede ser de dolor occipital y cervical posterior.
- Si el aneurisma surge de la arteria cerebral media se podría manifestar con dolor ocular o retroocular y parte baja de la sien.

En un 20% de los pacientes se presentan sangrados premonitorios o “centinela”, se caracterizan por rigidez de nuca o meningismo de al menos 48 horas de

duración. Se suelen diagnosticar de forma errónea confundiéndose con migraña, cefalea tensional, sinusitis, síndrome viral, meningitis aséptica o simulación (136).

1.5.2. Ruptura del aneurisma

El principal síntoma de rotura del aneurisma sigue siendo la cefalea, pero en este caso aparece de forma brusca, intensa, los pacientes suelen describirla como un dolor que nunca antes experimentaron (137) (138).

La sociedad internacional de cefalea en su tercera edición establecen unos criterios diagnósticos de cefalea causada por HSA no traumática que consisten en una cefalea severa y repentina que alcanza su punto máximo en segundos o minutos (139). Como criterios diagnósticos establece:

Tabla 1.1. Criterios diagnósticos ICHD-III (III edición de la clasificación internacional de las cefaleas)

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS ICHD-III (III EDI DE LA CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LAS CEFALÉAS)	
A	Cualquier cefalea nueva que cumpla el criterio C.
B	Se ha diagnosticado HSA en ausencia de traumatismo craneal.
C	La casualidad queda demostrada mediante al menos dos de los siguientes: 1. La cefalea se ha desarrollado en estrecha relación temporal con otros síntomas y/o signos de HSA, o ha conducido al diagnóstico de HSA. 2. La cefalea ha mejorado de manera significativa simultáneamente con la estabilización o mejoría de otros síntomas o signos clínicos o radiológicos de HSA. 3. Cefalea de inicio brusco o en trueno.
D	Sin mejor explicación por otro diagnóstico de la ICHD-III

La cefalea se suele acompañar de síntomas específicos de hipertensión intracraneal, reflejando la inflamación estéril de las meninges ocasionada por la presencia de la sangre en el espacio subaracnoideo. Síntomas como (140) (141):

- vómitos en escopeta
- rigidez de nuca
- papiledema
- parálisis del nervio motor ocular externo
- hemorragias subhialoideas
- puede haber convulsiones e incluso pérdida de conciencia transitoria o permanente en el 45% de los pacientes. Las crisis comiciales suelen aparecer en un 20% de los pacientes que han sufrido HSA, generalmente aparecen en las primeras 24 horas y se suelen asociar a hemorragia intracerebral, hipertensión y aneurismas en la arteria cerebral media y comunicante anterior.

Pueden aparecer hemorragias intraoculares, su presencia se asocia a PIC elevada. En menos casos, esta hemorragia puede ser prerretiniana, y puede extenderse hasta el vítreo, conocido como el síndrome de Terson (142).

Tras la rotura del aneurisma se produce vasoconstricción del vaso. En función del grado de estrechamiento y arteria afectada, el paciente puede manifestar posible déficit neurológico como afasia, hemiparesia, abulia, hemiplejia, etc., puede suceder pérdida de memoria e incluso pérdida de conocimiento (143). En ocasiones se han descrito síntomas iniciales psiquiátricos, como depresión, apatía o delirio. Este último es más frecuente en pacientes con sangre intraventricular, hidrocefalia, o hematoma frontal. (144)

Posteriormente al sangrado inicial, se pueden ir sucediendo diferentes manifestaciones clínicas derivadas de las complicaciones.

1.5.3. Escalas de gravedad clínica

La escala de estadiaje clínico desarrollada por Hunt-Hess correlaciona el estado clínico del paciente con su pronóstico. Los grados I y II suelen tener un buen pronóstico, y los grados IV y V peor pronóstico (145).

Tabla 1.2. Clasificación Hunt-Hess de la hemorragia subaracnoidea.

Clasificación Hunt-Hess de la HSA	
Grado 0	aneurisma no roto
Grado I	leve cefalea o rigidez de nuca
Grado II	intensa cefalea o rigidez de nuca
Grado III	somnolencia, confusión, déficit focal leve
Grado IV	estupor, déficit focal intenso (hemiparesia), trastornos vegetativos
Grado V	coma profundo, rigidez de descerebración

Otra escala útil para definir su situación clínica y pronóstico es la escala de Glasgow(146).

Tabla 1.3. Escala Glasgow

Escala Glasgow					
Apertura Ocular		Respuesta Verbal		Respuesta Motora	
Espontanea	4	Orientada	5	Obedece órdenes	6
A la orden	3	Confusa	4	Localiza	5
Al dolor	2	Inapropiada	3	Retira	4
Ninguna	1	Incomprensible	2	Flexión anormal	3
		Ninguna	1	Extensión anormal	2
				Ninguna	1

Hay autores apuestan por la escala de gravedad clínica de la World Federation of Neurological Surgeon's (WFNS) (147):

Tabla 1.4. Escala World Federation of Neurological Surgeon's (WFNS). Los casos que no han sangrado se clasifican como 0. El defecto motor debe ser mayor (afasia y/o hemiparesia o hemiplejia).

Escala de la World Federation of Neurological Surgeon's		
Grado	Escala Glasgow	Defecto motor
Grado I	15	Ausente
Grado II	15-14	Ausente
Grado III	14-13	Presente
Grado IV	12-7	Presente o ausente
Grado V	6-3	Presente o ausente

Un sustancial número de pacientes con buen resultado neurológico tras sufrir una HSA sufren posteriormente secuelas como alteración de la memoria o de la capacidad de atención, fatiga, falta de iniciativa, cefaleas frecuentes o depresión. Incluso un alto porcentaje de ellos no pueden llegar a reintegrarse en el trabajo (148) (149).

Existen diferentes escalas para evaluar los resultados finales, es decir, la situación neurológica posterior al proceso de HSA, como son la escala GOS (Glasgow outcome scale), la más usada, la escala GOSE (Extended Glasgow outcome scale) o la mRS (modified rankin scale)(150).

Tabla 1.5. Escala Glasgow Outcome Scale (GOS). Un valor de 4 o 5, buena recuperación y discapacidad moderada se consideran buenos resultados. Los otros 3 restantes son malos resultados. Es una escala sencilla de hacer y no precisa de personal cualificado o sanitario para ello.

GLASGOW OUTCOME SCALE (GOS)	Puntuación
Buena recuperación. Se incorpora a sus actividades normales. Pueden quedar déficits neurológicos o psicológicos menores).	5
Discapacidad moderada (discapacidad, pero independiente). Independiente para las actividades de la vida diaria, aunque discapacitado como consecuencia de déficit como hemiparesia, disfasia, ataxia, alteraciones intelectuales, déficit de memoria o cambios de personalidad.	4
Discapacidad grave (consciente pero dependiente). Depende de otros para la vida cotidiana debido a déficit físicos, mental o ambos.	3
Estado vegetativo persistente	2
Muerte	1

1.6. DIAGNÓSTICO DE LA HSA

Una vez que se sospecha la existencia de HSA por los síntomas y signos que presente el paciente, la primera prueba que se debe realizar es un TC sin contraste, éste mostrará la existencia de sangre extravasada en el sistema nervioso central. Su sensibilidad en los primeros 3 días es cercana al 100%, posteriormente va descendiendo (151).

La Tomografía Computarizada (TC) sin contraste que se realiza nos informa de la distribución de esta sangre, sobre estas imágenes se basa la escala de riesgo conocida como escala de Fisher (152).

Tabla 1.6. Escala de Fisher para valoración en TC de la HSA

Escala de Fisher para valoración en TC de la HSA	
Grado I	No hay HSA en TC
Grado II	HSA en lámina fina <1mm en cisternas verticales.
Grado III	HSA con coágulos de >1mm en cisternas verticales.
Grado IV	Hemorragia intraparenquimatosa o intraventricular

Un valor de III y IV en la escala Fisher supone gran cantidad de sangre intracraneal, y según los estudios se podría asociar a peor pronóstico (153). Posteriormente se ha propuesto una escala de Fisher modificada, reconociendo que no sólo la presencia de sangre en las cisternas, sino también en los ventrículos, incrementa el riesgo de vasoespismo y de isquemia cerebral tardía (154).

Tabla 1.7. Escala Fisher Modificada.

Escala de Fisher Modificada	
Grado 0	No hay HSA, ni sangre intraventricular visible en TC
Grado I	Mínima HSA, no hay sangre intraventricular ni tampoco en ventrículos laterales
Grado II	Mínima HSA con sangre en ambos ventrículos laterales
Grado III	HSA abundante sin sangre intraventricular ni ventrículos laterales
Grado IV	HSA abundante con sangre en ambos ventrículos laterales

Existe otra escala propuesta por Hijdra et al con mayor poder predictivo que la escala Fisher, aunque menos usada por su complejidad (155) (156).

Otra prueba diagnóstica alternativa al TC craneal es la Resonancia magnética nuclear (RMN). Es una técnica no invasiva, sin necesidad de radiación ionizante y que obtiene las imágenes mediante ondas de radio y un campo magnético. Por tanto, es útil en pacientes embarazadas. El problema es que no hay una disponibilidad tan alta como el TC craneal. Las primeras 24 horas tiene la misma validez que el TC o angioTC. Pasadas estas primeras 24h la RMN es superior al TC, pero una vez tratado el aneurisma mediante técnica endovascular pierde validez, pues el componente metálico de los coils artefactúa mucho la prueba (28) (157).

En caso de ser negativa la detección de sangre en el TC, pero aún se mantienen altas sospechas basadas en la clínica del paciente, se recomienda la realización de una punción lumbar con el objetivo de encontrar líquido xantocrómico. Según la última guía americana del 2012 (Clase I, nivel de evidencia B), guía europea 2014 (clase II, nivel B), por supuesto, esta punción se podrá realizar una vez confirmada la inexistencia de signos de hipertensión intracraneal en el TC (29) (28).

El siguiente paso una vez diagnosticada la HSA, es localizar el aneurisma roto causante de la misma, si es que lo hubiera. Para ello disponemos de:

- **AngioTC**: El angioTC es un escáner helicoidal con tiempo de rotación de alta velocidad. Precisa de la inyección de contraste endovenoso dibujando así todas las estructuras vasculares del polígono de Willis y sus ramas. Existen algunas controversias acerca de esta prueba, a pesar de su alta sensibilidad, no es capaz de detectar aneurismas menores de 3 mm, dando falsos negativos en estos casos (158) (159). Una variedad de angioTC es el realizado con la técnica de multicortes, permite obviar el hueso facilitando la detección de aneurismas intracraneales. Algunos autores mantienen que un resultado negativo en el angioTC en casos de HSA perimesencefálica, es suficiente para descartar el origen aneurismático, no considerando la posibilidad de confirmar con una arteriografía. Otros estudios, en cambio, están de acuerdo en que tras una HSA difusa, con angioTC negativo, se debe confirmar con una arteriografía la ausencia de aneurisma (160). Así se aconseja en la guía europea (clase III, nivel C). Igualmente, si se encuentra aneurisma, se debe estudiar en un segundo

tiempo mediante arteriografía, la cual nos dará mejor descripción morfológica, permitiendo decidir si tiene opción quirúrgica o de tratamiento endovascular, (Clase IIb, nivel evidencia C)(29) (28).

- **Angio RMN**: técnica diagnóstica, no invasiva, que utiliza la combinación de tecnología de resonancia magnética nuclear (RMN) y una solución de contraste intravenosa para visualizar los vasos sanguíneos. Es una técnica con elevada sensibilidad, permite detectar aneurismas de menor tamaño que se escapan con el angioTC, pero su escasa disposición como técnica a realizar de urgencias la colocan en una posición inferior.
- **Arteriografía**: técnica invasiva que permite visualizar la circulación intracraneal mediante la liberación de un contraste radiopaco a nivel de la circulación arterial intracraneal. La arteriografía tridimensional es el “gold standard” para la detección de aneurismas en pacientes con HSA, capaz de mostrar aneurismas menores de 3 mm y permite definir sus características anatómicas con detalle, siendo esto importante para determinar el tratamiento a seguir, endovascular o quirúrgico (Clase I, nivel de evidencia B) (29).

1.7. COMPLICACIONES

1.7.1. Vasoespasmo

El vasoespasmo en la HSA se define como el estrechamiento diferido y reversible de una arteria cerebral. Puede afectarse de forma segmentaria o global, a una arteria principal o bien a pequeñas arteriolas a nivel distal. Se considera una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con HSA.

Se habla de un vasoespasmo severo cuando la estrechez supera el 50% del diámetro del vaso, moderado del 25-50% y leve si es inferior al 25%. Puede ser detectado angiográficamente entre el 30 y el 70% de los casos, de los cuales entre el 20 al 30% pueden presentar síntomas a consecuencia de la isquemia cerebral, esta diferencia de porcentaje se debe al grado de constricción del vaso y la idoneidad de circulación colateral en cada paciente (161) (162,163) . De todos los pacientes que

desarrollan vasoespasmo sintomático aproximadamente el 50% progresará a infarto, en algunas series incluso el 60% (164), de los cuales entre un 15-20% morirán por isquemia cerebral (165) (166).

1.7.1.1. Patogenia del vasoespasmo

La fisiopatogenia del vasoespasmo está muy discutida, probablemente sea una consecuencia multifactorial. Podemos encontrar diferentes propuestas que intentan explicar las causas de este vasoespasmo:

a. Por efecto directo de la sangre extravasada

La lisis local de los eritrocitos provoca la liberación de inductores del vasoespasmo como la oxihemoglobina, angiotensina, histamina, la serotonina, la prostaglandina, y las catecolaminas. La oxihemoglobina es el producto de la autooxidación de la Hb, induce la vasoconstricción inhibiendo el efecto del óxido nítrico y por otro lado estimulando las células endoteliales para que produzcan endotelina-1, con potente efecto vasoconstrictor, además de interferir en los canales de potasio voltaje dependientes (167–170).

Otra posible causa de inducción del vasoespasmo es la liberación de radicales libres provenientes de la oxidación de la bilirrubina, la biliverina y posiblemente del grupo hemo. Estos productos actúan sobre la musculatura lisa de los vasos produciendo vasoconstricción y vasculopatía por daño en las células musculares (171).

Desde hace pocos años hasta la actualidad han surgido algunos estudios donde se plantea el papel de hierro liberado al espacio subaracnoideo proveniente de la lisis de los hematíes. Muy recientemente Singla et al encuentran altas concentraciones de hierro en el líquido cefalorraquídeo de los pacientes que han sufrido una HSA entre el día 7 y 10, asociándose a causa de inducción del vasoespasmo (172,173).

b. Inflamación

Se producen cambios estructurales del endotelio, causados por una respuesta inflamatoria mediada por leucocitos.

Tras la HSA se observa una elevación de leucocitos importante. Los leucocitos inducen el vasoespasmo promoviendo la liberación de radicales libres que producen disfunción endotelial y entrada de calcio a la célula, además de producir ellos mismos sustancias con potente efecto vascular como los leucotrienos y la endotelina 1. También consumen óxido nítrico favoreciendo su depleción. (174)

Por otro lado las citoquinas son potentes mediadores de la respuesta inmune, y se han visto implicados en la patogenia de la HSA, como son factor de necrosis tisular alfa (TNF- α), interleuquinas 1, 6 y 8 (IL-1, IL-6, IL-8). Su expresión está alterada. Algunos estudios han encontrado una importante relación entre el vasoespasmo y un incremento de los niveles de interleuquina 1 β e interleuquina 6 en el líquido cefalorraquídeo (175–177).

c. Daño del endotelio

Tras la ruptura del aneurisma, hemos visto como por diferentes mecanismos se producen radicales libres, siendo responsables entre otras cosas de un daño del endotelio. Como consecuencia de ello se altera la síntesis de óxido nítrico y aumenta la producción de endotelina 1.

En pacientes con vasoespasmo tras la HSA se pueden encontrar aumentados los niveles de endotelina 1 en el líquido cefalorraquídeo y en las arterias vasoespásticas (178). La endotelina 1 es un potente vasoconstrictor producido por células endoteliales, aunque también puede ser producida por neuronas, astrocitos y leucocitos. Actúa incrementando la entrada de calcio al interior de la célula muscular lisa. El efecto de la endotelina en los vasos cerebrales está mediado por dos subtipos de receptores llamados ET_A y ET_B, la activación del primer receptor, situado en la musculatura lisa vascular, induce

la vasoconstricción. El ET_B localizado en el endotelio media la liberación de óxido nítrico produciendo la vasodilatación (179–181). Es por ello que una de las líneas de investigación en el tratamiento del vasoespasma cerebral sea el desarrollo de un inhibidor de la endotelina 1 (168).

En lo que se refiere al óxido nítrico (NO), está claro que juega un papel crítico en la regulación del tono vasomotor, por lo que su metabolismo puede influir en la severidad o el riesgo de sufrir vasoespasma (182). El NO es un potente vasodilatador que actúa relajando la célula muscular lisa. Se forma a partir de la arginina, en presencia de la enzima NO-sintetasa, que es calcio dependiente y se produce en el endotelio. En la HSA se puede observar una disminución del óxido nítrico incluso 60 minutos tras producirse ésta. Se han descrito diferentes mecanismos por los cuales baja el NO. En primer lugar, el NO tiene una elevada afinidad por la Hb, así que la disminución de ésta en la HSA va a suponer un descenso del mismo. Por otro lado, se ha descrito una disminución de su síntesis tanto endotelial como neuronal en las arterias vasoespásticas. También se ha manifestado una elevación de los niveles de ADMA (dimetilarginina asimétrica), inhibidor endógeno del óxido nítrico endotelial (183) (184) (185).

Apoyando la teoría de que la disminución del NO es causa de vasoespasma encontramos trabajos que defienden un aumento del flujo sanguíneo cerebral y disminución de la isquemia tras la administración de donadores de óxido nítrico (186) (187).

1.7.1.2. Clínica

La presentación clínica es progresiva, durante un periodo de horas o días. Suele ocurrir con mayor frecuencia entre el día 4 y 12 tras la HSA, y puede persistir hasta 3 semanas después. Hay una forma de vasoespasma precoz que es el producido en las primeras 48h, se observa con más frecuencia en pacientes con pobre grado neurológico al ingreso, hematoma intracerebral, aneurismas grandes, hemorragia intraventricular, historia de HSA previa e historia de HTA (188).

El vasoespasmo se manifiesta clínicamente como un déficit neurológico, pudiendo variar según la zona cerebral que se ve afectada por la disminución del aporte de sangre. Esta sintomatología puede resolverse conforme va mejorando la vasoconstricción o bien evolucionar hacia un infarto cerebral, con clínica permanente. En ocasiones puede comenzar con clínica vaga e inespecífica como somnolencia, letargo o estupor y progresar hacia un déficit neurológico (189).

La gravedad de la clínica va a depender de la arteria afectada y de la circulación colateral que sea capaz de suplir el déficit sanguíneo. Por ejemplo si consideramos el vasoespasmo en la región proximal de las principales arterias cerebrales podemos encontrar diferentes manifestaciones (161) (190) (191):

- Hemiparesia contralateral y disfasia por vasoconstricción de la arteria cerebral media.
- Abulia e incontinencia si se afecta la porción proximal de la arteria cerebral anterior.
- Cuando la afectada es la arteria cerebral posterior el síntoma más común es la hemianopsia.
- El vasoespasmo de las arterias basilar o vertebrales producen isquemia focal del tronco del encéfalo. Aquí los síntomas suelen ser más inespecíficos.

Por tanto, hablamos de un déficit neurológico que se produce días después de la ruptura del aneurisma como consecuencia de la isquemia de tejido cerebral siendo visible en el TC craneal y que no estaba presente en el momento del desarrollo de la HSA. Esto se define como “**ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA**”, aunque como ya veremos no todo vasoespasmo acaba produciendo una isquemia cerebral. La incidencia de ésta abarca entre un 30-40% según los estudios (154) (192). Y se asocia a graves secuelas e incluso en algunas series a una mortalidad del 30% de los pacientes que han sobrevivido y tratado su aneurisma adecuadamente tras la HSA (193).

Durante años se ha defendido la fuerte asociación entre vasoespasmo e infarto cerebral (194) (195). Uno de los trabajos más recientes al respecto es el

realizado por Crowley et al que usando los datos del estudio CONSCIOUS-1 donde sostienen esta relación entre la severidad del vasoespasmo angiográfico y el desarrollo del infarto cerebral (162). Pero en estos años han surgido algunos trabajos que han puesto en duda que la isquemia cerebral tardía se deba únicamente a la existencia de vasoespasmo(196). Como Ross et al o Alaraj et al, quienes encuentran que la incidencia del vasoespasmo es del 70% mientras que sólo el 30% de esos pacientes con vasoespasmo desarrollan isquemia cerebral tardía (197) (198). Otros investigadores han puesto de manifiesto que probablemente sean varios los factores que contribuyan a la aparición de esta isquemia cerebral tardía proponiendo(194):

- La disfunción en la microcirculación. Se describe una pérdida de autorregulación en la circulación distal con disfunción de la microcirculación, observándose un estrechamiento de las pequeñas arteriolas distales intraparenquimatosas (199).
- Por la formación de microtrombos debido a una activación de la cascada de la coagulación, lo cual podría estar implicado en la ausencia de revascularización colateral.(200)
- Isquemia tras la despolarización cortical extendida. Como ya se ha visto anteriormente ésta puede conducir a la muerte neuronal como consecuencia de un metabolismo alterado y que precisa de mayor aporte de oxígeno (119,201).
- La apoptosis neuronal tardía y el efecto neurotóxico directo de los neurotransmisores liberados (202).

Dhar et al se manifiestan en esta línea, poniendo en duda la relación existente entre vasoespasmo e isquemia cerebral tardía (194). Sostienen que la vasodilatación autorreguladora de las arteriolas distales o la presencia de flujo colateral consiguen que no haya gran caída de la perfusión a nivel del tejido cerebral correspondiente a la zona de vasoespasmo. E igualmente, en el otro extremo, encuentran zonas de isquemia sin signos de vasoespasmo. Es por ello

que sostienen que tratamientos efectivos en la reducción del vasoespasma no siempre se traducen en mejores resultados o en una reducción del infarto cerebral. De esta forma coinciden con trabajos anteriores, en que entre los factores responsables de la isquemia cerebral tardía puede estar la alteración en la perfusión tisular, el espasmo a nivel microvascular, microtrombosis o la isquemia por despolarización cortical (203).

Más recientemente Brown et al publican una revisión retrospectiva donde se suman a la teoría de que la isquemia cerebral tardía y los infartos cerebrales tienen un origen multifactorial, no sólo en el vasoespasma. Apuntando hacia el síndrome de respuesta inflamatoria, eventos tromboembólicos o una coagulación intravascular diseminada a nivel local. De manera que enfatizan que aquellos pacientes que no han desarrollado vasoespasma, no se beneficiarían del tratamiento y prevención del mismo (204).

1.7.1.3. Diagnóstico

Arteriografía

La arteriografía es el gold standard para el diagnóstico del vasoespasma. Permite visualizar la arteria o arterias afectadas, el grado de vasoespasma e incluso permite tratar in situ en determinadas situaciones. Debido al riesgo de esta prueba, así como los problemas de disponibilidad, hacen que se busquen otras pruebas diagnósticas alternativas como en angio-Tc, angio-RM, RM de difusión y/o de perfusión o el doppler transcraneal.

Doppler transcraneal

El doppler transcraneal se ha convertido en una herramienta útil para el diagnóstico del vasoespasma cerebral, por ser inocua y de fácil manejo, aunque su sensibilidad y especificidad para el diagnóstico del vasoespasma está discutida, se dice que tiene una sensibilidad del 80% en comparación con la

arteriografía. Aun así la academia americana de comité experto de neurología recomienda su uso con nivel de evidencia A clase II, considerándola como una prueba de alta rentabilidad (205). Esta técnica nos permite medir la velocidad de la sangre al pasar por la vasculatura cerebral proximal. En la práctica clínica podemos definir el vasoespasmo como(206):

- Leve, si la velocidad media de la sangre es > 120 cm/seg.
- Moderado, si la velocidad es >160 cm/seg.
- Severo, si la velocidad es >200 cm/seg.

En general se puede predecir la aparición de un vasoespasmo cuando se encuentre aumentadas las velocidades de flujo en más de 50 cm/s en 24h.

Podemos obtener datos más específicos en las arterias cerebral media (ACM) y basilar. En la ACM una velocidad de flujo superior a 200cm/s o un elevado índice de Lindegaard, esto es mayor de 3, predicen el vasoespasmo. El índice de Lindegaard compara la velocidad de flujo en la circulación extracraneal (arteria carótida) con la intracraneal (arteria cerebral media), de manera que ayuda a discriminar entre hiperemia y vasoespasmo (207).

$$IL = V_m \text{ ACM} / V_m \text{ ACI}$$

(Vm ACM: Velocidad media arteria cerebral media, Vm ACI: Velocidad media arteria carótida interna)

Una velocidad tres veces mayor en la arteria cerebral media que en la arteria carótida es indicativo de vasoespasmo, así como un IL superior a 6 indica severo vasoespasmo. (208)

La principal limitación del doppler es que no puede medir el vasoespasmo de ramas más distales, por lo que se necesitarán otras técnicas diagnósticas. Sí es verdad que es una herramienta útil en el seguimiento del vasoespasmo.

TC y RMN

Otras técnicas empleadas cada vez más son el angioTC, el TC de perfusión o la RMN con difusión-perfusión. Ambos añaden importante información al doppler y a la arteriografía (209).

El TC de perfusión es un método con alta sensibilidad para predecir la zona isquémica debida al vasoespasmio, y puede ser muy útil para evaluar aquellos pacientes inestables en hospitales que no disponen de otros medios como la arteriografía. De hecho, las imágenes obtenidas se correlacionan muy bien con las imágenes de vasoespasmio mostradas mediante arteriografía(210). Permite obtener valores absolutos de flujo sanguíneo cerebral, detectando aquellas zonas en las que está reducido, y por tanto con riesgo de isquemia. Por ello es muy útil para detectar la zona de penumbra. El gran beneficio de esta prueba residiría en aquellos pacientes con mayor deterioro neurológico tras la HSA, incluso sedado o en coma, en los que no es posible objetivar un deterioro clínico (211). Cifras de flujo sanguíneo cerebral por debajo de 25 ml/100g/min y un tiempo de tránsito medio mayor de 6.5 segundos están asociados con vasoespasmio severo y alto riesgo de isquemia cerebral tardía. Las principales limitaciones de esta técnica son la insuficiencia renal y la alergia al yodo, pues se necesita contraste yodado para su realización (212) (213).

El angioTC se ha propuesto para el diagnóstico del vasoespasmio angiográfico, pero su efectividad es muy discutida. Se describe una concordancia entre el angioTC y la arteriografía cercana al 90% en casos de vasoespasmio severo, en cambio si hay mayor discrepancia entre ambas pruebas diagnósticas para vasoespasmio moderado o leve (214) (215).

Ambos, el TC de perfusión y el angioTC, presentan un mayor valor predictivo positivo que el doppler transcraneal (216).

La angioRMN permite la reconstrucción tridimensional de los vasos cerebrales, pudiendo visualizar las zonas de estrechez por el vasoespasmio. La RMN convencional permitiría objetivar las zonas de isquemia debidas al déficit

sanguíneo por el vasoespasma. Concretamente la técnica de difusión-perfusión tiene incluso mayor sensibilidad que el angioTC para el diagnóstico de isquemia tardía asociada al vasoespasma. Siendo además muy útil para identificar la zona de penumbra, e incluso zonas de hipoperfusión en territorios no afectados por el vasoespasma (217) (218).

Otras técnicas diagnósticas

- Otra técnica, no muy extendida, es el estudio del vasoespasma mediante electroencefalograma (EEG). Han demostrado que áreas de enlentecimiento focal se correlacionan con vasoespasma angiográfico en un 96% de los casos. Un descenso de alfa/delta ratio se correlaciona fuertemente con isquémica cerebral (219) (220).
- Tampoco es muy conocida la monitorización de la oxigenación en el bulbo de la yugular. Esta técnica permite una monitorización continua de la saturación de oxígeno en el bulbo venoso de la yugular, mediante la inserción de un catéter de fibra óptica, y por tanto se puede calcular la diferencia arteriovenosa de la oxigenación. Pacientes con HSA que presentan vasoespasma severo, presentan desaturación en el bulbo venoso de la yugular. El principal problema de esta técnica es la escasa práctica clínica, seguido de los artefactos por movimientos del cuello, desinserción del catéter o las variantes anatómicas (221).
- La Espectroscopía NIR (espectroscopia del infrarrojo cercano), se trata de una técnica no invasiva que nos indica cambios en el flujo sanguíneo cerebral mediante un índice de oxigenación tisular (222,223).

1.7.1.4. Tratamiento

Actualmente lo único que ha demostrado prevenir el vasoespasma es la reparación precoz del aneurisma. En segundo lugar el nimodipino, hay

controversia de si realmente mejora el vasoespasmo, lo que sí ha demostrado es que mejora los resultados neurológicos finales (224).

Sobre el resto de tratamientos hay muchos estudios al respecto, incluso en lo que se refiere a la fluidoterapia.

a. Terapia triple H

El objetivo principal del tratamiento del vasoespasmo es aumentar la perfusión cerebral y la reología. Para ello se aumenta el volumen sanguíneo, aumentando así la presión arterial sistólica y optimizando la capacidad de transporte y viscosidad sanguínea. Esto es, la hipervolemia, hipertensión y hemodilución, terapia triple H. Se intenta conseguir mediante el aporte de expansores de volumen, cristaloides e incluso coloides, y si fuera necesario para mantener una TA ligeramente por encima de los valores normales se usarían inotrópicos y vasopresores (225).

En el momento inicial de la HSA podemos encontrar tendencia a la hipovolemia por el sangrado, por disfunción hipotalámica y por secreción de péptido natriurético. Está aceptado que hipovolemia e hipotensión se asocien a malos resultados en la HSA, aumentan el riesgo de infarto cerebral y se favorece el vasoespasmo (226). Algunos estudios a lo largo de los años han comparado el efecto de la hipervolemia sobre la euvolemia en los pacientes con HSA, con resultados dispares. En general no hay datos concluyentes que demuestren que la hipervolemia es mejor que la euvolemia, lo que sí está claro es el efecto perjudicial de la hipovolemia. El estudio realizado por Muench et al en 2007, sostiene que la hipervolemia no aumenta el flujo sanguíneo cerebral ni la oxigenación tisular y sugieren que esto sea probablemente como consecuencia de la reducción de la Hb a causa de la hemodilución y/o por empeoramiento del edema cerebral. En cambio, si lo hace la terapia hipertensiva, ya sea aislada o junto con la hipervolemia (227).

En la literatura hay otros trabajos que también sugieren que el aumento de la presión sanguínea es el componente más importante de la terapia triple H,

parece ser más efectiva en el incremento del flujo sanguíneo cerebral que la hemodilución o la hipervolemia. Aunque no se ha demostrado un efecto beneficioso aislado de este incremento de presión sanguínea sobre los resultados finales de la HSA (228) (229) (230).

Con la hemodilución, al disminuir la viscosidad sanguínea, se persigue aumentar el flujo sanguíneo cerebral, así como el gasto cardiaco. Pero en contrapartida, esta bajada de la viscosidad, y por tanto del hematocrito y la Hb pueden tener efectos indeseables. Un estudio realizado por Ekelund et al, comparaba el efecto de la euvolemia y la hipervolemia con el valor del hematocrito y el efecto beneficioso para el vasoespasmo cerebral, llegando a la conclusión de que la isovolemia se asociaba a una disminución en el aporte de oxígeno a pesar del incremento en el flujo sanguíneo cerebral. Además de observarse que la hemodilución incrementaba el área de isquemia cerebral (231).

Otros trabajos han conseguido demostrar que pacientes con mejores niveles de Hb tras la HSA presentaban mejores resultados en cuanto a mortalidad o áreas de isquemia (232) (233). Esta es la razón por la que en la práctica clínica se plantea la opción de trasfundir, con el fin de aumentar el nivel de Hb y aumentar, por tanto, la oxigenación cerebral. Pero se trata de un tema muy controvertido pues, hay otros estudios donde demuestran que la transfusión de hematíes no beneficia al paciente, asociándose a mayor vasoespasmo y peores resultados finales (234,235).

Actualmente no hay consenso sobre el volumen intravascular o presión arterial que se debería mantener con la terapia triple H (236). Sobre lo que sí parecen coincidir la mayoría de los estudios es en mantener una euvolemia y sobretodo evitar la hipovolemia, ya que esta segunda se asocia claramente a un mayor riesgo de vasoespasmo y de isquemia cerebral. Antes de la reparación del aneurisma se debe ser precavido con la triple H, considerando su retirada en el momento en que ya no haya vasoespasmo cerebral, e incluso algunos apuestan por retirarla en cuanto se ha resuelto la clínica de isquemia cerebral. Esto es porque la terapia triple H además de generar complicaciones cardiopulmonares también causa complicaciones intracraneales como

empeoramiento del edema cerebral, incremento de la PIC y de la hemorragia intracraneal, sobretodo en caso de no estar reparado el aneurisma (237).

Raabe et al defiende que es mucho más efectivo contra el vasoespasmo mantener una PPC alta entre 80 y 100 mmHg que la terapia de hipervolemia. Con esta PPC mejora la autorregulación cerebral y se asocia a menos complicaciones (229).

En cuanto al brazo de la triple H referente a la hipertensión, la mayoría de los autores coinciden en que es más efectiva que la hemodilución para la prevención y tratamiento del vasoespasmo. Generalmente se está usando fenilepinefrina o norepinefrina, aunque se pueden usar inotrópicos como dobutamina, dopamina o incluso milrinona (238) (239) (240).

Las últimas recomendaciones van dirigidas a mantener la euvolemia y un volumen sanguíneo circulante normal, para así prevenir la isquemia cerebral tardía, (Clase I, nivel de evidencia B). Mientras que la hipervolemia profiláctica o la angioplastia con balón antes del desarrollo del vasoespasmo, comprobado mediante arteriografía no se recomienda (Clase III, nivel de evidencia B). En cambio, se recomienda la hipertensión para pacientes con signos de isquemia tardía, si la función cardiaca no lo contraindica (Clase I, nivel de evidencia B), y en aquellos que no respondan al tratamiento hipertensivo se puede considerar la terapia intraarterial con vasodilatadores (Clase IIa, nivel B) (29).

b. Antagonistas del Calcio

Los antagonistas del calcio constituyen un pilar fundamental en la prevención y tratamiento del vasoespasmo, muchos estudios han demostrado su efecto beneficioso al administrarlos inmediatamente tras diagnosticarse la HSA, tanto en resultados finales como en reducción del área de infarto cerebral (224).

Su mecanismo de acción es bien conocido, bloquean los canales que permiten la entrada de calcio al interior de la célula, así evitan la contracción de la célula muscular lisa. Sus efectos implican además de dilatación vascular,

mejoría en la circulación colateral de áreas de isquemia, mejoría de la deformabilidad eritrocitaria e inhibición de la agregación plaquetaria. Su efecto en la reducción de la mortalidad y en mejoría de los resultados funcionales no está claro si es debido al efecto neuroprotector o bien a su efecto sobre la vasculatura cerebral, pues hay estudios que no han podido demostrar una reducción del vasoespasma angiográfico en pacientes que tomaban esta medicación (241) (224).

El **nimodipino** es el fármaco más estudiado para la prevención y tratamiento del vasoespasma cerebral, podemos encontrar trabajos que afirman su beneficio reduciendo la incidencia del mismo, además de un efecto neuroprotector durante la hipoxia (242) (243). Barker et al realizaron un metaanálisis de 7 estudios clínicos distintos, encontrando mejoría clínica en el grupo tratado con nimodipino frente al placebo (244). Aunque algún estudio más reciente plantea claras dudas sobre el efecto del nimodipino sobre el vasoespasma en sí, a pesar de ello se sigue aconsejando dados sus escasos riesgos (224).

La dosis recomendada actualmente en EEUU es de 60 mg cada 4 horas administrados de forma oral, durante un periodo de 21 días. Según la última guía Americana para el manejo de la HSA se recomienda el uso de nimodipino oral para la prevención del vasoespasma, con un nivel de evidencia A clase I (29).

En Europa se suele administrar de forma intravenosa, en perfusión continua, se mantiene unos 14 días para posteriormente pasar a administración oral, 360 mg/día hasta el día 21 de evolución. La última recomendación europea es la administración de nimodipino oral 60mg/4h y sólo si no es posible la vía oral, administrarlo de forma intravenosa, (clase I nivel A) (28).

Otro antagonista del calcio también posible candidato para la prevención del vasoespasma es el nicardipino, un fármaco muy soluble. Permite su administración intravenosa. El problema es que es un hipotensor muy potente y no ha demostrado beneficios claros en los resultados neurológicos. Está limitado por la hipotensión, el edema pulmonar y la insuficiencia renal (245).

c. Tratamiento endovascular

La terapia endovascular permite revertir el vasoespasmo cerebral en pacientes resistentes al tratamiento médico. En caso de afectarse las arterias proximales, y por tanto las de mayor calibre, es útil la angioplastia transluminal percutánea con balón. Pero si el vasoespasmo afecta a las arterias más distalmente se necesitará otra técnica, como la infusión intraarterial de fármacos. Estos son la Papaverina u otros vasodilatadores. Las últimas guías recomiendan el uso de estos vasodilatadores arteriales en pacientes con síntomas de vasoespasmo y que no hayan respondido a la terapia hipertensiva. Así mismo también se recomienda el tratamiento del vasoespasmo con angioplastia transluminal cuando éste sea resistente al tratamiento convencional, con un nivel de evidencia B, clase IIa (161).

- Angioplastia transluminal con balón

Mediante esta técnica se intenta revertir el vasoespasmo accediendo hasta el vaso, ahí se infla un balón que produce compresión y estiramiento de las paredes, generalmente sin daño celular o rotura (246).

Johnston et al analizaron el efecto del tratamiento endovascular sobre la mortalidad de los pacientes afectados de vasoespasmo, encontrando que aquellos tratados con angioplastia con balón tenían un 16% menos riesgo de muerte intrahospitalaria comparado con aquellos pacientes que estaban ingresados en hospitales que no disponían de esta técnica (247).

En 1998 Elliot et al compararon, en un estudio retrospectivo, la infusión de papaverina con la angioplastia con balón, requiriendo reintervención el 3% de los pacientes tratados con esta última, frente al 63% de los que fueron tratados con papaverina (248).

- ***Administración intraarterial de vasodilatadores***

Papaverina: derivado sintético del opio, relaja la musculatura lisa vascular por lo que se considera un potente vasodilatador arterial, indicado para el tratamiento del vasoespasma difuso. El principal problema del fármaco es su efecto transitorio, debido a su vida media corta, por lo que requiere infusiones repetidas. Otro problema es que puede incrementar la PIC, sin olvidar otras posibles complicaciones como la hemiparesia transitoria, convulsiones, midriasis, hipotensión, disfunción cardíaca y parada respiratoria (249).

Antagonistas del Calcio: relajan la musculatura lisa vascular impidiendo la entrada de calcio en la célula. Entre estos fármacos son utilizados el nimodipino, el nicardipino y en algunas ocasiones el verapamilo.

Algunos estudios demuestran la eficacia tras la administración de nimodipino intraarterial, mejorando la clínica y consiguiendo la dilatación angiográfica tras su infusión. (250) (251)

El nicardipino se administra de forma intratecal o mediante colocación de implantes de liberación lenta. El verapamilo se usa sólo ocasionalmente para revertir el vasoespasma debido a la colocación de catéteres guía y balones de angioplastia.

Hasta el día de hoy ningún vasodilatador, administrado intraarterial, ha conseguido demostrar total eficacia en el tratamiento del vasoespasma, es por ello que se han puesto en marcha diferentes estudios intentando demostrar la eficacia de nuevos fármacos como el Fasudilo, la Amrinona, o la Colforsina Daropato. (252)

d. Tratamiento experimental

- Inhibidores de la endotelina 1

Una de las líneas de investigación para el tratamiento y prevención del vasoespasmo es la que plantea inhibir el receptor de la endotelina 1, principal responsable de la vasoconstricción de los vasos cerebrales.

Uno de los fármacos más estudiados es el Clazosentan, un antagonista del receptor de la endotelina 1. Algunos trabajos han demostrado un efecto beneficioso sobre el vasoespasmo, de hecho se han realizado estudios internacionales multicéntricos tratando de demostrar su efecto en la prevención del vasoespasmo, aunque los resultados finales no eran los esperados (253). En el CONSCIOUS-1 (254), aunque el clazosentan reducía el vasoespasmo severo y moderado en comparación con el grupo placebo, no había un claro efecto sobre la mejoría en los resultados finales o reducción del infarto cerebral. En cambio, sí se relacionaba con mayores efectos adversos como edema agudo de pulmón, hipotensión o anemia. Le siguió en tiempo el CONSCIOUS-2(255), donde se estudió la relación entre el fármaco y los pacientes tratados con neurocirugía, mediante el clipaje del aneurisma. Concluían que el clazosentan a dosis de 5mg/h parecía reducir el vasoespasmo en pacientes con bajo grado de HSA, pero no tenía efecto sobre la mortalidad, la morbilidad relacionada con el vasoespasmo o los resultados funcionales. Igualmente se relacionaba con mayores complicaciones pulmonares, anemia e hipotensión. Y en último lugar vino el CONSCIOUS-3(256), en este caso se estudiaron los pacientes tratados vía endovascular mediante coils, confirmando de nuevo que no se observaban beneficios en el tratamiento con clazosentan, aunque sólo a dosis muy altas podía llegar a reducir la morbi-mortalidad relacionada con el vasoespasmo.

Otro fármaco estudiado en esta línea es el Bosentan, al igual que el anterior, antagonista del receptor de la endotelina 1, y que inhibe el efecto vasoconstrictor de la misma, previniendo el vasoespasmo cerebral (257)

(258). En un trabajo más reciente, realizado por Nogueira et al, exponen que su administración oral a altas dosis de 40mg/kg/día parece prevenir y tratar el vasoespasmo inducido por la HSA (259).

- *Antioxidantes y captadores de radicales libres*

La sangre acumulada en el espacio subaracnoideo, como ya hemos visto, puede generar hierro libre provocando peroxidación de lípidos y la formación de radicales libres.

El Tirilazad es un aminoesteroide, derivado de una molécula de glucocorticoide, que inhibe la peroxidación lipídica. Tiene efecto neuroprotector en el accidente cerebrovascular isquémico y parece ser que se asocia a una reducción del vasoespasmo tras la HSA. Varios estudios han tratado de demostrar su eficacia, el último realizado por Jan et al llega a la conclusión de que no tiene efecto sobre los resultados finales en pacientes con HSA, pero si mejora claramente los síntomas de vasoespasmo. En cambio Dorsch et al, sí defienden que reduce la mortalidad (260) (261) (262).

Captadores de radicales libres como el dismutasa superóxido, tropolone, la nizofenona o el nicaraven han sido estudiados en la prevención del vasoespasmo cerebral, con resultados prometedores. Éste último demostró en un estudio multicéntrico a doble ciego que disminuía la isquemia cerebral, así como mejoría en la escala de Glasgow a los 30 días y una reducción de la mortalidad a los 3 meses (263).

- *Magnesio*

Aproximadamente el 38% de los pacientes con HSA presentan hipomagnesemia. La administración de magnesio a altas dosis puede ser efectiva en la profilaxis del vasoespasmo reduciendo así los eventos isquémicos y aumentando la tolerancia a los mismos en el periodo crítico de hipoperfusión. Actúa como antagonista del calcio impidiendo su

entrada en la célula, reduce la disfunción mitocondrial mediada por el calcio y preserva el metabolismo celular. Tiene por tanto efecto vasodilatador. La dosis con efecto neuroprotector sería entre 2 y 2,5 mmol/L. El problema es que debido a sus efectos adversos el paciente debe estar exhaustivamente monitorizado (264). Por otro lado han sido publicados trabajos donde no se demuestra un efecto beneficioso con la infusión de magnesio (265).

Así, por ejemplo, un ensayo clínico realizado en 2005 no consigue resultados concluyentes en cuanto a los efectos del magnesio sobre el déficit neurológico tras el vasoespasma. (266)

En un reciente metaanálisis defienden que no hay evidencia suficiente para llevar a cabo el tratamiento con magnesio, al no encontrar datos concluyentes que mejoren los resultados neurológicos finales ni la mortalidad, así como tampoco reduce el riesgo de infarto cerebral (267). En esta misma línea la guía europea no recomienda su uso (clase I, nivel A) (28).

- *Estatinas*

El uso de estatinas reduce la incidencia de vasoespasma, según afirman algunos trabajos, disminuyen la duración del mismo y en consecuencia disminuyen la isquemia cerebral y la mortalidad (268). Entre las propiedades adjudicadas a las estatinas se encuentran la capacidad para atenuar diversos pasos de la cascada inflamatoria, incrementan el óxido nítrico endotelial y aumentan el umbral de isquemia neuronal (269) (270).

En un ensayo clínico randomizado placebo-control, con pravastatina, en su fase II observaron mejoría en el vasoespasma cerebral y descenso del déficit neurológico causado por la isquemia a consecuencia del vasoespasma (271).

Lynch et al trabajaron con la simvastatina, definiendo que una dosis de 80mg al día atenuaba el vasoespasma radiológico y retrasaba la isquemia, por tanto disminuía el déficit neurológico (272). En cambio en un estudio reciente, observacional, prospectivo de 14 años de recogida de datos,

concluyen que la simvastatina no reduce la incidencia de los síntomas de vasoespasma, no reduce la mortalidad ni los malos resultados neurológicos en pacientes con HSA (273). Por esta misma línea dirige sus resultados otro estudio ese mismo año (274).

- *Óxido Nítrico*

El óxido nítrico también ha sido estudiado como tratamiento para el vasoespasma, sin embargo, la utilidad clínica del óxido nítrico se ve limitada por su corta vida media, sus efectos adversos y su potencial toxicidad (275).

- *Antiinflamatorios*

Como ya hemos visto una de las teorías que explica el desarrollo del vasoespasma se basa en la alteración del endotelio como consecuencia de una respuesta inflamatoria mediada por los leucocitos. El uso de antiinflamatorios modularía el paso de leucocitos al interior del espacio subaracnoideo, además de bloquear su interacción con el endotelio y anticuerpos. El ibuprofeno se propone como un antiinflamatorio no esteroideo con las propiedades anteriores. Frazier et al administraron en la cisterna Magna de ratones, un polímero de ibuprofeno consiguiendo la inhibición del vasoespasma de forma muy significativa (276). Otros estudios, también realizados en animales publicaron sus resultados favorables, en cuanto a prevención del vasoespasma cerebral, sobre el mesilato de nafamostatato, inhibidor del sistema de complemento o el nitroprusiato (277,278). En cambio, no han sido buenos los resultados con ciclosporinas o con corticoesteroides.

- *Antitrombóticos*

La degradación de la Hb en el espacio subaracnoideo favorece el vasoespasma, por lo que el interés radica en la evacuación de estos productos. Experimentos en animales sugieren que el vasoespasma cerebral en el humano puede resolverse mediante la lisis del coágulo en el

compartimento del LCR. Es por ello que se propone el uso de antitrombóticos como el actilyse (rt-PA) o la uroquinasa, ambos administrados a nivel intratecal, tras el clipado del aneurisma. Los resultados de esta práctica apuntan a una prevención del déficit neurológico, siendo aquellos pacientes con mayor riesgo de vasoespasmo los más beneficiados (279) (280). En un metaanálisis sobre 8 estudios observacionales y uno randomizado confirmaban que la trombolisis en las cisternas se asociaba a una reducción absoluta del riesgo de déficit neurológico tardío del 14.4% y del 4.5% en la mortalidad (281). Un año antes, otro metaanálisis, también aseguraba disminuir el riesgo de mayor déficit neurológico en pacientes que han sufrido una HSA, con la administración de fármacos antiplaquetarios (282).

- *Drenaje de líquido cefalorraquídeo*

Una técnica propuesta para el tratamiento y prevención del vasoespasmo es la manipulación del líquido cefalorraquídeo (LCR). El mecanismo por el que se explica su efecto sobre el vasoespasmo cerebral se basa en la disminución de la concentración de derivados sanguíneos que estimulan la vasoconstricción mediante el drenaje de LCR.

Andaluz y Zuccarello proponen la fenestración de la lámina terminalis en pacientes con vasoespasmo, aneurisma en arteria comunicante anterior y grado Fisher III. La incidencia de vasoespasmo fue del 29.6% en los pacientes fenestrados frente al 54.7% en los no fenestrados. (283)

Otra técnica propuesta por Klimo et al, es el drenaje lumbar cisternal, que promueve la circulación del LCR desde los ventrículos, a través del espacio subaracnoideo, evacuando restos hemáticos. Se consigue así reducir el vasoespasmo de un 51% a un 17% (284). Para Kawamoto et al la reducción del vasoespasmo es de un 25.7% a un 14.3% (285).

- *Vasodilatadores intratecales*

Podemos encontrar algunos estudios donde proponen el implante de nicardipino en el espacio subaracnoideo de pacientes que han sido intervenidos quirúrgicamente del aneurisma causante de la hemorragia. En sus resultados parece que el nicardipino previene el vasoespasmo y la isquemia cerebral tardía. Otros trabajos en cambio proponen en lugar de nicardipino, el uso de papaverina (286–288).

1.7.2. Resangrado

El resangrado es una complicación neurológica de la HSA frecuente, entra dentro de las complicaciones precoces. Presenta dos picos de máxima incidencia, uno durante el primer día tras producirse la HSA, generalmente en las primeras 6 horas y un segundo pico que se produce a la semana de la misma (289). Estudios recientes exponen que la mayor parte de los casos de resangrado ocurren en las primeras 24 horas. En el realizado por Tanno et al se observó que un 48.6% de los casos de resangrado sucedían en las primeras 6 horas (290), y en el estudio realizado por Cha et al, encuentran que el 74.3% de los casos ocurren incluso en las primeras 2 horas tras producirse la HSA (291).

El riesgo de resangrado posiblemente aumente conforme pasa el tiempo sin tratarse el aneurisma roto, para algunos estudios se sitúa la incidencia de resangrado en el 23% a las 2 semanas, del 35-42% a las 4 semanas y del 50% dentro de los primeros 6 meses. En una reciente revisión realizada por Guerrero López et al, exponen que hasta el 4% de los pacientes con HSA presentan deterioro neurológico el primer día debido al resangrado, esta incidencia aumenta un 1.5% por cada día que pasa durante las primeras 2 semanas, con un riesgo acumulativo del 40%, en aquellos pacientes no intervenidos, en las primeras 4 semanas. (292)

Un porcentaje nada despreciable de casos de resangrado suelen ocurrir incluso antes del ingreso hospitalario, según Ohkuma et al este porcentaje es del 13.6%,

pudiendo ser incluso mayor, y apuntan a ésta como la causa de muchas muertes prehospitalarias (293).

El pronóstico del resangrado es realmente malo, prácticamente la mitad de los pacientes que resangran mueren, algunos estudios incluso hablan de un 80% de mortalidad o discapacidad permanente (294) (295).

1.7.2.1. Patogenia

El resangrado se debe a la destrucción del coágulo formado alrededor del aneurisma roto. La presión intraaneurismática es igual a la presión sanguínea sistémica y la presión transmural (definida esta última como la diferencia entre la presión sanguínea y la presión intracraneal). Cualquier incremento repentino de la presión arterial o descenso de la presión intracraneal podría favorecer el resangrado en aquellos pacientes con aneurisma roto sin reparar. Suele ocurrir con más frecuencia en pacientes con escasa clínica y en aneurismas grandes (296).

Entre los factores predictores de resangrado se encuentran:

- La HTA. Hay varios estudios que demuestran que aquellos pacientes a los que se les controla la tensión arterial presentan menos incidencia de resangrado (297). En un estudio retrospectivo realizado por Ohkuma et al, concluyen que el resangrado se asociaba con una elevación de la presión sistólica por encima de 160 mmHg (293). En cambio otros como el realizado por Wijdicks et al, asocian el resangrado a cambios bruscos en la presión arterial, más que a un valor absoluto de la misma (293). De hecho las últimas recomendaciones van dirigidas a mantener una TAs por debajo de 160 mmHg como medida preventiva del resangrado (28,29).
- El grado de Hunt-Hess al ingreso. Parece ser que un grado alto de Hunt-Hess al ingreso se asocia a un mayor riesgo de resangrado. Chan et al, sostienen que valor alto de Hunt-Hess y de escala Fisher son factores significativos de

resangrado, así como la localización del aneurisma roto, siendo más frecuente el resangrado cuando se afecta la arteria cerebral anterior (289) (291).

- El diámetro máximo del aneurisma. (298)
- El intervalo de tiempo desde que se produce la HSA hasta que se diagnostica.
- La realización de Ventriculostomía como tratamiento de la hidrocefalia.

1.7.2.2. Clínica

El resangrado se suele manifestar como un empeoramiento brusco del cuadro clínico. Puede aparecer un aumento brusco de la cefalea, náuseas, vómitos, arritmias, disminución del nivel de conciencia, crisis comiciales o aparición de nuevos déficits neurológicos. En ocasiones incluso causando la muerte súbita del paciente.

1.7.2.3. Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante un TC sin contraste, pudiendo así observar un aumento de la HSA o incluso su extensión hacia nuevas zonas.

1.7.2.4. Tratamiento preventivo

La principal medida preventiva del resangrado es el tratamiento precoz del aneurisma roto, su exclusión de la circulación. Secundariamente han surgido otras medidas, así por ejemplo ha demostrado ser efectivo en el tratamiento preventivo del resangrado el uso de antifibrinolíticos durante un corto periodo de tiempo.

Previamente se deben instaurar una serie de medidas generales, como el reposo en cama, estar en una habitación tranquila, cabecera a 30° que facilite el

drenaje venoso, evitar los esfuerzos y valsalva que pueden aumentar la PIC y sobretodo instaurar tratamiento antihipertensivo si fuera necesario.

- a. Los **antihipertensivos** constituyen un tratamiento muy discutido, como ya se ha expuesto la HTA es uno de los principales factores predisponentes al resangrado. Pero se debe jugar en una balanza pues la hipotensión favorece el vasoespasmio y también se debe evitar. Se recomienda por tanto el uso de antihipertensivos como nicardipino, labetalol y esmolol, con una vida media corta, así como el uso de una correcta analgesia para evitar la agitación del paciente y elevación brusca de la presión arterial. Las últimas recomendaciones sugieren el control de la TA por debajo de 160 mmHg (Clase IIa, nivel de evidencia C) según la guía americana, y por debajo de 180 mmHg hasta la exclusión del aneurisma según la guía europea (29) (28).
- b. Los **antifibrinolíticos**, son fármacos que retrasan la lisis del coágulo perianeurismático al inhibir la formación de enzimas proteolíticas y reducir la concentración de productos de degradación de la fibrina en el LCR. El principal problema que podemos encontrar con estos fármacos es que se asocian a efectos trombóticos como un aumento del riesgo de trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar e isquemia cerebral tardía (299). También hay estudios que sugieren que disminuyen el riesgo de resangrado a expensas de aumentar el riesgo de vasoespasmio e hidrocefalia, sobre todo si su administración es prolongada en el tiempo (300,301). Los antifibrinolíticos indicados son el ácido épsilon aminocaproico y el ácido tranexámico. Ambos atraviesan la barrera hematoencefálica, pero sus concentraciones terapéuticas en LCR son menores que en el plasma y se alcanzan con posterioridad. Cuando se administran como una perfusión continua intravenosa, sin bolo inicial, las concentraciones en el LCR pueden tardar en alcanzarse hasta 36 horas, por lo que actuaría al final del período de máximo riesgo de resangrado (302).

- Ácido Épsilon Aminocaproico. Hace años Beck et al demostraron que la combinación de nicardipino y ácido épsilon aminocaproico mejoraba los resultados, disminuyendo no sólo el resangrado sino también la incidencia de isquemia cerebral tardía (303). En cambio un estudio posterior, el estudio STAR no ha podido demostrar que el tratamiento combinado con ácido tranexámico, antagonistas del calcio e hipervolemia fuera más beneficioso que el tratamiento sólo con los antagonistas del calcio e hipervolemia (301). Otros trabajos en los que se han tratado a los pacientes con ácido épsilon aminocaproico demuestran una reducción del resangrado. Según Hillman et al, la incidencia de resangrado general es del 2.4% y Starke et al sostienen que esta incidencia de resangrado es del 2.7%, mientras que los estudios de años anteriores donde los pacientes no eran tratados con este antifibrinolítico mostraban una incidencia de resangrado del 10 al 23% (299) (304).
- Ácido Tranexámico. Un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego, placebo-control demostró que con el uso de ácido tranexámico se reducía la incidencia de resangrado un 60%, pero en contra se mostraba un incremento de infarto cerebral (305). Unos años más tarde Kassell et al llegan a una conclusión parecida, el tranexámico reducía el resangrado en un 40% pero incrementaba el infarto cerebral en un 43% (306). Y en el 2002 se publicaba un ensayo clínico randomizado retrospectivo con ácido tranexámico que demostraba que éste reducía el resangrado precoz con menos efectos adversos si se administraba inmediatamente tras diagnosticarse la HSA (304). En una revisión realizada por Roos et al demostraban que aunque el tratamiento antifibrinolítico reducía el riesgo de resangrado, también se asociaba a un incremento en los malos resultados debido a la isquemia cerebral, por lo que no encontraban un beneficio clínico. Concluían no aconsejando el uso rutinario de antifibrinolíticos en el tratamiento de pacientes con HSA. En el 2000 se publicaba una revisión sistemática de los agentes antifibrinolíticos, un metaanálisis donde tampoco se encontraba un efecto beneficioso sobre los resultados finales. Efectivamente, reducía significativamente el riesgo

de resangrado pero a la vez estaba aumentado el riesgo de isquemia cerebral secundaria (300).

En un estudio más reciente realizado por Harrigan et al concluyen que a pesar de que estudios anteriores no encuentren un claro beneficio en el uso de los antifibrinolíticos por aumentar el riesgo de isquemia, ellos si demuestran que el tratamiento con estos fármacos durante un corto periodo de tiempo protege del resangrado sin asociarse a mayores complicaciones isquémicas. (307)

Como conclusión podemos asegurar que la única medida eficaz y definitiva para prevenir el resangrado es la reparación precoz del aneurisma roto. Y en cuanto al uso de antifibrinolíticos, según las recomendaciones de las últimas guías se aconseja el uso de fármacos antifibrinolíticos, ácido tranexámico o aminocaproico, en aquellos pacientes, que no presentan contraindicación para ello, y en los que la reparación del aneurisma se va a ver retrasada, aceptando su uso durante un periodo inferior a 72 horas (nivel de evidencia B, clase IIa) (29).

1.7.3. Hidrocefalia

La hidrocefalia es la dilatación de los ventrículos como consecuencia del aumento en su contenido. Hablamos de hidrocefalia aguda cuando se produce en las primeras 24 horas tras la HSA y de hidrocefalia crónica la que se produce a partir del 7º-10º día.

El desarrollo de hidrocefalia aguda tras la HSA fue descrito por primera vez en 1928 por Bagley, desde entonces han sido muchos los estudios que han dado a conocer los detalles de esta complicación (308). La incidencia oscila entre un 20-30% de los casos de HSA (309), aunque son valores que cambian mucho según el estudio que analicemos, desde un 9% según Spallone et al, a un 67% que describe Black et al, o al 89% según Rincon et al. Esta diferencia se puede deber a

diferencias en los criterios de diagnóstico o definición de la hidrocefalia (310) (311).

1.7.3.1. Patogenia

La hidrocefalia se debe a una dificultad bien en la reabsorción del LCR en las granulaciones aracnoideas o bien en el flujo normal de LCR. En el caso de la HSA se debe, con frecuencia, a la presencia de sangre intraventricular.

En la hidrocefalia aguda se forman coágulos intraventriculares que junto con el aumento de la viscosidad del LCR bloquean el foramen ventricular, produciendo mayor resistencia al flujo de LCR y por tanto incrementando la presión intraventricular.

En la hidrocefalia crónica, aproximadamente 2 semanas tras producirse la HSA, se forman tractos de fibrina en el espacio subaracnoideo, favoreciendo la adhesión de la aracnoides y piamadre. Douglas et al sostienen que factores de crecimiento fibrinogénicos como TGF β (factor de crecimiento transformador beta) pueden ser marcadores pronóstico del desarrollo de hidrocefalia crónica. Ellos encuentran niveles más elevados de TGF β 1 y β 2 en el LCR de los pacientes con hidrocefalia aguda que posteriormente desarrollaron hidrocefalia crónica, frente a los que no llegaban a desarrollarla (312).

En el estudio llevado a cabo por Mehta et al (313), así como en trabajos posteriores se establecen unos factores que incrementan el riesgo de desarrollo de hidrocefalia aguda:

- El grado de Hunt-Hess al ingreso, algunos trabajos sostienen que un nivel neurológico pobre al ingreso, ya sea por un Hunt Hess alto o por un Glasgow bajo, se asocia a mayor riesgo de desarrollar hidrocefalia (314).
- La localización del aneurisma roto.
- La HTA.
- La presencia de sangre intraventricular, no siendo así en las cisternas.

- Encuentran una correlación significativa con el índice bicaudado. Éste se obtiene al dividir la distancia mínima de los ventrículos laterales a nivel de la cabeza del núcleo caudado entre el diámetro craneal interno a ese mismo nivel (315).
- Otro estudio posterior añade a los factores de riesgo la existencia de un déficit isquémico focal, el tratamiento preoperatorio con antifibrinolíticos o la Hiponatremia (316).

Según un reciente trabajo esta hidrocefalia tiene un efecto directo sobre el flujo sanguíneo cerebral. Objetivan como se reduce el flujo a nivel de los ganglios de la base y sustancia blanca periventricular, no así en la corteza. Esto lo explican porque hay una presión directa ejercida por los ventrículos dilatados sobre la sustancia blanca periventricular y que no actúa sobre la corteza. Añaden que hay una arquitectura diferente de vascularización en la corteza y en la sustancia blanca (317). Esto podría asociar la hidrocefalia al desarrollo de isquemia cerebral tardía, aunque según sostienen Bakker et al, no existe tal asociación (318).

1.7.3.2. Clínica

Podemos clasificar la hidrocefalia según el tiempo de evolución y las manifestaciones clínicas en:

- Aguda. Se desarrolla unas horas tras la HSA. Clínicamente se va a manifestar con una disminución del nivel de conciencia progresivo hasta llegar al estupor o el coma. Pueden objetivarse pupilas mióticas, no reactivas, con reflejos troncoencefálicos conservados.
- Subaguda. Aparece tras las 24h de la HSA y puede ocurrir hasta el 7º día. Se manifiesta con somnolencia, enlentecimiento mental, incontinencia
- Crónica. Ocurre a partir de la semana tras producirse la HSA. Se manifiesta con dificultad en la marcha, incontinencia, enlentecimiento mental y apraxia.

1.7.3.3. Diagnóstico

El diagnóstico se inicia por la clínica y se confirma con la realización de un TC sin contraste, donde se puede objetivar la dilatación de los ventrículos.

1.7.3.4. Tratamiento

El tratamiento de la hidrocefalia consiste en el drenaje de LCR mediante la punción lumbar o la colocación de un drenaje ventricular externo. En aquellos pacientes en los que la clínica es mínima, la tendencia es esperar una recuperación espontánea, ya que el drenaje de LCR también conlleva riesgos, entre los más destacados la posible infección y el resangrado (319).

- Punción lumbar. El drenaje de LCR es posible en la zona lumbar cuando la obstrucción se localiza a nivel del espacio subaracnoideo (hidrocefalia comunicante). Es muy difícil discernir el tipo de hidrocefalia que presenta un paciente, si comunicante o no. En un reciente estudio tratan de diferenciar estos dos tipos por el tamaño de los ventrículos tercero y cuarto sin llegar a un resultado concluyente (320).
- Drenaje ventricular externo. Esta opción se contempla cuando la obstrucción al LCR se produce a nivel de los ventrículos (hidrocefalia obstructiva).

La realización de la ventriculostomía externa se asocia a varias complicaciones entre ellas, la más grave es el riesgo de resangrado a través del aneurisma roto. La mayoría de los casos de resangrado ocurren en las primeras 2 semanas tras haber colocado el drenaje ventricular (321). Esta complicación tiene varios mecanismos patogénicos que la explican:

- Al disminuir la PIC hay un descenso en la presión transmural del aneurisma (322).
- Repentinos cambios en la PIC pueden causar desviación ventricular lo cual supone un desplazamiento del coágulo perianeurismático que estaba

taponando la ruptura. Se ha demostrado que la zona rota es muy sensible a cambios de presión o estrés biomecánico.

- Por la inserción de un catéter intraventricular que induce la actividad fibrinolítica intracraneal, lo cual activa una cascada que finaliza con la lisis del coágulo perianeurismático (323).

En el estudio realizado por McIver et al, encuentran que el porcentaje de resangrado en aquellos pacientes a los que se les practicó ventriculostomía por hidrocefalia era del 4.4% frente al 5.4% de aquellos que no precisaron drenaje ventricular. Esta incidencia tan próxima entre ambos grupos se explica porque el tiempo transcurrido para ambos, desde que se produce la HSA hasta que se repara el aneurisma, era el mismo (324). Hellingman et al llegan a una conclusión parecida, no encuentran evidencias de que el tratamiento de la hidrocefalia mediante ventriculostomía incremente de forma importante el resangrado en el aneurisma sin reparar, probablemente porque la reparación del mismo se hace muy precozmente en dicho estudio (325). En otro estudio anterior demuestran que manteniendo una PIC en torno a 25 mmHg no supone un incremento del riesgo de resangrado al realizar una ventriculostomía (326).

En 2006, Fountas et al realizan una revisión bibliográfica exhaustiva de trabajos anteriores que investigan la incidencia de resangrado al colocar un drenaje ventricular externo. Encuentran que hay una gran diferencia de resultados entre las distintas series, probablemente atribuido a que los grupos son muy heterogéneos, y a que el tiempo de inserción del drenaje ventricular es diferente, así como el tiempo transcurrido hasta la reparación del aneurisma roto. Por lo que ellos concluyen, tras analizar todos los estudios, que la inserción de un drenaje ventricular externo en paciente con hidrocefalia y poca afectación clínica es necesario, mejorando así su situación clínica y las posibilidades para el tratamiento del aneurisma. Añaden que el mantenimiento de la PIC entre 15-20mmHg minimizaría el riesgo de resangrado (327).

La principal medida para evitar el resangrado al implantar un drenaje ventricular es la exclusión del aneurisma lo más precoz posible. En aquellos casos en los que no se puede realizar la reparación del aneurisma, algunos autores proponen la colocación de un drenaje espinal lumbar para el manejo de la hidrocefalia, medida que disminuye el riesgo de resangrado(323,328).

Otra complicación derivada del tratamiento con drenaje ventricular es la cronificación de la hidrocefalia. Varios estudios sostienen que hasta el 30% de los pacientes que requieren la colocación de un drenaje ventricular externo como tratamiento de la hidrocefalia van a precisar la implantación de un catéter de derivación permanente por desarrollar hidrocefalia crónica (313) (329). Aunque O'Kelly et al sostienen que probablemente en algunos casos esta hidrocefalia crónica es limitada en el tiempo, con lo cual plantean la duda de si el tratamiento con drenaje ventricular permanente debería ser evitado y mantener una actitud más conservadora (330).

Es difícil definir cuáles son los factores que predisponen a la dependencia de un drenaje permanente. Según Dorai et al, entre los factores relacionados con el desarrollo de esta hidrocefalia crónica se encuentran la edad, a mayor edad, mayor riesgo, el sexo femenino, el bajo grado Hunt Hess al ingreso, la existencia de una delgada lámina de sangre en el TC en el momento del ingreso, sangre intraventricular, la presencia de hidrocefalia radiológica al ingreso, la localización del aneurisma roto en la circulación posterior, vasoespasmo clínico, y el tratamiento endovascular (331). En un trabajo posterior demuestran que la técnica empleada para el tratamiento del aneurisma roto, endovascular o quirúrgica, no se relaciona con la posibilidad de desarrollar hidrocefalia crónica (332). Ohwaki et al añaden a esta lista de factores que predisponen a la cronificación de la hidrocefalia el hecho de portar un drenaje ventricular externo de forma prolongada, así como el uso de múltiples drenajes externos. (333)

En cambio, otros autores como Rincon et al establecen factores predictores de hidrocefalia crónica diferentes a los anteriores. Son factores que se asocia a un mayor riesgo precisar drenaje ventricular permanente (315):

- Glucemia al ingreso ≥ 126 mg/dl
- Demostración de hidrocefalia en el TC con un índice Bicaudado ≥ 0.20
- Presencia de sangre en el cuarto ventrículo
- Fisher grado IV
- Desarrollo de meningitis nosocomial

Al contrario que otros estudios, ellos no encuentran asociación con la edad avanzada, el sexo o el grado de Hunt-Hess en el momento del ingreso. Y concluyen el estudio recomendando, para reducir la necesidad de una derivación permanente, un control exhaustivo de la glucemia, reducción de los coágulos de sangre en el cuarto ventrículo y prevención de la meningitis nosocomial (311). Otros estudios sostienen que la fenestración rutinaria de la lámina terminallis reduce la incidencia de hidrocefalia crónica (334,335).

La guía americana recientemente aconseja la derivación del LCR en pacientes sintomáticos tanto con hidrocefalia crónica (nivel de evidencia B clase I) como en la hidrocefalia aguda con bajo nivel de conciencia (nivel de evidencia C clase I). Y en cambio no aconsejan la fenestración de la lámina terminalis de forma rutinaria para reducir la incidencia de hidrocefalia dependiente de shunt, Clase II, nivel de evidencia B (29).

1.7.4. Complicaciones cardiopulmonares

Las complicaciones cardiopulmonares se relacionan con alteraciones en la función autonómica, aumento de las catecolaminas endógenas y activación de adrenorreceptores (336). También se ha descrito disfunción hipotalámica en los pacientes con HSA. Todo ello favorece las alteraciones electrocardiográficas y taquiarritmias (337).

Aquellos pacientes con mayor déficit neurológico son los que suelen desarrollar, en mayor medida, disfunción cardiopulmonar. Por tanto son éstos los que se beneficiarían del inicio de un diagnóstico inmediato para asegurar la normalidad de la función cardíaca y pulmonar(338).

1.7.4.1. Clínica

Entre las alteraciones cardiacas se encuentran el síndrome del miocardio aturdido (fracción de eyección baja y elevación de enzimas cardiacas en pacientes sin historia previa de cardiopatía), fallo de ventrículo izquierdo con caída del gasto cardiaco (GC), lo cual favorece el vasoespasmo por hipovolemia, alteraciones electrocardiográficas y edema agudo de pulmón (339).

- *Miocardio aturdido y elevación de troponinas*

El daño miocárdico que sigue a la HSA se debe a un tipo de necrosis subendocárdica debida, según se explica, a una elevación excesiva de catecolaminas dentro del miocardio, como resultado de un incremento de la actividad simpática (339). Otra teoría sobre el miocardio aturdido es la propuesta por Bolli et al. Sostienen que se debe a un aumento de los radicales libres de oxígeno y a una sobrecarga de calcio transitoria, ambos disminuyen la respuesta de los filamentos contráctiles al calcio, lo cual se sigue de una proteólisis con elevación de troponina I (340).

El miocardio aturdido se relaciona con un mayor riesgo de vasoespasmo cerebral clínico, debido al bajo gasto cardiaco e hipotensión unido a la alteración de la contractilidad miocárdica (341).

De una manera u otra tras la HSA puede haber un daño miocárdico y la consiguiente elevación de enzimas cardiacas, la cual parece ser menos llamativa con el tratamiento con Betabloqueantes (342) (343).

En varios estudios se pone de manifiesto esta elevación de enzimas cardiaca en pacientes con HSA. Tung et al sostienen que el 20% de los pacientes con HSA presentan elevación del troponina I, y que el daño neurológico se relaciona con necrosis miocárdica, e incluso sostienen que todos los pacientes con algún tipo de clínica cardiaca presentaban arterias coronarias normales, demostrado mediante cateterismo o autopsia. Esto lo explican por la estimulación del sistema simpático con la consiguiente elevación de catecolaminas, responsables de daño miocárdico (344). En un estudio más reciente, retrospectivo, sobre 114

pacientes, llegan a conclusiones parecidas, ellos encuentran que pacientes con niveles elevados de troponina I presentaban estrés cardiaco y manifestaciones de descompensación cardiaca, atribuido al efecto del sistema simpático tras producirse la HSA, probablemente debido a la elevación de la PIC. En estos pacientes se observaba un empeoramiento de su clínica cardiaca y pulmonar al añadir tratamiento hiperdinámico con vasopresores, éstos suponen un aumento de las resistencias vasculares periféricas y por tanto un aumento de la postcarga cardiaca. Por lo que concluyen que pacientes con elevación de troponina I no son candidatos para la terapia hiperdinámica como tratamiento del vasoespasmo (345).

- ***Disfunción del ventrículo izquierdo***

La disfunción del ventrículo izquierdo se define como una fracción de eyección inferior al 40%. Ocurre entre el 11%-18% de los pacientes con HSA. Temes et al definen como predictores clínicos de disfunción de ventrículo izquierdo la edad joven, HTA sin tratar, delgados coágulos envolviendo el cuarto ventrículo o cisternas cuadrigéminas y la hidrocefalia aguda. Concretamente apuntan a la acumulación de sangre en el cuarto ventrículo y las cisternas cuadrigéminas como la causa de la disfunción ventricular, afectando a la función autonómica del tronco del encéfalo o a los centros vasomotores. Concluyen su estudio asegurando que hay una asociación entre la disfunción moderada o severa del ventrículo izquierdo con un incremento del riesgo de infarto cerebral por vasoespasmo y que este riesgo aumenta con la severidad del vasoespasmo. También demuestran que la disfunción del ventrículo izquierdo incrementa el riesgo de disfunción cardiopulmonar, manifestado como hipotensión y edema pulmonar (346).

- ***Alteraciones electrocardiográficas***

Son frecuentes las alteraciones electrocardiográficas, pudiéndose observar en un 50% de los pacientes con HSA. Suelen objetivarse los primeros días tras la HSA y sobretudo en pacientes con escasa clínica al ingreso. Anormalidades de la

onda P, intervalo QT prolongado, cambios en el segmento ST o en la onda T, son las principales alteraciones que se observan (347).

Estas alteraciones electrocardiográficas se atribuyen a un incremento de catecolaminas tanto en la circulación como a nivel de tejido miocárdico además de un bajo contenido intracelular de potasio (348).

- ***Arritmias***

Entre el 50-100% de los pacientes experimentan algún tipo de alteración del ritmo, principalmente en la fase más aguda de la HSA. Las arritmias más frecuentes son la taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, y extrasístoles ventriculares y auriculares. Tan sólo un 1-4% de los pacientes llegan a desarrollar arritmias más importantes como taquicardia ventricular o taquiarritmia auricular. En el estudio desarrollado por Frontera et al afirman que como predictores del desarrollo de arritmias estarían la edad avanzada, electrocardiograma al ingreso alterado o historia previa de arritmia. También encuentran una interesante asociación entre arritmia y compresión del tronco del encéfalo. Un incremento de la PIC y compresión física del tronco y de los centros autonómicos hipotalámicos al producirse una herniación puede disparar la respuesta de catecolaminas favoreciendo la aparición de arritmias (349).

El sistema humoral responde al estrés y puede inducir complicaciones cardíacas, hemodinámicas, y respiratorias, que por otro lado también aumentan la discrepancia entre aporte y demanda de energía cerebral (125).

- ***Edema agudo de pulmón***

Las complicaciones pulmonares están relacionadas con la respuesta inflamatoria sistémica, edema pulmonar neurogénico, neumonía y como complicación de la terapia triple H.

Un cuarto de los pacientes desarrolla daño pulmonar agudo. La mayoría de los estudios sitúan el edema pulmonar neurogénico en un 43-73% de los casos

de HSA. Con una mortalidad estimada del 7-10% (350). El edema pulmonar neurogénico se define como disnea aguda, o descenso de la PaO_2/FiO_2 causado por la congestión alveolar e intersticial tras un daño agudo del sistema nervioso central. Entre los factores predictores encontramos la severidad del sangrado y la localización en circulación posterior (40).

Las principales causas de edema pulmonar neurogénico son la HSA seguido de traumatismo cerebral y la epilepsia. Otras menos frecuentes son traumatismo medular, meningitis, esclerosis múltiple, hemorragia cerebral, embolismo gaseoso cerebral, tumores intracraneales y disfunción del drenaje ventricular colocado para el tratamiento de la hidrocefalia (351).

En cuanto a la patogenia, se postulan dos mecanismos como origen de este edema pulmonar neurogénico (352):

- Una excesiva descarga adrenérgica lo cual conduce a una vasoconstricción pulmonar.
- Un rápido incremento de la presión hidrostática capilar pulmonar, provocando así la salida de líquido al espacio alveolar. El edema hidrostático aparece cuando la presión transmural excede de 40 mmHg. Este aumento de la presión hidrostática puede inducir una respuesta inflamatoria a nivel del endotelio causando la salida de proteínas y promoviendo el exudado alveolar típico del edema pulmonar neurogénico (353).

1.7.4.2. Tratamiento

Hay estudios que han demostrado que el tratamiento con dobutamina, para la disfunción miocárdica neurogénica y el bajo gasto cardiaco, es efectivo. Se observa una reducción del riesgo de isquemia cerebral y mejoría en el edema pulmonar neurogénico

En el estudio realizado por Naidech et al comparan el uso de milrinona frente a la dobutamina, concluyendo que la milrinona sería apropiada cuando la meta sea aumentar el gasto cardiaco, por su efecto inotrópico positivo, en

pacientes con resistencias vasculares sistémicas y TA normales. Mientras que la dobutamina es muy útil para elevar el gasto cardiaco además de para disminuir las resistencias vasculares sistémicas y mejorar la TA sistémica (238).

1.7.5. Crisis comiciales

Las crisis comiciales son frecuentes en pacientes que han sufrido HSA, instaurándose incluso en muchos de ellos epilepsia residual. La incidencia de epilepsia tras producirse la HSA, así como tras la reparación del aneurisma es similar, varía en los diferentes estudios, desde un 1% a un 27.5% (354). En el trabajo llevado a cabo por Claassen et al, sobre 247 pacientes, un 7 % de los pacientes presentaron epilepsia (355). Otro trabajo más reciente de 8 años de evolución sobre 547 pacientes encuentra una incidencia del 15.2% (356). Aún así, no está claro que la presencia de crisis comiciales se asocie con peores resultados (357).

1.7.5.1. Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de crisis comiciales tras la HSA se han descrito (354) (140):

- La presencia de sangre intracerebral.
- La localización del aneurisma en la circulación anterior. En cambio, Buczaki et al no encontraron asociación con la localización ni el género del paciente. (358)
- La HTA parece asociarse a un mayor riesgo de crisis comiciales, aunque algún estudio más reciente no encontraron la HTA ni la localización del aneurisma como factores de riesgo (356).
- Infartos isquémicos o hemiparesia.
- Pérdida de conciencia inicial superior a una hora.
- Grado Hunt-Hess superior a III. En cambio otro estudio sostiene que aquellos pacientes ya intervenidos del aneurisma roto y que presentaron una

HSA con peor puntuación de WFNS son los que después tuvieron mayor incidencia de epilepsia tardía (considerada por ellos como la que se produce a partir de las 2 semanas tras la cirugía) (358).

- Edad inferior a 40 años.
- La cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo.

En ocasiones, estas crisis comiciales pueden aparecer más tarde, concretamente tras la reparación del aneurisma, esto se conoce como epilepsia tardía (359)(362). Los factores de riesgo para desarrollarla varían algo a los anteriores, Little et al aseguran que aproximadamente el 20% de los pacientes ingresados por HSA presentan estos factores de riesgo (360):

- La existencia de vasoespasmo e isquemia tras la reparación del aneurisma.
- Escasa afectación neurológica previa a la cirugía.
- Localización anterior del aneurisma.
- Severidad de la hemorragia reflejada en el TC.
- Resangrado.
- El desarrollo de hidrocefalia crónica.

El estatus epiléptico no convulsivo es otra entidad de difícil reconocimiento y puede pasar desapercibida en los pacientes en coma tras la HSA. La investigación llevada a cabo por Little et al trata de identificar aquellos pacientes con mayor riesgo de padecer un estatus no convulsivo, y por tanto, aquellos que se beneficiarían de una monitorización electroencefalográfica continua y profilaxis con anticonvulsivantes. Ellos identifican como factores de riesgo:

- Edad superior a 55 años.
- Sexo femenino.

- Hidrocefalia sintomática que ha requerido drenaje ventricular.
- Presencia de lesión estructural.
- Grado Hun Hess III-V.
- Grado Fisher 3 o 4.

1.7.5.2. Tratamiento

El uso de antiepilépticos de forma rutinaria y preventiva está muy discutido. Varios trabajos han intentado demostrar su beneficio sin resultados. Naidech et al desaconsejan el uso de anticonvulsivantes al haber observado una peor evolución cognitiva en los pacientes tratados con fenitoina tras una HSA (361).

Choi et al, finalizan su estudio aconsejando el uso de antiepilépticos sólo en aquellos pacientes con alto riesgo como en Fisher grado III y IV, imagen de infarto cortical, en menores de 40 años y en pacientes con hidrocefalia (356). Al igual que Buczaki et al quienes tampoco aconsejan la profilaxis anticonvulsivante, salvo en pacientes de riesgo que son los de peor grado neurológico y pobre recuperación tras la cirugía abierta (358). En el estudio realizado por Rosengart et al los resultados en los pacientes tratados con anticonvulsivantes de forma profiláctica fueron peores que en aquellos no tratados (362).

La última guía americana recomienda la administración de anticonvulsivantes de forma profiláctica en el periodo inmediato posthemorragia, con un nivel de evidencia B, clase IIb. Y no recomiendan el uso de estos fármacos de forma crónica, sólo se podría considerar esto en caso de pacientes que presenten factores de riesgo como crisis previas, hematoma parenquimatoso, infarto o aneurisma en la arteria cerebral media (29). En la guía Europea la recomendación es tratar sólo a los pacientes que presentan crisis comiciales (28).

1.7.6. Alteraciones electrolíticas

Podemos encontrar con relativa frecuencia alteraciones de electrolitos como hipomagnesemia en un 37% de los casos, hipokaliemia en un 27% o hipernatremia en un 20% de los pacientes con HSA (363). Pero es la hiponatremia la alteración electrolítica más frecuente tras la HSA, y se debe tener en cuenta. Puede afectar entre el 14% al 30% de los pacientes con HSA, y empeora el pronóstico de éstos, aumentando el riesgo de isquemia cerebral tardía. En una reciente revisión no llegan a encontrar evidencia significativa de que la hiponatremia tenga efecto a corto plazo sobre la mortalidad o el GOS (364).

1.7.6.1. Patogenia hiponatremia

La mayoría de los autores sostienen que la hiponatremia es debida a la hemodilución iatrogénica producida tras la terapia triple H, al síndrome pierde sal que manifiestan algunos pacientes o al síndrome de secreción inadecuada de ADH (365). Por otro lado varios estudios han indicado que un incremento rápido en los niveles de péptido natriurético puede ser la causa de la hiponatremia y del síndrome pierde sal en la HSA (366) (367). Aunque hallazgos en trabajos anteriores contradicen esta teoría (368,369).

En un reciente trabajo realizado por Nakagawa et al demuestran que tras la HSA se produce un incremento de los niveles séricos de péptido atrial natriurético, provocando un síndrome pierde sal, lo cual a su vez, se relaciona con hiponatremia y el desarrollo eventual de déficit neurológico isquémico tardío, proponiendo la elevación de esta sustancia como factor predictor de hiponatremia y déficit neurológico (370).

Una Hiponatremia moderada (sodio 125-134 mmol/l) se puede observar en un tercio de los pacientes. Suele ocurrir entre el segundo y décimo día, y normalmente está bien tolerada, no precisando medidas adicionales. La Hiponatremia severa (sodio inferior a 124 mmol/l) requiere tratamiento, éste se suele realizar con suero fisiológico al 0.9%, con cuidado de no realizar la corrección demasiado rápido para evitar la mielinosis central pontina.

La hiponatremia se suele dar con más frecuencia en pacientes con escasa clínica, en aquellos en los que el aneurisma roto está localizado en la arteria comunicante anterior y en los que desarrollan hidrocefalia (371) (372).

1.7.6.2. Clínica hiponatremia

La hiponatremia asociada a la HSA es una hiponatremia de instauración aguda, por lo que sus manifestaciones clínicas son principalmente neurológicas y sobre todo debido a un empeoramiento del edema cerebral. La clínica generalmente es de malestar general, náuseas, cefalea, letargia o confusión, pudiendo llegar a producirse convulsiones e incluso el coma en hiponatremias muy severas, por debajo de 120 mEq/l.

1.7.6.3. Tratamiento de la hiponatremia

El tratamiento consiste en la reposición de sodio mediante infusión de salino isotónico y minimizando el aporte oral de líquidos. En caso de hiponatremia severa y persistente se puede utilizar salino hipertónico (373). La reposición de sodio no debe ser excesivamente rápida, para evitar la mielinosis central pontina, a una velocidad no mayor de 1 mEq/l cada hora. Es por ello que hay que prestar especial atención a los niveles séricos de sodio, sobretodo si se realiza con hipertónico. Hay varios estudios que defienden el beneficio del salino hipertónico para corregir la hiponatremia, en este sentido un reciente estudio asegura que el uso de salino hipertónico parece incrementar el flujo sanguíneo regional en el cerebro, la oxigenación tisular y el pH en pacientes con alto grado de HSA (374) (373).

Otros estudios proponen la fludrocortisona para el tratamiento de la hiponatremia por su efecto mineralocorticoide, al reabsorber el sodio en el túbulo distal del riñón. Sin embargo varios ensayos clínicos randomizados han demostrado que aunque reduce la natriuresis en los primeros 6 días tras la HSA no tienen efecto sobre el aumento del volumen plasmático ni sobre las complicaciones isquémicas (375).

Frente a ello podemos encontrar varios autores a favor del uso de fludrocortisona como Mori et al (369), que sostienen que gracias a ésta se reducen los niveles de sodio y la necesidad de aporte de fluidos; o como Nakagawa et al (370) que afirman que la inhibición precoz de la natriuresis mediante el uso de mineralocorticoides puede mejorar la hiponatremia y prevenir el déficit neurológico tardío. La última guía americana aconseja el uso de acetato de fludrocortisona y salino hipertónico para prevenir y corregir la hiponatremia, con un nivel de evidencia B, clase IIb. No así la guía Europea que desaconseja el uso de corticoides (28).

1.7.7. Hiperglucemia

La hiperglucemia es un problema muy común en los pacientes con HSA, se puede observar en el 70-90% de los casos.

Tanto la hiperglucemia en el momento del ingreso, como su persistencia tras producirse la HSA se asocian a peores resultados neurológicos. Aunque algún estudio asocia principalmente los niveles altos al ingreso a un mayor riesgo de déficit neurológico tardío (376).

1.7.7.1. Patogenia

Podemos encontrar varias explicaciones a la hiperglucemia en el momento del ingreso, siendo el estrés y la respuesta inflamatoria los principales factores contribuyentes a la misma:

- a. El estrés. La hiperglucemia es un fenómeno secundario a una reacción de estrés transitoria producida por el daño. De hecho hay estudios que mostraron como se relaciona la elevación de catecolaminas y de glucosa con la magnitud clínica de la HSA (377) (378). Según demuestran Gauna et al la HSA se acompaña de una activación del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal y de la activación del sistema nervioso autonómico. Como resultado de esta

activación se incrementan los niveles de hormonas de estrés así como de cortisol y catecolaminas. Estas hormonas aumentan la glucogenolisis, gluconeogénesis, proteólisis y lipólisis, generando una excesiva producción de glucosa (379) (380). Sin embargo, las catecolaminas inhiben el transporte de glucosa por inhibir la fijación a la insulina, con resultado de resistencia a la misma y una hiperinsulinemia. Hay autores que sostienen que la hiperglucemia contribuye a las alteraciones fisiopatológicas en el cerebro, por ejemplo favoreciendo el aumento de acidosis cerebral por la conversión de glucosa a ácido láctico, disminuyendo el nivel de pH a un nivel de muerte celular (381).

- b. Respuesta inflamatoria. La HSA se acompaña de un incremento de la respuesta inflamatoria, con aumento de citoquinas, las cuales se asocian a hiperglucemia y resistencia a la insulina. Las citoquinas también estimulan el eje hipotalámico-pituitario-adrenal, incrementando la respuesta al estrés (175).
- c. Hipotálamo. El papel del hipotálamo es mantener la homeostasis de la glucosa, reduciendo la gluconeogénesis hepática e incrementando la sensibilidad a la insulina (382). Hay estudios que han demostrado que la mayoría de los pacientes con HSA en la fase aguda tienen disfunción hipotalámica. Aunque estudios más recientes no dejan esta teoría muy clara(383,384).
- d. Alteraciones metabólicas. La hiperglucemia podría revelar la existencia de diabetes mellitus previamente desconocida o alteraciones metabólicas preexistentes (385) (386).

Varios mecanismos podrían explicar el efecto deletéreo de la hiperglucemia sobre los pacientes críticos con HSA (387–390):

- Alteración de la función inmunológica normal

- Aceleración de la reacción inflamatoria sistémica y local
- Alteración del endotelio y de la función capilar.
- Alteración de la ultraestructura y función mitocondrial.
- Aumenta el edema cerebral
- Incrementa el daño por radicales libres. En un estudio experimental sobre infarto isquémico demuestran que la hiperglucemia incrementa la producción de radicales libres de oxígeno a través de la activación de la proteína quinasa C y del incremento en la producción de NADP, promoviendo el estrés oxidativo (391).
- Aumenta la muerte celular apoptótica o citotóxica tras el infarto(392).
- Favorece el vasoespasmo. Varios estudios tanto in vitro como in vivo han demostrado una asociación entre hiperglucemia y el tono vascular, inhibiéndose la vasodilatación e incrementando la vasoconstricción. La hiperglucemia favorece la formación de prostaglandinas vasoconstrictoras e incrementa la producción de eicosanoides, ambos precursores de la vasoconstricción (393) (394).
- Favorece el déficit isquémico neurológico tardío. La hiperglucemia además se asocia a un incremento de la coagulación y de la actividad plaquetaria, con un descenso de la fibrinólisis, favoreciendo así la formación de trombina, contribuyendo al mecanismo de microtrombosis que genera el déficit neurológico isquémico. La hiperinsulinemia también disminuye la actividad fibrinolítica incrementando el activador inhibitor del plasminógeno (395) (396).

La hiperglucemia puede ejercer un efecto deletéreo por incremento de las complicaciones secundarias principalmente favoreciendo la infección y la isquemia cerebral, e incluso facilita la progresión de ésta última hacia el infarto cerebral irreversible (397).

En el estudio llevado a cabo por Schlenk et al sobre 178 pacientes, demostraba que cuando los niveles medios de glucosa sanguínea excedían de 7.8 mmol/L, los niveles de glucosa cerebral también se elevaban. En este mismo estudio aportaba que los niveles de glucosa cerebral extracelular descendían a las 3 horas de haber comenzado la terapia intensiva con insulina. Y que los episodios de bajo nivel de glucosa cerebral ocurrían con más frecuencia en los pacientes tratados con terapia intensiva que en aquellos en los que no se aplicaba esta terapia. Concluía su estudio asegurando que la hiperglucemia en pacientes con HSA se asociaba a empeoramiento neurológico e incremento de la mortalidad. Pero una terapia intensiva con insulina para mantener los niveles de glucosa por debajo de 6.1 mmol/l se asociaba con un incremento del riesgo de hipoglucemias, por lo que aconsejaban mantener una glucemia alrededor de 7.8 mmol/l (140 mg/dl), siendo este un valor razonable en la fase aguda de la HSA (398).

Los diferentes autores están de acuerdo en que la hiperglucemia se asocia a peores resultados clínicos tras la HSA, independientemente del grado Hunt Hess al ingreso, del vasoespasmo o de las posibles comorbilidades clínicas. Estos pacientes se beneficiarían de un estricto control de la glucemia, con intención de reducir el número de complicaciones y la mortalidad. Donde aún no hay un consenso es en el nivel de glucemia óptimo para estos pacientes (399) (400).

En un estudio realizado por Odds et al comparan el tratamiento intensivo con insulina frente al manejo de la hiperglucemia convencional llegando a la conclusión de que no hay diferencias entre ambos en cuanto a efecto sobre los resultados neurológicos y la mortalidad (401). Frente a este estudio Latorre et al presentan un trabajo más reciente, sobre 332 pacientes con hiperglucemia en el contexto de una HSA. Demuestran que un control de la glucemia por debajo de 140 mg/dL se asocia a un mejor resultado neurológico en pacientes con HSA (402). Al igual que Latorre otros muchos autores llegan a conclusiones parecidas, demostrando que el control de la glucemia de forma intensiva mejora los resultados en pacientes con HSA, e incluso algunos llegan a afirmar que reduce la mortalidad (403). Billota et al, demuestran que el control intensivo de

la hiperglucemia con insulino terapia, en pacientes con HSA en los que ya ha sido reparado el aneurisma, desciende llamativamente la tasa de infección (404).

Como se puede deducir de todos estos trabajos es importante un control exhaustivo de la glucemia, pero con cuidado en la severidad de ese control. En otro estudio, retrospectivo sobre 834 pacientes diagnosticados de HSA desde 1995 a 2007, demuestran que mediante un control estricto de la glucosa en la unidad de cuidados intensivos se conseguía controlar la hiperglucemia manteniendo niveles por debajo de 120 mg/dL, pero estos resultados no tenían efecto sobre la mortalidad hospitalaria. Es más, el protocolo se asociaba a un incremento en la incidencia de hipoglucemias, lo cual si se asociaba con un aumento de la mortalidad (405).

1.7.7.2. Tratamiento

El tratamiento de la hiperglucemia consiste en la administración de insulina. El control estricto de la glucemia en pacientes con HSA es difícil de establecer por el riesgo de hipoglucemia, como ya se ha expuesto anteriormente.

Varios estudios han apostado por una terapia intensiva, encontrando como principal problema los episodios de hipoglucemia, aunque en ninguno de ellos se ha llegado a documentar afectación neurológica por estos episodios. En el estudio llevado a cabo por Bilotta et al encuentran que la incidencia de los episodios de hipoglucemia era de 3.5-10.5%, en cambio encontraron que reducía la tasa de infección del 47% al 27%, aunque no mejoraba los resultados clínicos finales, al igual que tampoco lo consiguieron demostrar otros estudios (404) (405). La guía americana aconseja con un nivel de evidencia B clase II un control cuidadoso de la glucemia, que no estricto para evitar las hipoglucemias (29). Mientras que la guía Europea aconseja el tratamiento de la glucemia cuando exceda de 10 mmol/l, estos son 180mg/dL (28).

1.7.8. Alteraciones neuroendocrinas

Diferentes estudios revelan una incidencia de disfunción neuroendocrina entre el 27.5% al 55% en los pacientes con HSA, generalmente desde los 3 meses tras el accidente vascular hasta un año después. Entre los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la alteración hormonal se diferencian cambios mecánicos, tóxicos o inflamatorios asociados a la hemorragia en sí. El brusco aumento de la PIC durante la fase aguda, la isquemia cerebral debida o no al vasoespasmo o bien el tratamiento ya sea de forma directa o indirecta pueden dañar la glándula pituitaria o el hipotálamo. Generalmente el déficit pituitario suele ser aislado, y en ningún caso se ha llegado a detectar panhipopituitarismo (406).

Hay estudios que señalan la alta prevalencia de anormalidades pituitarias e hipotalámicas en pacientes que han sufrido HSA (407) (384). Algunos incluso relacionan la HSA con isquemia hipotalámica (408). En un estudio realizado por Vladimir et al sobre 93 pacientes que sufrieron HSA, encuentran que aproximadamente la mitad de ellos presentan algún grado de hipopituitarismo. El eje hipotálamo-pituitaria más afectado era el somatotrópico y adrenal, coincidiendo con estudios anteriores, mientras que el gonadal y tiroideo eran los menos afectados (409) (410). En aquellos pacientes con afectación del eje somatotrópico presentaban niveles bajos de IGF-I así como los que desarrollan disfunción del eje adrenal que presentarán niveles bajos de cortisol. De esta manera la determinación de ambas sustancias puede servir para detectar aquellos pacientes que se beneficiarían de una evaluación de la función pituitaria. Además encuentran que la historia de vasoespasmo cerebral e hidrocefalia durante la fase aguda de HSA actuaban como predictores de disfunción neuroendocrina en la fase crónica (411). El hipocortisolismo puede contribuir al SIADH en los pacientes tras sufrir la HSA (412).

Por otro lado, hay trabajos que documentan una elevación del cortisol en pacientes que han sufrido HSA, sobretodo en su fase aguda. El cortisol es una hormona cuya producción se ve incrementada como respuesta a una situación de estrés. Como respuesta fisiológica al cortisol se produce hiperglucemia, hipertensión y disfunción endotelial. En un paciente con HSA estas alteraciones se

asocian con la aparición de isquemia cerebral tardía, gracias a la formación de microtrombos, principalmente por esta disfunción endotelial. Por tanto parece que el aumento del cortisol tras la HSA se asocia a un aumento de la isquemia cerebral tardía (380).

Otros estudios que han trabajado con el cortisol llegan a demostrar cómo éste se asocia con alteraciones electrocardiográficas, pobres resultados y aumento de la mortalidad. E incluso hay estudios anteriores, que relacionan el cortisol con el vasoespasma (413).

1.7.9. Fiebre

Más de la mitad de los pacientes con HSA desarrollan un síndrome febril. Se da con más frecuencia en aquellos que presentan menos clínica al ingreso, en los que hay sangre intraventricular o en los que presentan infarto cerebral asociado. De todos los pacientes con fiebre en aproximadamente un 20% no se encuentra una causa infecciosa, por lo que la fiebre se atribuye a una respuesta inflamatoria por la sangre extravasada o a un origen nervioso central (414) (415). Entre las causas infecciosas más destacadas encontramos neumonía, infección del tracto urinario, bacteriemia por catéter, infección del tracto respiratorio superior o meningitis (416).

En pacientes con daño cerebral la fiebre aumenta la PIC, empeorando la isquemia, descende la diferencia de contenido de oxígeno arterio-yugular y todo ello conlleva a un bajo nivel de conciencia. Asociándose a esto, la fiebre produce escalofríos y tiritona lo que supone un aumento del metabolismo, del consumo de oxígeno y de la producción de CO₂, por lo que potencialmente puede afectar a la oxigenación cerebral y a la presión intracraneal (417).

Diferentes autores coinciden en que la fiebre se asocia con un aumento del riesgo de vasoespasma sintomático y con peores resultados a los 3 meses del episodio (418) (419).

1.8. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA HSA

Para hablar de prevención de la HSA debemos fijarnos en los factores de riesgo modificables que la potencian, como son la HTA y el tabaco.

En una revisión realizada por Collins et al, se concluye que una reducción de la presión arterial diastólica de 6 mmHg permite reducir en un 42% la incidencia de infartos hemorrágicos. En cambio con el tabaco no hay resultados tan concluyentes (420).

Según la última guía en el manejo de la HSA de la sociedad americana recomiendan como medidas preventivas de HSA el control de la TA, si es necesario con medicación antihipertensiva (clase I nivel de evidencia A), suspender el hábito tabáquico y el consumo de alcohol (clase IIa, nivel de evidencia B), consumo de dieta rica en vegetales (clase IIb, nivel de evidencia B) y realizar un screening a la población con alto riesgo de ruptura de aneurisma (clase IIb, nivel de evidencia B), y para ello el gold standard es la arteriografía. Así mismo, recomiendan el control radiológico tras la reparación del aneurisma para identificar restos o aneurismas recurrentes que pueden requerir tratamiento, (clase I, nivel B) (29). Esto se suele hacer mediante angioRMN.

El tratamiento de la HSA espontanea debe ser el mismo haya o no aneurisma, pues la presentación clínica y complicaciones también son las mismas. Lógicamente, sólo difieren en la reparación del aneurisma. Por tanto, el tratamiento de la HSA consiste en los siguientes 3 puntos:

- Medidas generales como es el manejo hemodinámico, el control de la HTA, profilaxis de las úlceras de estrés mediante inhibidores de la bomba de protones, aislamiento de la vía aérea y conexión a ventilación mecánica si fuera preciso, etc...
- Tratamiento de las complicaciones como hemos visto anteriormente y según vayan surgiendo.
- Reparación del aneurisma. Actualmente existen dos procedimientos para excluir el aneurisma de la circulación cerebral, la embolización del mismo por vía endovascular o bien mediante craneotomía y clipaje quirúrgico.

1.8.1. Tratamiento endovascular

Neurocirujanos rusos, Serbinenko et al, fueron los primeros en la década de los 70, en realizar un tratamiento endovascular de los aneurismas. En vez de coils, como en la actualidad, ellos usaban microbalones de látex para ocluir los aneurismas intracraneales que no podían intervenir de forma quirúrgica (421).

No fue hasta la década de los 90 cuando se introduce el tratamiento endovascular mediante coils en EEUU y Europa. Varios equipos intervencionistas consiguieron verdaderos resultados satisfactorios mediante la colocación de, entonces llamados, microespirales trombogénicos (422) (423). Se conseguía gracias al desarrollo de microcatéteres y microguías de materiales más suaves y moldeables que permitían acceder más allá de la base del cráneo sin recurrir a balones distales. Se describía una nueva forma de ocluir el aneurisma, mediante el implante de Coils de forma endovascular. Accediendo desde un introductor femoral se consigue llegar hasta la circulación intracraneal, y concretamente hasta el aneurisma roto donde se colocan Coils, actualmente de platino (en experimentación los coils de copolímero absorbible o los biológicos), dentro de su luz, generando una trombosis local alrededor del coil ocluyendo el saco aneurismático. Con esta nueva técnica se observó cómo mejoraban los resultados, había menor mortalidad y morbilidad, menor riesgo de convulsiones y de resangrado (424–428).

Entre las principales complicaciones de esta técnica está la oclusión incompleta del aneurisma, lo cual favorece la recidiva de la HSA. Algo que además se ve favorecido por la necesidad de asociar tratamiento antiagregante plaquetario. Éste se indica porque una de las complicaciones es el tromboembolismo derivado de la luz del aneurisma ocluido, con una incidencia según algunos estudios próxima al 9.3% de los pacientes tratados endovascularmente, a pesar del uso de heparina y aspirina. Un trabajo reciente propone el uso de Abciximab como tratamiento de rescate, defendiendo que es una terapia segura y eficaz pues en su serie de pacientes no hubo ningún caso de complicación hemorrágica, así como tampoco infarto clínico o radiológico (429).

Otra complicación, no menos frecuente, es la ruptura del aneurisma durante su tratamiento ya sea endovascular o quirúrgicamente. Algunos estudios apuntan a una incidencia general, incluyendo ambas opciones terapéuticas del 15% (430). Otros trabajos han mostrado una incidencia concretando en el procedimiento endovascular del 4 al 5 % de los pacientes, dando una gran importancia a la localización del aneurisma (431) (432).

1.8.2. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico consiste en acceder al aneurisma roto mediante craneotomía, procediendo a la exclusión del mismo mediante clipado microquirúrgico, esto es la colocación de una grapa de metal en el cuello del aneurisma dejándolo excluido de la circulación.

1.8.3. Indicaciones

Como ya se ha comentado, tras una HSA el tratamiento inmediato debe ser la exclusión del aneurisma roto, evitando así las posibles complicaciones, y por tanto mejorando la morbi-mortalidad de estos pacientes. Se puede optar por una técnica u otra según las características de los pacientes, su situación clínica o las características del aneurisma. Pacientes susceptibles de tratamiento endovascular:

- a. En pacientes ancianos, al menos mayores de 65 años, parecen obtenerse mejores resultados con el tratamiento endovascular. Aunque es un tema controvertido (423).
- b. Pacientes con signos de vasoespasmo, pues se podrían beneficiar del tratamiento endovascular del mismo.
- c. Aneurismas localizados en la circulación posterior (433).
- d. Pacientes con grado Hunt-Hess IV y V, debido a que el excesivo edema cerebral dificulta la cirugía.

Pacientes susceptibles de tratamiento neuroquirúrgico:

- a. Aneurismas localizados en arteria cerebral media. Parece ser que son difíciles de tratar mediante oclusión endovascular documentándose mejores resultados con el clipaje quirúrgico (434) (435).
- b. Aquellos pacientes que debutan con hematoma intraparenquimatoso, mayor de 50 ml, se recomienda su evacuación en las primeras 3 horas y media, por lo que se favorecerían de la microcirugía(436).
- c. Aneurismas de cuello muy ancho o con ramificaciones, localizados en segmentos distales o algunos aneurismas gigantes (437).
- d. Algunos estudios apuestan por el tratamiento quirúrgico en pacientes menores de 40 años justificando que se beneficiarían de una mayor protección ofrecida por el clipaje quirúrgico al tolerar mejor la cirugía (438).

En cambio se han encontrado resultados clínicos similares para ambas técnicas en aneurismas rotos localizados en arteria comunicante anterior o en la región cerebral anterior (439).

The International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) es el estudio más riguroso que se ha realizado comparando ambas técnicas. En él se incluían 2106 pacientes con aneurisma roto, unos tratados mediante craneotomía y clipaje y otros mediante tratamiento endovascular con coils. Concluyeron que el tratamiento endovascular se asociaba con menor riesgo de muerte o déficit neurológico al año comparado con el clipaje quirúrgico(440) (441). El beneficio del tratamiento endovascular permanece hasta 9 años tras el mismo a pesar de un mayor riesgo de resangrado que con la técnica quirúrgica (442). Aunque en su último análisis publicado recientemente aseguran que desde que se inició el estudio hasta la actualidad ha mejorado llamativamente la efectividad del tratamiento endovascular mediante coils reduciéndose la incidencia de resangrado (443).

En la práctica clínica, así como recomiendan las últimas guías, la decisión de realizar tratamiento endovascular o microcirugía debe ser consensuada por ambas especialidades, un equipo experimentado de neurocirujanos y neuroradiólogos, basándose en las características del paciente, su situación clínica y sobretodo de las

características del aneurisma (ubicación, tamaño, forma o tortuosidad (28) (444). En aquellos pacientes en los que ambas técnicas serían posibles, se debe optar siempre por el tratamiento endovascular pues se asocia a menos complicaciones (Clase I, nivel de evidencia B) (29).

Cabe destacar la hipotermia, una estrategia citoprotectora, pues el descenso de la temperatura se asocia a un descenso en la concentración de neurotransmisores tisulares, y a un descenso en la tasa de captación metabólica cerebral de oxígeno. La hipotermia moderada entre 31 y 34 °C se puede utilizar para tratamiento coadyuvante a la terapia farmacológica de neuroprotección durante la cirugía de un aneurisma. Y la hipotermia profunda de 22 a 18°C se utiliza en raras ocasiones para reconstrucción de aneurismas gigantes (445).

1.9. FACTORES PRONÓSTICO Y MORTALIDAD

La HSA espontánea es una entidad neurológica con alta mortalidad y mal pronóstico. Si bien es verdad que en las últimas décadas la tasa de mortalidad ha ido descendiendo gracias a los avances terapéuticos en microcirugía y en técnicas endovasculares, el pronóstico sigue siendo pobre. A pesar de la extensa investigación en el manejo de la HSA y sus complicaciones, especialmente en el vasoespasma, un elevado porcentaje de pacientes queda con discapacidad neurológica moderada o severa, encontrando grandes dificultades para reanudar una vida normal (446) (447) (448). Sobre los resultados neurológicos finales, se ha observado que el 50% de los casos consiguen un GOS 5. Estudios internacionales aseguran que aproximadamente el 20% de los pacientes que sobreviven a la HSA, después de un año, aún presentan una pobre recuperación funcional y una mala calidad de vida (449) (450) (451). Incluso de los pacientes que inicialmente salen con buenos resultados neurológicos tras la HSA, un sustancial número de ellos sufren posteriormente secuelas como alteración de la memoria o de la capacidad de atención, fatiga, falta de iniciativa, cefaleas frecuentes o depresión. Un alto porcentaje no pueden llegar a reintegrarse en el trabajo (149) (148).

En cuanto a la mortalidad hospitalaria de la HSA en España, podemos encontrar diferentes estudios que la sitúan entre un 22% y un 26% (10,452,453), en EEUU la mortalidad ronda el 25% para HSA tratadas con técnica microquirúrgica, y en torno al

12-17% para las tratadas endovascularmente (454). Frente a estos datos en un estudio más reciente norteamericano, podemos observar como sitúa la mortalidad en torno al 32% frente a una mortalidad europea del 43-44% y del 27% en Japón (455).

Las causas de la muerte por HSA suelen ser complicaciones derivadas de la misma, con más frecuencia resangrado, vasoespasmo severo o complicaciones médicas. Siendo el resangrado la causa más importante de muerte en los pacientes hospitalizados (456).

A lo largo de los años se han realizado numerosos estudios para determinar qué factores pueden predecir un mal pronóstico en la HSA. Entre los más frecuentemente analizados y con mayor peso están la edad del paciente, deterioro clínico al ingreso ya sea mediante el Hunt Hess, glasgow o por el WFNS, la cantidad de sangre intracraneal, la localización y tamaño del aneurisma, la distribución del sangrado, el vasoespasmo, la historia de HTA, el retraso desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento del aneurisma roto o la anemia, factor que cada vez parece cobrar más fuerza. Otros que tienen menos peso son el infarto agudo de miocardio al ingreso, enfermedad hepática, fiebre al ingreso, la presencia de crisis comiciales, la hipernatremia precoz, el edema cerebral, etc... (457) (458) (459) (460)

Si analizamos los posibles factores predictores de mal pronóstico, considerados más relevantes, encontramos los siguientes:

1.9.1. No modificables

1.9.1.1. Edad elevada

Como ya hemos visto anteriormente, la edad avanzada aumenta el riesgo de ruptura del aneurisma. Diversos estudios han demostrado que la frecuencia de HSA es de tres a cuatro veces mayor en pacientes añosos y parece ser que además se puede asociar a peor pronóstico (461) (455). Pero caben destacar otros trabajos que aseguran que si analizamos el estado clínico de ingreso en estos pacientes, la edad, por sí sola, no parece estar asociada con peores resultados (462) (458). En esta línea Olatilewa et al realizaron un estudio donde los pacientes mayores de 70 años no presentaron peores resultados neurológicos, e incluso al analizar la situación clínica

de ingreso objetivan que esos pacientes de mayor edad pero con un Hunt-Hess bajo presentaron buenos resultados finales (la edad media de los pacientes con HH grado I y de HH grado II fue muy similar), por lo que aseguran que la edad no afecta realmente al pronóstico (463).

1.9.1.2. Situación neurológica al ingreso (escala de Glasgow, Hunt Hess, WFNS)

El estado neurológico del paciente justo tras sufrir la HSA se ha considerado hasta el momento indicador de severidad, es decir, del grado de daño cerebral tras la ruptura del aneurisma. Es considerado, por la mayoría de los estudios, como un buen predictor del pronóstico en estos pacientes y tal vez el más importante. Encontramos estudios donde incluso es un factor fuertemente asociado a la mortalidad (426,458,464,465).

Recientemente se ha presentado un trabajo donde analizan el valor pronóstico del nivel de conciencia al ingreso en los pacientes que han sufrido HSA espontánea. La población analizada fueron los pacientes con HSA participantes del estudio SAHIT (SAH International Trialists) (466). El metaanálisis sobre la amplia y variada población, demostraba que el incremento de un grado en el WFNS podía llegar a doblar el riesgo de tener malos resultados neurológicos a los 3 meses del sangrado (467).

Otros trabajos analizan la afectación neurológica al ingreso mediante el Hunt-Hess y su asociación con el pronóstico. Así hace unos años Le Roux et al demostraron que aquellos pacientes con un grado de Hunt-Hess más bajo presentaban un mejor pronóstico. Encontraron que un 86% de los pacientes con bajo grado de Hunt-Hess (I, II y III) volvían a ser independientes en sus actividades diarias(462). Varios estudios posteriores han analizado y confirmado esto (463).

Continuando por esta línea, varios autores aseguran que aquellos pacientes con mayor grado de H-H son los que tienen peores resultados, asociándose a peor pronóstico (468–471).

1.9.1.3. Cantidad de sangre intracraneal (Fisher >3)

Desde hace años se ha intentado estudiar la relación directa que puede haber entre la cantidad de sangre intracraneal tras la HSA y los resultados finales o pronóstico del paciente. Algunos dan más importancia al volumen de sangre, proponiendo diferentes métodos automatizados o semiautomatizados para evaluar o medir ese volumen visualizado en el TC craneal. Y otros dan importancia no sólo a la cantidad sino también a la distribución del sangrado, diferenciando si puede quedar en el espacio subaracnoideo, drenar a ventrículos o incluso al parénquima cerebral. Algunos casos incluso pueden tener componente subdural (154,472–474).

Así, por ejemplo, en el reciente análisis realizado por Bruder et al, encuentran que aquellos pacientes que presentaban un hematoma intraparenquimatoso causado por la ruptura de un aneurisma en la HSA tenían peor pronóstico. E incluso llegan a afirmar que los pacientes con hematoma inferior a 50cc a su ingreso se asociaban a un mejor pronóstico. En cambio en el análisis de este trabajo no encontraron que el tamaño o la localización del aneurisma fueran predictores independientes de mejor pronóstico (475). En el estudio realizado por Ko et al aseguran que la cantidad de sangre en cisternas y ventrículos es un factor pronóstico a los 3 meses de la HSA, el volumen de sangre acumulada se asocia con un incremento en el riesgo de déficit neurológico por isquemia cerebral tardía (476). O en un estudio mucho anterior realizado por Friedman et al, llegan a asegurar que un volumen de sangre en cisternas mayor de 20 cc (equivalente a un Fisher III) se asociaba también a una mayor probabilidad de desarrollar un déficit neurológico asociado a la isquemia tardía (153).

En otro análisis retrospectivo recientemente publicado, tratan de determinar la relación entre el pronóstico y el sangrado según el compartimento afectado. Proponen finalmente que un volumen superior a 20cc de volumen total de sangre, independientemente del compartimento, en el TC de ingreso, se asocia a peor pronóstico (477). Al igual que en el realizado por Kramer et al donde demuestran que la localización de sangre intraventricular es un predictor independiente de malos resultados neurológicos incluso tras ajustarlo a la situación clínica al ingreso mediante el WNFS o a la cantidad de sangre en sí (478).

A pesar de los numerosos estudios que tratan de determinar ese punto de corte o volumen exacto de sangre intracraneal que determina el mal pronóstico, no hay un consenso claro hasta el momento. Sí parece estar clara la relación entre mayor cantidad de sangre intracraneal tras la HSA y un peor pronóstico.

1.9.1.4. Localización del aneurisma y su tamaño

En la literatura podemos encontrar trabajos a favor y en contra de la asociación entre la localización del aneurisma y un peor pronóstico.

En un estudio multicéntrico llevado a cabo en Australia (The CROSS) analizaban como la localización y tamaño del aneurisma en una HSA se relacionaba con el pronóstico. Sus resultados coincidían con otros publicados anteriormente, en cuanto al tamaño del aneurisma, confirmando que a mayor tamaño peor pronóstico. En cambio, en este estudio, no llegaban a tener datos concluyentes que asociara la localización del mismo con los malos resultados. Sí en cambio, llegan a afirmar con seguridad que la localización en la circulación posterior (comunicante posterior, cerebelosa inferoposterior, basilar y vertebral) se asociaba con un menor riesgo de resangrado en comparación con aquellos en circulación anterior (comunicante anterior, carótida interna y cerebral media) (479). Como ya vimos anteriormente Cha et al también relaciona la circulación anterior, además del tamaño del aneurisma, con un mayor riesgo de resangrado (291). Otros trabajos, al igual que Cha, han asociado los malos resultados o incluso la mortalidad en pacientes con aneurismas grandes a un mayor riesgo de complicaciones como resangrado, hidrocefalia o isquemia cerebral tardía (480). Salary et al analizan si un mayor tamaño del aneurisma va a suponer mayor cantidad de sangre extravasada intracraneal, y por tanto peor pronóstico, encontrado que no había relación entre el tamaño y el volumen de sangre intracraneal (481). En el realizado por Qureshi et al llegan a afirmar que un tamaño mayor o igual a 24mm aumentaba 2.3 veces más el riesgo de muerte a los 3 meses en comparación con los inferiores a 13 mm (482). En el reciente estudio de Bruder et al, a pesar de encontrar relación entre la cantidad de sangre y el pronóstico, en el análisis de este trabajo no encontraron que el

tamaño o la localización del aneurisma fueran predictores independientes de mejor pronóstico (475).

En lo que respecta a la HSA espontánea idiopática, es decir, aquella en la que no se ha encontrado lesión vascular mediante radiología, parece ser que el pronóstico es mucho más favorable y presenta menos complicaciones que en la HSA tras ruptura del aneurisma (483) (484) (485). En un reciente estudio retrospectivo observacional diferencian entre pacientes con HSA espontánea idiopática perimesencefálica de las no perimesencefálicas (aquellas que llegan a ventrículos, parénquima o fosa posterior), algo ya observado décadas antes. Con sus resultados confirman que el pronóstico de los pacientes con HSA idiopática es mejor comparado con los que presentaban aneurisma. Pero encuentran que dentro de la cohorte de pacientes con HSA idiopática no perimesencefálica presentaron mayor riesgo de complicaciones, en su fase aguda, y por tanto el pronóstico no es tan favorable para este grupo (486).

En 2014 se publica un trabajo donde se analizan los factores que influyen en una buena calidad de vida tras sobrevivir a la HSA. No llegando a encontrar diferencias significativas entre la HSA causada por rotura de aneurisma y la idiopática (487).

1.9.1.5. Presencia de vasoespasmo

El vasoespasmo se ha considerado, años atrás, como un importante factor de mal pronóstico, sobretudo por su relación con la isquemia cerebral tardía (262). Aunque, como hemos visto, en los últimos años, diferentes estudios demuestran la existencia de isquemia tardía en ausencia de vasoespasmo. Ante estos nuevos hallazgos tal vez se debería considerar si el mal pronóstico de los pacientes con HSA es dependiente de forma directa de la presencia de isquemia cerebral e independiente del vasoespasmo (488) (194) .

En una reciente revisión llegan a la conclusión de que el vasoespasmo no debería ser usado como factor pronóstico, de hecho, plantean que revertir el vasoespasmo no debería ser el objetivo terapéutico pues hay otros mecanismos que generan una isquemia cerebral tardía, como ya se ha expuesto, en ausencia de vasoespasmo (240,489).

1.9.2. Modificables

1.9.2.1. HTA

La HTA, se ha descrito como el factor de riesgo más importante en el crecimiento y ruptura del aneurisma cerebral causando la HSA (30). Parece que en los últimos trabajos no hay consenso muy claro sobre el antecedente de HTA como factor de mal pronóstico en cuanto a mortalidad o secuelas neurológicas (490) (491) (458).

En una reciente revisión, donde no sólo analizaban el estado neurológico al ingreso sino también la HTA como factores pronóstico, concluían que sí encuentran una asociación, aunque no todo lo fuerte que esperaban, entre el antecedente de HTA en pacientes que sufren HSA y los malos resultados a los 3 meses de haber sufrido el evento. Considerándolo como un factor pronóstico independiente. La base de este supuesto radica en que aseguran que la HTA previa se asocia a un mayor sangrado inicial con la rotura del aneurisma además de asociarse a complicaciones secundarias durante el proceso (467).

No se encuentran apenas estudios recientes que analicen si el correcto control de la TA puede influir en el pronóstico de estos pacientes, o cuáles son las cifras de TA que se deben mantener durante su ingreso. La última guía europea recomienda mantener una TAs por debajo de 180 mmHg en pacientes que aún no han sido tratados y nunca dejar caer la TAm por debajo de 90 mmHg. La guía americana recomienda controlar la TA hasta el tratamiento del aneurisma sin indicar una cifra clara (clase I nivel B). Plantean un descenso por debajo de 160 mmHg para prevenir el resangrado (clase IIa, nivel B) (28,29).

1.9.2.2. Retraso en el tratamiento

A finales de los 80, Ohman et al proponen que el tratamiento del aneurisma debe ser dentro de tres primeros días tras la HSA ya que en los grupos de mayor retraso en el tratamiento se observaba un aumento de resangrado e isquemia cerebral (492).

Entre los estudios que analizan el tiempo de demora en el tratamiento destaca la revisión realizada por de Gans et al en 2002 donde mostraba que el tratamiento quirúrgico precoz del aneurisma en las primeras 72 horas así como los tratados entre el cuarto y séptimo día presentaban mejores resultados que aquellos tratados pasada la semana (493). Posteriormente se han publicado otros estudios que apoyan el tratamiento precoz del aneurisma (494–496). Así por ejemplo Siddiq et al sostienen que aquellos pacientes tratados en las primeras 48h presentan menor grado de secuelas neurológicas al alta hospitalaria, y por consiguiente, mejores resultados. Paralelamente descubrían que se trata de forma más precoz aquellos pacientes ingresados durante la semana laboral y aquellos en los que se decidía tratamiento endovascular con coils (497).

Uno de los mayores ensayos clínicos hasta la fecha es el ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial). Ya comentado con anterioridad, donde se analizaban los resultados según el tratamiento del aneurisma que recibiera el paciente con HSA, endovascular o quirúrgico. En un segundo análisis de esta población, diferenciaron 3 grupos en función del retraso en el tratamiento. Los tratados entre el día 0 y 3, los tratados entre el día 3 y 4 y los tratados entre el día 5 el 10. Encontrando que este último grupo presentaba los peores resultados (peor puntuación en mRSs, modified Rankin Scale score) en comparación con el grupo tratado en los tres primeros días y con independencia de la modalidad de tratamiento utilizada (498).

Recientemente han surgido otros trabajos intentando analizar si incluso un tratamiento más inmediato, en las primeras 24h, podía influir en el pronóstico. Como por ejemplo el realizado por Wong et al donde no encontraron relación entre el tratamiento precoz del aneurisma dentro de las primeras 24h con un menor resangrado (499). En el 2014 destaca otro interesante estudio que analizaba si el tratamiento del aneurisma en las primeras 24 horas tenía mejores resultados que su tratamiento entre el 2º y 3º día. Sus hallazgos sugieren que no hay diferencias, y por tanto que la oclusión del aneurisma entre el 2º y 3º día no suponía mayor riesgo de resangrado en comparación con el grupo tratado dentro de las primeras 24 horas. Como posible explicación sostienen que estos resultados pueden deberse a que los casos de resangrado en sus pacientes ocurrían en las primeras 3h tras su ingreso en

el hospital, siendo imposible el tratamiento del aneurisma en este tiempo para poder así modificar el pronóstico (470).

En un estudio retrospectivo publicado en 2015 analizaban si el tiempo perdido en la transferencia de pacientes desde centros no especializados y por tanto de bajo volumen de patología con HSA hacia aquellos centros especializados afectaría al pronóstico. En sus resultados, con un tiempo medio de 7.70 horas de transferencia de pacientes a su centro especializado, encuentran que ese retraso no se asocia a peores resultados, ni mayor riesgo de vasoespasmo o resangrado ni mayor mortalidad (500). Otros estudios anteriores también sugieren que un tratamiento excesivamente precoz no se asocia a mejores resultados o menor mortalidad. Considerando otros factores más importantes como una adecuada resucitación y estabilización de los pacientes antes de ser transferidos al hospital de referencia para el tratamiento del aneurisma (501).

En el lado opuesto también podemos encontrar algunos trabajos a favor de un tratamiento en las primeras 24 horas, asegurando que mejoran los resultados finales (502) (503) (504).

Las últimas guías clínicas recomiendan el tratamiento del aneurisma roto tan pronto como sea posible y siempre en las primeras 72h tras la ruptura del aneurisma para reducir sobretodo el riesgo de resangrado, así como de isquemia o hidrocefalia (29) (28).

1.9.2.3. ANEMIA

En la última década, más aún en los últimos 5 años, podemos encontrar diferentes trabajos donde se discute si la anemia puede ser factor de mal pronóstico en la HSA. Ya que coinciden en que la anemia se asocia a un mayor riesgo de isquemia cerebral tardía y de déficit neurológico.

La anemia es una complicación común en los pacientes que han sufrido HSA. Dependiendo de su definición se puede afirmar que entre un 40-50% de los pacientes con HSA presentan anemia, y sólo un 16% mantienen una Hb por encima de 11 g/dL (505) (506).

Al igual que ocurre en todos los pacientes críticos, la anemia se asocia a complicaciones y peores resultados. En el caso de la HSA, los niveles bajos de Hb y hematocrito se asocian a un mayor riesgo de desarrollar vasoespasmos, isquemia cerebral tardía, y parece ser, que a una mayor mortalidad (507). Son varios los trabajos que demuestran que cuanto menores son los niveles de Hb encontrados peores son los resultados y el pronóstico. Concretamente en el trabajo realizado por Kramer et al encontraron que aquellos pacientes con mayor FISHER y mayor WFNS (Escala de la World Federation of Neurological Surgeons) presentaban un descenso más pronunciado de los niveles de Hb durante las primeras 2 semanas tras la HSA y, debido a ello, una peor evolución. En este trabajo, además, especulan que un menor nivel de Hb puede ser más perjudicial entre los pacientes con vasoespasmos cuando se alcanza un umbral crítico. Pero esto no quiere decir que estén a favor de una política de transfusión liberal, pues encuentran una fuerte asociación entre transfusiones y malos resultados (508).

La causa de esta anemia observada en los pacientes tras HSA, puede ser multifactorial, como proponen algunos trabajos. Debida a la sangre extravasada, en gran parte a la hemodilución que se inicia ya las primeras horas de ingreso o, como expone Sampson et al, pudiera ser por una respuesta inflamatoria. En su estudio muestran como la mayoría de los pacientes con HSA presentan un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), en ausencia de una etiología infecciosa, atribuyendo a ésta como la causa del desarrollo de anemia a partir del segundo o tercer día. Encuentran además, que aquellos pacientes con HSA que a su ingreso presentaban mayor grado de SIRS se asociaban con una mayor caída del hematocrito posteriormente, por debajo del 30% (505). Sí está claro que cuanto mayor sea la anemia, peores serán los resultados finales. Es aquí donde surge la polémica de la transfusión de hemoconcentrados en pacientes con anemia en la HSA, con múltiples trabajos en los últimos años a favor y en contra de la misma.

1.10. TRANSFUSIÓN Y NIVEL ÓPTIMO DE HB

1.10.1. Nivel óptimo de Hb

La anemia se define según la organización mundial de la salud como nivel de Hb inferior a 13g/dL en hombres y de 12 g/dL en mujeres (509). Aunque diversos estudios sugieren que el paciente crítico puede en general tolerar una anemia hasta un nivel de 7 g/dL (510,511), se ha planteado que estos niveles no son bien tolerados por determinados pacientes en los que exista previamente enfermedades como coronariopatía, enfermedad cerebrovascular o pulmonar y sobretodo en aquellos pacientes que sufran isquemia en algún órgano. Es por ello que algunos autores mantienen que ante determinadas situaciones se puede requerir una mayor concentración de Hb como es el caso del síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA), sepsis, fallo multiorgánico, traumatismo cerebral y enfermedades cerebrovasculares (512). En un estudio realizado por Oddo et al (513), utilizaron microdiálisis cerebral y monitorización de la tensión de oxígeno tisular cerebral (PbtO₂) para determinar, en aquellos pacientes que han sufrido una HSA, con qué nivel de Hb se comienza a detectar un incremento del riesgo de hipoxia cerebral y disfunción energética celular. Ellos sugieren que el metabolismo celular cerebral puede deteriorarse con concentraciones de Hb inferiores a 9 g/dl. En esta misma línea Kurtz et al asocia una Hb por debajo de 10,1 g/dL con disfunción energética celular, lo que ellos llaman un estrés metabólico, e incluso llegan a afirmar que la hipoxia tisular cerebral es 1.7 veces mayor por cada unidad de Hb que desciende (506).

La manera más rápida y eficaz de corregir la anemia es mediante la transfusión de glóbulos rojos. Medida de gran controversia dado los efectos adversos que acarrea. No está claro el umbral de Hb por encima del cual el paciente con HSA se beneficiaría de sus efectos sobre el transporte de oxígeno sin asumir demasiadas complicaciones derivadas de la misma transfusión. Datos recientes sugieren que el efecto de la transfusión de glóbulos rojos sobre los resultados finales en la HSA puede depender de la necesidad del transporte de oxígeno, así como de la patología individual del paciente (514).

Uno de los primeros estudios que demostraron el efecto deletéreo que supone la transfusión sanguínea fue el TRICC (Transfusión Requirements in Critical Care), un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado, randomizado, el cual demostró que una actitud de transfusión restrictiva (con nivel de Hb <7 g/dL), en pacientes críticos en general, se asociaba a una menor mortalidad hospitalaria, menor tasa de complicaciones cardíacas y a menor disfunción orgánica que con una práctica transfusional más liberal (esto es con un nivel de Hb < 10g/dL) (515).

Posteriormente Wartenberg et al definen el umbral para transfundir pacientes con HSA en Hb <9 g/dL, encontraron que la anemia era un factor predictor independiente de mortalidad y suponía una limitación funcional severa en los pacientes con HSA (232).

El trabajo llevado a cabo por Kramer et al ha sido uno de los primeros que ha intentado separar los efectos de la anemia de los de la transfusión sanguínea, concluyendo que aunque la anemia se asocie con malos resultados neurológicos en pacientes con HSA, esto no debe usarse para apoyar una estrategia de transfusión indiscriminada. Ellos encuentran que la transfusión se asocia fuertemente con la mortalidad, la discapacidad y la isquemia cerebral tardía, más de lo que lo hacía el hecho de tener anemia severa (para ellos definida como una Hb <10 mg/dL). Apoyan que el umbral de transfusión debería variar dependiendo de la presencia o ausencia de vasoespasmó (516). En cambio, Naidech et al, en su último trabajo, apuestan por el efecto beneficioso de mantener unos niveles más elevados de Hb, sobretodo en aquellos pacientes que presentan alto riesgo de vasoespasmó o con signos de isquemia cerebral. Ellos sostienen que perseguir una Hb de 11.5 g/dl en pacientes con HSA es una táctica segura y obtuvieron mejores resultados, aunque esto suponga transfundir mayor número de unidades de sangre (517). Trabajos previos al de Naidech ya apuntaban a el beneficio de niveles tan altos de Hb, como el de Marik et al que sugieren que una Hb mayor de 11 g/dL se asocia a menor infarto cerebral y mejores resultados funcionales tras la HSA(518).

Tampoco en la práctica clínica hay un consenso para la trasfusión de sangre en pacientes con HSA. En un estudio recientemente realizado sobre hospitales norteamericanos, encuentran que la decisión de trasfundir de forma más liberal o de manera restrictiva depende de varios factores, como las características clínicas del paciente, la especialidad clínica del médico responsable del paciente o los años de

práctica clínica de éste (por ejemplo, observan que los neurocirujanos vasculares tienden a transfundir con niveles más elevados de Hb). Encuentran también que el uso de protocolos de transfusión hospitalaria favorece una actitud más restrictiva (519).

Ante esta discrepancia de opiniones acerca de la transfusión, han surgido trabajos que presentan alternativas a la misma. Con intención de evitar los efectos deletéreos, algunos autores sugieren el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis, como la eritropoyetina (EPO), que parece tener propiedades neuroprotectoras en pacientes con HSA, sobretodo por su efecto en el aumento de la producción de óxido nítrico (520). Hay estudios que incluso llegan a afirmar que reduce el vasoespasmo y la isquemia cerebral tardía, además de reducir las necesidades de transfusión de un 30% a un 10% (521–523).

Como podemos observar no hay un consenso sobre el nivel óptimo de Hb que deben presentar los pacientes con HSA para no asociarse a malos resultados. Una idea si está clara, en la HSA un nivel de Hb más bajo, es decir una anemia severa, supone peores resultados funcionales, mayores secuelas neurológicas y en definitiva, peor pronóstico, probablemente por el efecto que tiene la caída del contenido arterial de oxígeno (233,524,525). Tal vez haya una ligera mayoría de estudios que proponen como dintel de Hb, que evite peores resultados, uno próximo a 10 g/dL. Aunque en su mayoría concluyen que es necesario continuar investigando para definir ese nivel óptimo por debajo del cual podría estar justificada la transfusión de glóbulos rojos.

1.10.2. Transfusión *sí o no*

Analizando por separado la transfusión de hematíes como estrategia de tratamiento más liberal, encontramos mucha literatura a favor y en contra.

Los estudios a favor de una transfusión más liberal en pacientes con HSA se basan en la idea de que los efectos deletéreos de la anemia son peores que los derivados de la misma transfusión. El objetivo de la transfusión es conseguir un contenido arterial de oxígeno más que adecuado que disminuya el índice de

isquemia cerebral tardía. Con lo que el riesgo de tener mayores secuelas neurológica o peor estado funcional neurológico sea bajo (233).

Siguiendo esta misma línea de pensamiento, varios estudios defienden la transfusión de hematíes a pesar de un nivel de Hb no demasiado bajo. Smith et al en un trabajo realizado en 2005 demuestra como la transfusión de glóbulos rojos aumenta la presión parcial de oxígeno tisular a nivel local en el cerebro en la gran mayoría de pacientes con HSA o traumatismo craneoencefálico (238) .

Años más tarde mediante un estudio llevado a cabo por Dhar et al, tratan de observar la respuesta metabólica y vascular al aumento de Hb generado por transfusión de glóbulos rojos en una serie de pacientes anémicos que han sufrido HSA y presentan riesgo de isquemia cerebral tardía. Esto lo realizaron mediante la interpretación del PET (Tomografía por Emisión de Positrones). Llegan a confirmar que la transfusión de sangre aumenta significativamente el transporte de oxígeno a través del cerebro, sobretodo con más fuerza en las zonas de oligoemia y por tanto con mayor riesgo de isquemia. Y este efecto en el transporte se demuestra en pacientes con anemia severa, considerada así por ellos como un nivel de Hb < 10 g/dL. Asegurando además, que el aumento de la viscosidad debido a la transfusión no influye en el flujo sanguíneo cerebral (526). Este mismo grupo de trabajo años más tarde han comparado el efecto que tiene, sobre el transporte de oxígeno, la transfusión de glóbulos rojos frente al aporte de volumen con la hemodilución, concluyendo que la transfusión consigue mejores resultados sobre el transporte, especialmente en pacientes anémicos o con áreas potencialmente isquémicas (83).

En el lado opuesto a esta política de transfusión libre, encontramos varios trabajos en contra de la misma. La mayoría se basan en la premisa de que una transfusión de glóbulos rojos va a aumentar la viscosidad sanguínea, con la consecuente disminución “significativa” del flujo sanguíneo cerebral predisponiendo a la vasoconstricción distal y a la isquemia cerebral tardía (516).

Al aumento de la viscosidad se pueden sumar otros efectos deletéreos debidos a la transfusión de sangre, como pueden ser (235,512,527–530):

- El estrechamiento del vaso arterial favoreciendo la alteración de la perfusión microvascular y probablemente el vasoespasm.

- La dilución de vasodilatadores endógenos, se altera así por ejemplo el metabolismo del óxido nítrico, importante vasodilatador
- El efecto proinflamatorio de la transfusión de sangre, se favorece el deterioro de la vasorregulación y que favorece la hipercoagulabilidad,
- La alteración de la adhesividad y de la agregación de las células rojas, se reduce el 2,3-difosfoglicerato.

1.10.3. Complicaciones derivadas de la transfusión

Hay estudios que están en contra de una transfusión indiscriminada ya no sólo por su posible efecto perjudicial a nivel del tejido cerebral, sino porque se asocia a otras complicaciones sistémicas en los pacientes críticos.

La transfusión de hemoconcentrados favorece la transmisión de agentes infecciosos, se asocia a mayores complicaciones infecciosas postoperatorias, neumonía postoperatoria o asociada a la ventilación mecánica, favorece el síndrome de distrés respiratorio del adulto (TRALI síndrome de distrés por transfusión), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la insuficiencia renal, el fallo o disfunción multiorgánica, inmunosupresión severa, puede producir reacción postransfusional, y se asocia a un incremento de la estancia hospitalaria. La acumulación de evidencia sugiere que la transfusión de hematíes aumenta la morbilidad y mortalidad en pacientes médicos y quirúrgicos (531–535).

Un estudio observacional multicéntrico sobre 4892 pacientes con enfermedades críticas, concluyó que el número de transfusiones que un paciente recibía era factor independiente de la estancia hospitalaria y que incrementaba la mortalidad (507). Así, por ejemplo, Levine et al, concluyen su estudio afirmando que la transfusión sanguínea se asocia a complicaciones médicas e infecciones empeorando los resultados tras la HSA. Pero advierten que serían necesarios más estudios que nos confirmaran si la transfusión de células rojas realmente influye en los resultados finales y la mortalidad o simplemente es un marcador de enfermedad severa (536).

Más reciente es el estudio retrospectivo realizado por Kumar et al (537), donde se asocia transfusión de concentrado de hematíes, en pacientes con HSA, con

un incremento en el riesgo de padecer eventos trombóticos, incluso dosis dependiente. Siendo un factor independiente de la edad, sexo, Hb al ingreso o la severidad de la HSA. Parten de la base de que los pacientes con HSA aguda presentan un estado de hipercoagulabilidad transitoria. Donde no sólo está activado el sistema de coagulación sino también el sistema fibrinolítico en sangre periférica, por lo que el aumento de complejos de antitrombina plasmática y Dímero D se puede llegar a relacionar con la severidad de la enfermedad en estos pacientes (538). Por esta misma línea, años antes Stein et al mantenían que tras la ruptura del aneurisma, la exposición de la adventicia a la sangre del espacio subaracnoideo podía iniciar una coagulación intravascular diseminada de manera local (539). A esta hipercoagulabilidad hay que asociar que la transfusión de hematíes aumenta la viscosidad sanguínea lo cual aumenta el flujo turbulento y la interacción plaquetaria (540). Otro trabajo publicado en 2012 sobre un estudio retrospectivo de 318 pacientes que han sufrido HSA, concluye que la transfusión de hemoconcentrados es un importante factor de riesgo de mortalidad. Aunque es posible que existan otros factores más allá de la transfusión de sangre u otras variables no incluidas en el estudio que expliquen este aumento de la mortalidad. Con ello están de acuerdo en que la anemia es perjudicial para el paciente crítico, pero no están a favor de una transfusión indiscriminada para asegurar unos niveles de Hb normales(541). Herbert et al, están de acuerdo con esto, proponen no transfundir hasta que la Hb baje por debajo de 7 g/dL. Y como ellos, otros estudios posteriores apuestan por restringir la transfusión en pacientes críticos, hasta estos niveles de Hb, con intención de evitar complicaciones (510,511,515).

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DE TRABAJO

La hemorragia subaracnoidea (HSA) espontanea se define como la ocupación de sangre en el espacio subaracnoideo o en el sistema ventricular, originada por rotura de un aneurisma intracraneal, en el 80% de los casos, o con menos frecuencia por rotura de malformación arteriovenosa, uso de anticoagulantes, embolismo por endocarditis, infecciones del sistema nervioso central, tumores, etc... y en un pequeño porcentaje de casos, la HSA espontanea es idiopática, es decir, no se encuentra lesión culpable.

Es una enfermedad importante y grave con una alta morbilidad y mortalidad a pesar de los nuevos avances en cuanto a diagnóstico y técnicas de tratamiento. La incidencia en España es de 8-9 por cada 100.000 personas por año, con una mortalidad en torno al 22%.

En cuanto a los aneurismas, principal causa de HSA espontanea, no está claro cuál es su origen y causa, existiendo diferentes teorías al respecto. Lo que sí está claro es que hay diferentes factores de riesgo que influyen en la formación, crecimiento y ruptura del aneurisma cerebral.

- a. Factores de riesgo no modificables como son la edad, género, etnia (japoneses y/o descendientes finlandeses tiene mayor riesgo de ruptura), historia familiar, localización del aneurisma o tamaño, así como la asociación a determinadas enfermedades sistémicas como son la poliquistosis renal, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, pseudoxantoma elástico, displasia fibromuscular, enfermedad de células falciformes y coartación de aorta.
- b. Otros factores de riesgo serían modificables como la HTA (el factor de riesgo más poderoso), el índice de masa corporal, tabaco o drogas de abuso.

Una vez que el aneurisma se rompe, la sangre acumulada forma un hematoma que ejerce efecto masa sobre las estructuras adyacentes, produciendo desplazamiento y destrucción de tejidos, así como una elevación primaria de la presión intracraneal (PIC).

A su vez esta elevación de la PIC, intenta ser compensada por el encéfalo disminuyendo el flujo y volumen sanguíneo cerebral de forma regional o general, y por tanto, conduce a una disminución de la presión de perfusión cerebral (PPC), lo que se traduce en alteraciones del metabolismo cerebral, principalmente en la zona perilesional.

Con respecto a esta caída del flujo y volumen sanguíneo cerebral hay controversias, pues otros autores sostienen que no es debida al aumento de la PIC, sino a una disminución del metabolismo oxidativo de la mitocondria por el daño ocasionado en los tejidos, y por tanto dependerá de la severidad de la HSA.

El transporte de oxígeno a nivel de la zona perilesional también se va a ver afectado. Éste depende del flujo sanguíneo que llegue a la zona, que está alterado de por sí, así como del contenido arterial de oxígeno, que se ve disminuido al producirse la anemia tras la HSA. El mantenimiento de esta anemia a lo largo de los días probablemente tenga un origen multifactorial, pero entre las causas más iniciales que la acentúan encontramos la hemodilución que se provoca al intentar prevenir el vasoespasma mediante la terapia triple H. En condiciones normales, una caída del transporte de oxígeno supone un aumento en la extracción de oxígeno por parte de los tejidos sanos. Este es un mecanismo compensador para así mantener constante el aporte de oxígeno. En el caso de la HSA, al estar alterado el metabolismo celular no se observa este aumento de la extracción de oxígeno, de ahí la importancia por restaurar cuanto antes el transporte de oxígeno. Para ello, algunos autores apuestan por aumentar el flujo sanguíneo con el aporte de volumen, otros por mejorar el contenido arterial de oxígeno mediante la trasfusión de células rojas y otros defienden mantener la euvolemia y ser cautelosos con la transfusión.

Al estudiar la zona perilesional o de Penumbra, alrededor de la lesión primaria vamos a encontrar una disminución del flujo sanguíneo cerebral, una alteración del transporte de oxígeno, así como una alteración del metabolismo oxidativo de las células con bajo consumo de oxígeno y aumento del metabolismo anaerobio de la glucosa mediante hiperglucolisis. Esta alteración del metabolismo oxidativo, a su vez, va a provocar la liberación de aminoácidos u otras sustancias que actúan como tóxicas produciendo un daño neuronal, este proceso se denomina excitotoxicidad, lo cual

conlleva una alteración de la homeostasis. La zona de penumbra es una zona potencialmente recuperable, considerada tejido en riesgo.

La manifestación clínica de la HSA es la cefalea intensa, generalmente acompañada de signos meníngeos como rigidez de nuca, vómitos, papiledema, parálisis del nervio motor ocular externo, hemorragias subhialoideas, puede haber convulsiones, e incluso pérdida de conciencia transitoria o permanente en el 45% de los pacientes. Tras la rotura del aneurisma se produce vasoconstricción del vaso implicado lo que se suele traducir en un posible déficit neurológico.

Entre las principales complicaciones de la HSA destacan:

- El vasoespasmo, definido como el estrechamiento reversible de una arteria. Se asocia a una reducción en la perfusión de los territorios distales al vaso afectado. Es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los pacientes con HSA. Su prevención y tratamiento pasa en primer lugar por la reparación precoz del aneurisma roto y en segundo lugar por la terapia triple H (hipervolemia, hipertensión y hemodilución) más la administración de antagonistas del calcio. En los casos rebeldes al tratamiento médico se podría intentar la terapia endovascular, sobretodo en caso de corresponder a arterias proximales, de mayor calibre en las que se puede realizar una angioplastia transluminal percutánea. Pero si el vasoespasmo afecta a las arterias más distales se necesitan otras técnicas, como la infusión intraarterial de fármacos (Papaverina u otros vasodilatadores).
- Resangrado. El riesgo de resangrado aumenta conforme pasa el tiempo sin tratarse el aneurisma roto. El pronóstico del resangrado es muy malo, prácticamente la mitad de los pacientes que resangran mueren, algunos estudios incluso hablan de un 80% de mortalidad o discapacidad permanente. El resangrado se debe a la destrucción del coágulo formado alrededor del aneurisma roto. Cualquier incremento repentino de la presión arterial o descenso de la presión intracraneal podría favorecer el resangrado en aquellos pacientes con aneurisma roto sin reparar. Su prevención y tratamiento es la reparación precoz del aneurisma roto.

- Hidrocefalia. Consiste en la dilatación de los ventrículos como consecuencia del aumento en su contenido. Se debe a una dificultad en la reabsorción del LCR en las granulaciones aracnoideas o por interrupción del flujo de LCR debido a la presencia de sangre intraventricular.

El tratamiento de la HSA consiste en la reparación precoz del aneurisma roto, bien mediante embolización del mismo por vía endovascular o mediante craneotomía y clipaje quirúrgico. A la reparación aneurismática se suma el tratamiento de las complicaciones que pueden ir apareciendo y la prevención de otras. Entre las complicaciones más temidas se encuentra el vasoespismo, cuya prevención y tratamiento básicamente se resumen en la administración de antagonistas del calcio y mantener una terapia triple H (hipertensión, hipervolemia y hemodilución). La hipervolemia y hemodilución se consiguen mediante el aporte de volumen abundante, cuyo objetivo persigue aumentar el flujo sanguíneo cerebral y disminuir viscosidad de la sangre.

A pesar de los avances en tratamiento y diagnóstico de la HSA, el pronóstico sigue siendo malo. Este pronóstico viene determinado por una serie de factores modificable o no que están en continuo estudio. En los últimos años destaca la anemia como un posible factor de mal pronóstico, ya que ésta supone una disminución en el contenido arterial de oxígeno y por tanto en el transporte, favoreciendo un daño irreversible de tejido cerebral. Con el presente trabajo pretendemos estudiar cómo afecta la hemodilución sobre la anemia y ésta, a su vez, al pronóstico de nuestra población. En el momento en el que comenzamos con este estudio las publicaciones al respecto eran escasas. En los últimos años ha aumentado el número y calidad de los estudios.

Nuestra hipótesis de trabajo se basa en esta hemodilución que se realiza como parte de la terapia triple H y que llevamos a cabo de forma sistemática en la práctica clínica sin existir un protocolo claro al respecto. A mayor grado de hemodilución, mayor grado de anemia, la cual a su vez se relaciona con peores resultados, ya que como se plantea en trabajos recientes, cuanto más bajo sea el nivel de Hb menor es el

contenido arterial de oxígeno y mayor el compromiso del transporte de oxígeno. El resultado final es un mayor riesgo de padecer isquemia cerebral tardía, de manera que son mayores las secuelas neurológicas, representado por el GOS al alta.

El nivel óptimo de Hb en pacientes con HSA a partir del cual se aseguran unos buenos resultados finales, y por tanto un menor riesgo de isquemia cerebral tardía no está claro. A lo largo de los últimos años se han publicado diferentes trabajos orientados a determinar el nivel de Hb óptimo para los pacientes neurocríticos o con HSA. Y seguidamente si está indicado o no transfundir por debajo de ese nivel de Hb. Como ya hemos visto hay defensores y retractores de una estrategia de transfusión más liberal, pues es una terapia no exenta de riesgos. Aunque en el paciente crítico en general se acepta un umbral de Hb menor o igual a 7g/dL como indicación para transfundir, en pacientes neurocríticos se ha propuesto un dintel de 9, 10 o incluso 11.5 mg/dL de Hb, asumiendo los riesgos de la misma. Si en algo coinciden los diferentes autores es en que aquellos pacientes que tras una HSA presentan niveles mayores de Hb se asocian a un menor índice de infarto cerebral y mejores resultados funcionales.

Por tanto, aunque durante años se apuesta por hemodiluir para prevenir el vasoespasmio, desconocemos hasta que nivel esta terapia es segura. Y en esto consistirá nuestro trabajo, en encontrar ese nivel de hemodilución a partir del cual los beneficios de ésta se ven anulados por el efecto negativo del descenso de oxígeno transportado debido al descenso de la concentración de hematíes. Con el presente trabajo pretendemos observar a partir de qué nivel de Hb se produce la aparición de peores resultados neurológicos tras una hemorragia subaracnoidea espontánea, es decir, GOS al alta hospitalaria y mortalidad. Para ello se pone en relación los niveles absolutos de Hb al ingreso y a las 24 horas, así como el descenso de Hb producido durante este plazo de tiempo. Este descenso está en relación directa con la intensidad del tratamiento de hemodilución realizado tras una HSA, y es posible que también con la situación neurológica al alta del hospital (E. GOS) así como con la mortalidad. Estos resultados por tanto nos podrían orientar hacia un nivel de Hb por debajo del cual el paciente ya no se beneficiaría de la hemodilución, sino todo lo contrario, ensombrecería el pronóstico. En ese caso, el tratamiento y prevención del vasoespasmio debería abogar hacia la HTA, si fuera necesario con drogas vasoactivas. Llegados a ese punto tal vez se podría valorar

de forma individual si el paciente se beneficiaría de una transfusión de glóbulos rojos que aumentara el contenido arterial de oxígeno.

3. OBJETIVOS

3.1.General

Valorar el grado de hemodilución, expresado en relación al nivel de hemoglobina, en los pacientes con HSA espontánea, por encima del cual se compromete el pronóstico, asociándose a peores resultados neurológicos funcionales.

3.2.Específicos

- Describir el perfil del paciente con HSA espontánea en nuestro ámbito de atención hospitalaria.
- Analizar cómo influye el retraso en el tratamiento del aneurisma roto en el pronóstico de los pacientes.

4. MATERIAL Y METODO

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo (cohorte única), llevado a cabo en un solo centro, Hospital Regional Universitario Carlos Haya. Este hospital es centro de referencia de la provincia para el tratamiento de la HSA. Actualmente disponemos de otros hospitales privados en Málaga donde se lleva a cabo el tratamiento endovascular y quirúrgico de los aneurismas. Pero en el periodo de estudio de este trabajo los hospitales privados derivaban a los pacientes ingresados con HSA al centro de referencia público ya que en la provincia hay sólo dos radiólogos vasculares especializados y entrenados en la reparación de aneurismas cerebrales y ambos trabajaban entonces en el HRU Carlos Haya. Es por ello que podemos afirmar que en la población estudiada hay muy pocas o casi ninguna pérdida.

4.1. Fuente de información

La fuente de información ha sido el archivo de historias clínicas informatizado del Hospital Carlos Haya y de la Unidad de Cuidados Intensivos mediante el programa UCICx, completando la información necesaria con los programas Aqua, Servolab, X-His clínico y Diraya. Para algunos pacientes del primer año de estudio fueron requeridas historias clínicas en formato papel.

4.2. Metodología

4.2.1. Población

Todos los pacientes con HSA espontánea ingresados en la Unidad de cuidados intensivos durante el periodo de estudio. Nuestro centro es referente para la provincia por lo que se atiende toda la población acogida al sistema público de salud y los pocos derivados del sistema privado. El protocolo del centro durante el periodo de estudio implicaba que todos los pacientes admitidos por esta causa eran ingresados inicialmente en la UCI.

4.2.2. Criterios de Inclusión

Los mencionados, todos los pacientes con HSA espontanea ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos durante el periodo de estudio.

La selección de participantes se hace a través de la base de datos de UCICx, entrando todos los pacientes que han estado en nuestra unidad ingresados con diagnóstico de “ACV: Hemorragia Subaracnoidea”, entre la fecha enero 2008 y marzo 2012.

4.2.3. Criterios de Exclusión:

La hemorragia subaracnoidea traumática.

4.2.4. Variables

Las variables independientes son las que componen el formulario de recogida de datos (Ver Anexo 1), excluyendo las complicaciones y las variables de resultado son el GOS al alta del hospital y el éxitus.

4.2.4.1. Variables de Identificación

- N° de paciente: a cada paciente se le ha asignado un número, para así no registrar nombre y apellidos.
- Fechas de ingreso hospitalario y de ingreso en UCI. También se recogió la fecha de alta de UCI y de alta hospitalaria.

4.2.4.2. Variables descriptivas

- **Edad.** En años.
- **Género.** Diferenciando en mujer o varón.
- **Antecedentes.** Fueron recogidos los principales antecedentes que se registran en la literatura como factores de riesgo para la rotura de un

aneurisma, así como aquellos que suponen factor pronóstico tras la HSA. Se registraron HTA, tabaco, dislipemia, diabetes mellitus, abuso de drogas agrupadas en consumo de cannabis y/o cocaína, obesidad, HSA previa o aneurisma ya diagnosticado previamente, riñón poliquístico, coartación de aorta, o ningún factor de riesgo.

- **Localización del aneurisma** una vez diagnosticado. Se registraron: ausencia de lesión, malformación arteriovenosa (MAV), arteria comunicante anterior (AcoA), arteria cerebral media (ACM), Arteria cerebral posterior (ACP), arteria comunicante posterior (ACoP), carótida, circulación vertebro-basilar, arteria cerebral anterior (ACA) y múltiples localizaciones que corresponde a un par de casos en los que hay varios aneurismas próximos como posibles causantes de la HSA. Secundariamente se han agrupado estas variables en 2 categorías, Circulación anterior (arteria comunicante anterior, arteria cerebral anterior, arteria cerebral media y carótida interna) y Circulación posterior (arteria comunicante posterior, arteria cerebral posterior, sistema vertebrobasilar)

4.2.4.3. Variables pronóstico

Son las variables identificadas en la literatura como posibles factores de mal pronóstico.

- **Días de evolución.** Aquellos pacientes que llevaban horas de evolución se han agrupado en <1 día. Se recogen los días desde el inicio de los síntomas hasta su ingreso en UCI. Posteriormente para el análisis estadístico se creará una variable secundaria a ésta que es el tiempo de demora en el tratamiento. Representa el tiempo transcurrido en días desde que se inician los síntomas hasta que se realiza la exclusión del aneurisma. Igualmente se crea otra variable que engloba el tiempo transcurrido desde el ingreso hasta el tratamiento del aneurisma.

- **Hunt-Hess.** Variable con 5 valores (ver tabla 1.2) cada uno con el significado ya descrito en la introducción. Se trata de una escala de gravedad clínica que abarca diferentes grados, desde 0 en caso de no presentar aneurisma roto, hasta el grado V que corresponde con el coma profundo. Estos grados los vamos a agrupar para su análisis en 2 categorías:
 - a. Menos graves o leves: agrupando de 0 a III.
 - b. Más graves: IV y V.

- **Glasgow al ingreso en UCI.** El Glasgow tiene un valor numérico de 3 a 15 (ver tabla 1.3). Para su análisis estadístico esta variable también se va a diferenciar en 3 grupos:
 - a. Gravedad leve: Glasgow >12
 - b. Gravedad intermedia: Glasgow 9-12
 - c. Gravedad severa: Glasgow <9

- **Fisher.** Variable numérica desde I a IV. (Ver tabla 1.6) Agrupándose en 2 categorías:
 - a. Menos graves: grado I y grado II (valor ≤ 2).
 - b. Más graves: grado III y IV (valor ≥ 3).

- **Hemoglobina (Hb) y Hematocrito (Htto) al ingreso hospitalario.** Se ha tenido en cuenta la Hb y Htto previos al inicio de la sueroterapia (Hb1 y Htto1).

- **Hemoglobina (Hb) y Hematocrito (Htto) a las 24h.** Posteriormente se ha analizado la Hb y Htto a las 24h del ingreso en UCI, y por tanto tras 24 h de supuesta hemodilución.

- **Hb y Htto más bajos.** Se determina durante toda su estancia en UCI el valor mínimo de Hb y Htto que ha tenido el paciente. Así como en el día que se registró.

- **Transfusión.** Se ha recogido si hubo transfusión o no, y si fue así, la fecha, las unidades de hematíes, así como el valor de Hb y Htto pretransfusional y postransfusional.

- **AngioTC:** se ha apuntado si se hizo angioTC o no, la fecha del mismo y si hubo hallazgo de aneurisma. Todo paciente que debuta con clínica de HSA se le realizó un TC craneal al ingreso que confirma el diagnóstico, ya sea del HRU Carlos Haya como en cualquier otro centro en la provincia público o privado que dispusiera de sala para su realización. En caso de no disponerse se trasladaba al paciente al hospital de referencia que era HRU Carlos Haya.

Seguidamente se realiza el angioTC que además de confirmar la HSA podía indicar la localización del aneurisma causante del sangrado. El angioTC se suele realizar en las primeras 24h de ingreso hospitalario.

- **Arteriografía:** Se recogió fecha de la misma y localización del aneurisma si lo hubiera, así como la fecha de exclusión endovascular si fue distinta a la de diagnóstico.

- **Tratamiento:** esta variable se diferenció en tratamiento endovascular o tratamiento quirúrgico.

4.2.4.4. Variables de complicaciones

Todas estas variables de complicaciones no sólo son recogidas durante su estancia en UCI, sino en cualquier momento de su estancia hospitalaria.

- **Hidrocefalia:** Se anotó si hubo o no hidrocefalia, la fecha en la que se diagnosticó y si precisó drenaje ventricular externo (DVE) con su fecha de implante. La necesidad de DVE nos da idea de la gravedad de la hidrocefalia.

- **Resangrado:** si hubo o no resangrado, y en qué fecha ocurre.
- **Vasoespasmos:** se recoge si en algún momento de su evolución presentó vasoespasmos. Éste en muchos casos se sospecha por un nuevo déficit neurológico y se puede confirmar mediante arteriografía o doppler transcraneal y en algún caso mediante angioRMN. En muchos de los casos el vasoespasmos ya está presente en el momento de la arteriografía diagnóstica y/o terapéutica diagnosticándose ahí.
- **Convulsiones.** Se ha registrado si hubo o no convulsiones, y la fecha de las mismas.

4.2.4.5. Variables de resultado

- **GOS al alta hospitalaria**

Los pacientes que sufrieron la HSA en el 2008 en su mayoría, se registró el GOS al alta hospitalaria de forma retrospectiva mediante la solicitud de sus historias clínicas en formato papel. Ya durante el 2009, 2010, 2011 y 2012 hay un registro informático de informes de alta hospitalaria bien del médico especialista que solía ser del servicio de neurocirugía o neurología, o bien del enfermero de planta que hace un informe de continuidad de cuidados para el centro de salud donde se describe la situación neurológica del paciente entre otras cosas.

Esta variable como ya se describe en la introducción va de 1 a 5 (ver tabla 1.5)

- **Isquemia cerebral tardía**

La isquemia cerebral tardía, nombrada así en la literatura, es una variable a caballo entre complicación y variable de resultado. Se recogió si en algún momento del ingreso hospitalario el paciente presentó o no isquemia tardía y la fecha de la misma. Ésta se definía por la aparición de

nuevos síntomas de deterioro neurológico y confirmada mediante TC o RMN con la aparición de una imagen compatible con isquemia cerebral no presente en las imágenes de ingreso.

- **Éxito**

Esta variable consistió en registrar si hubo éxito o no, lugar, fecha y motivo de la defunción.

4.3. Periodo de estudio

Desde enero de 2008 hasta marzo de 2012.

4.4. Cálculo del tamaño de la muestra

La incidencia de vasoespasmio en nuestro centro es del 25%. Para detectar un descenso del 10% (una incidencia del 15%), para un error alfa del 5% y un error beta del 20% se requieren 98 pacientes. La mortalidad en nuestros pacientes es del 10%. Para detectar un descenso desde el 10 al 5%, para un error alfa del 5% y un error beta del 20% se requieren 167 pacientes. Contando con unas pérdidas del 20% (por deficiencias en los registros y datos insuficientes) se requieren al menos 201 pacientes. Las pérdidas en el seguimiento se tratarán como tales en el análisis de supervivencia y no se incluirán en el análisis de regresión logística. No se intentará realizar ninguna imputación de valor a los datos faltantes.

La incidencia anual de HSA espontanea en nuestro centro oscila alrededor de 60-70 pacientes/año por lo que durante este periodo de estudio se han incluido 279 pacientes.

4.5. Análisis Estadístico

Las variables cuantitativas están expresadas como media $\pm$ desviación estándar, y las comparaciones entre grupos fueron realizadas mediante T de Student (U-Mann Whitney) tras comprobar que las variables siguen una distribución normal (Test de

Kolmogorov-Smirnov) y la igualdad de las variancias (test de Levene). En los casos en los que existieron más de dos grupos por comparar, se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Las variables cualitativas están expresadas como frecuencias y porcentajes, y las comparaciones fueron realizadas usando el Test de Chi-cuadrado o en su defecto el Test de Fisher. También se ha calculado la estimación de riesgo para las variables de complicaciones.

Realizamos modelo de análisis multivariante mediante regresión logística binaria, calculando *odds ratio* (OR), acompañadas de su intervalo de confianza (IC) al 95%.

Para la realización del análisis estadístico se procedió a la utilización del Software SPSS 23.0 para Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, Estados Unidos), licenciado para el Servicio Central de Informática de la Universidad de Málaga.

4.6. Implicaciones éticas

Este estudio se realizó de acuerdo a las directrices de la Declaración de Helsinki y las indicaciones de la ICH sobre Buena Práctica Clínica.

Para el análisis, los datos identificativos de los pacientes se conservaron en una base independiente custodiada por la investigadora principal y las variables que se incluyeron en el estudio se mantuvieron en una base desagregada y anonimizada sobre la que se realizó el análisis estadístico. Esta base se almacena en formato comprimido y encriptado mediante clave de seguridad. En la base de datos no se incluyeron datos sensibles del paciente (nombre, domicilio, número de SS o nº de historia clínica).

La comisión del CIE a 20 de diciembre de 2012 acepta que este proyecto sea llevado a cabo en el HRU Carlos Haya Málaga entendiendo que no existe ningún tipo de conflicto ético. PI1a/122012. (Ver anexo 3)

5. RESULTADOS

5.1. Análisis de las variables descriptivas de la población

5.1.1. Características de la población

Durante el periodo de estudio se incluyeron 279 pacientes con HSA espontanea, todos ellos procedentes de la provincia de Málaga. Previamente fueron excluidos aquellos que presentaban HSA secundaria a un traumatismo craneoencefálico. Las características demográficas de la población en estudio se muestran en la tabla nº 5.1 y figura 5.1.

Tabla 5.1. Resumen de las características poblacionales. HTA: hipertensión arterial. HSA: hemorragia subaracnoidea.

Género	Mujer	177 (63,4%)
	Varón	102 (36,6 %)
Edad		53,10 ± 13,09
Antecedentes		
HTA		97 (34,8%)
Tabaco		52 (18,6%)
Dislipemia		27 (9,7%)
Diabetes Mellitus		23 (8,2%)
Drogas		7 (2,5%)
HSA previa		6 (2,2%)
Obesidad		6 (2,2%)
Alcohol		3 (1,1%)
Riñón poliquístico		2 (0,7%)
Coartación de Aorta diagnosticada		1 (0,4%)

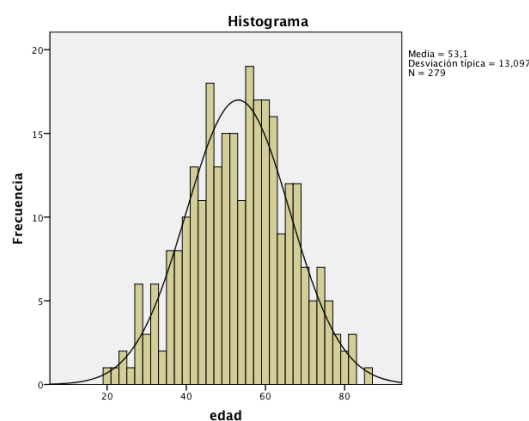


Figura 5.1. Histograma con curva de normalidad para la edad de la población.

La HSA se ha presentado con mayor frecuencia en mujeres, en un 63,4% frente al 36,6% de varones. La edad media ha sido de 53,1 años. Entre los antecedentes más frecuentes y relevantes, encontramos la HTA presente en el 34,8% de los pacientes y el tabaco en el 18,6%, seguido de la dislipemia (9,7%) y la diabetes mellitus (8,2%). En cuanto a la localización del aneurisma destaca la arteria comunicante anterior (24,37%), seguida de la arteria comunicante posterior (12,90%) y la arteria cerebral media (11,11%). Cabe destacar que en un 15,77% de los 279 pacientes con HSA espontánea no se encontró ninguna lesión culpable. Si representamos la frecuencia por sectores, podemos apreciar como en la circulación anterior (arteria comunicante anterior, arteria cerebral anterior, arteria cerebral media y carótida interna) se detectaron un 53,6% de los aneurismas culpables, mientras que en la circulación posterior (arteria comunicante posterior, arteria cerebral posterior, sistema vertebrobasilar) un 23,7% de los aneurismas.

Tabla 5.2. Localización del aneurisma cerebral. AcoA: arteria comunicante anterior, ACM: arteria cerebral media. ACP: arteria cerebral posterior, ACoP: arteria comunicante posterior, MAV: malformación arteriovenosa, ACA: arteria cerebral anterior

Localización Aneurisma	Frecuencia	Porcentaje
Ninguna lesión	44	17,3
AcoA	68	26,8
ACM	31	12,2
ACP	3	1,2
ACoP	36	14,2
Carotida	22	8,7
Vertebrobasilar	21	8,3
MAV	7	2,8
ACA	15	5,9
Más de una localización	7	2,8
Total	254	100,0

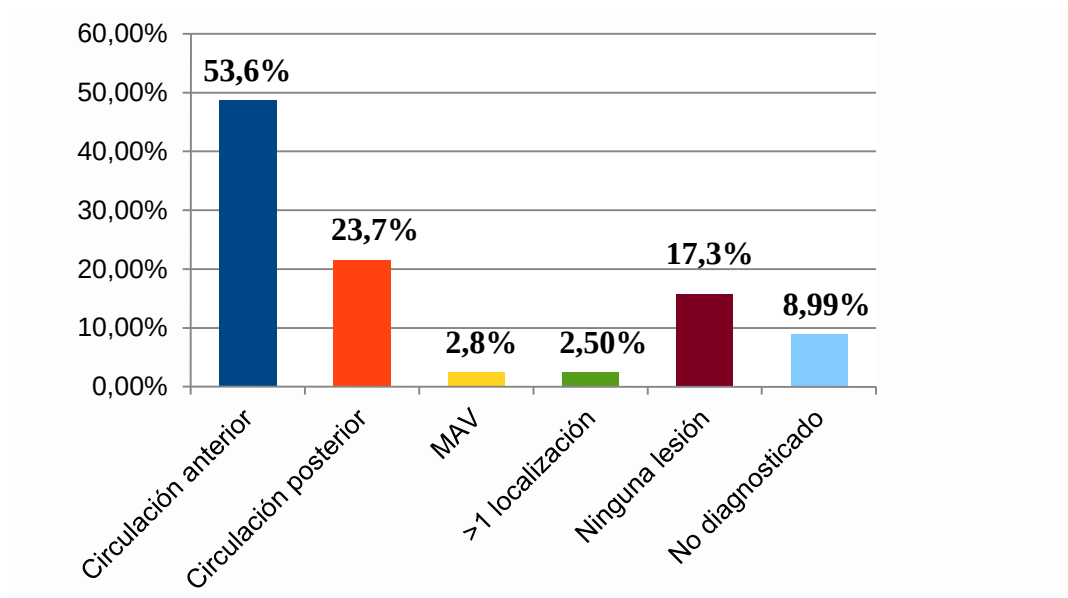


Figura 5.2. Distribución de la localización del aneurisma en circulación anterior y posterior sobretudo. MAV: malformación arteriovenosa, >1 localización: corresponde a los casos en los que se encontraron varios aneurismas como posibles causantes de la SHA. Ninguna lesión: muestra el porcentaje de pacientes a los que se les realizó la arteriografía, pero no se encontró aneurisma u otra lesión. No diagnosticado: son los pacientes en los que no se llega a realizar arteriografía o angioTC, en todos ellos por fallecer antes de su realización, por lo que no tenemos aneurisma diagnosticado.

5.1.2. Descripción de la gravedad de la HSA al ingreso en UCI

La gravedad con que debuta la HSA la va a marcar inicialmente la clínica de ingreso del paciente. Ésta se puede representar mediante diferentes escalas de gravedad. En nuestro estudio hemos utilizado la escala Hunt-Hess (H-H) y la escala de Glasgow a su ingreso hospitalario.

En cuanto a la escala Hunt-Hess encontramos que tanto el valor de la mediana como el de la moda estaban en 2.

Tabla 5.3. Hunt-Hess de ingreso hospitalario. H-H 1: Leve cefalea o rigidez de nuca, H-H 2: Intensa cefalea o rigidez de nuca. H-H 3: Somnolencia, confusión, déficit focal leve H-H 4: Estupor, déficit focal intenso (hemiparesia), trastornos vegetativos. H-H 5: Coma profundo, rigidez de descerebración.

Hunt-Hess	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
I	66	23,7	23,7
II	76	27,2	50,9
III	52	18,6	69,5
IV	53	19,0	88,5
V	32	11,5	100,0
Total	279	100,0	

Consideramos que los valores de Hunt-Hess de 0 a 3 se corresponden con un H-H leve mientras que los valores de 4 y 5 son un H-H grave. El H-H leve estuvo presente en el 69,5% de los casos mientras que el grave en un 30,5%.

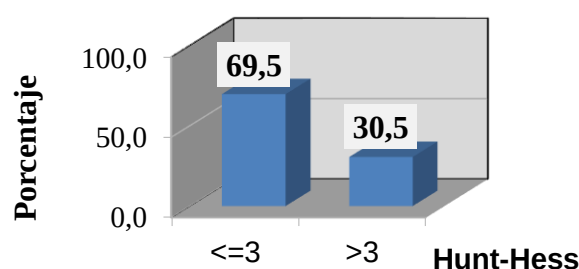


Figura 5.3. Hunt-Hess agrupado por gravedad. <=3: grado Hunt-Hess I, II y III; >3: grado Hunt-Hess IV y V.

El Glasgow al ingreso es otra escala de gravedad clínica que va a evaluar la respuesta ocular, verbal y la respuesta motora del paciente. Sus valores van de 3 siendo la peor puntuación a 15, que es la mejor puntuación. Igualmente, para su análisis estadístico los podemos agrupar en 3 categorías, aquellos pacientes con una puntuación <9 como gravedad severa, los que tengan entre 9 y 12 como gravedad intermedia y los que presenten una puntuación >12 como escasa gravedad.

El 25,4% de los pacientes presentaron un peor Glasgow, siendo inferior a 9. El valor medio del Glasgow registrado fue de $11,85 \pm 4,13$.

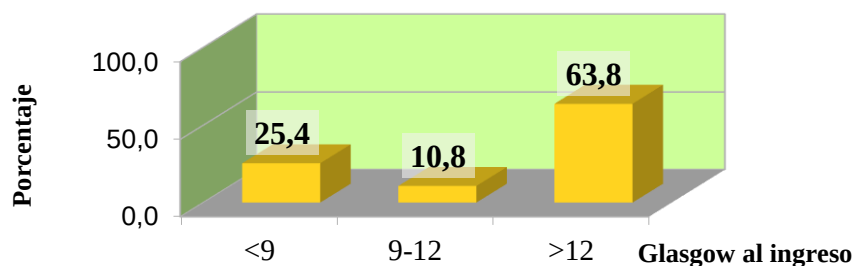


Figura 5.4. Glasgow al ingreso hospitalario agrupado en 3 categorías según su puntuación.

En cuanto al grado de HSA representado por la cantidad de sangre intracraneal y cuantificado mediante la escala Fisher podemos observar como el 73,5% de los 279 pacientes ingresados presentaron mayor volumen sanguíneo intracraneal con un Fisher III y IV, frente al 25,8% que ingresaron con mejor grado, Fisher I-II. La media fue de $3,18 \pm 0,96$.

Tabla .5.4 Distribución de la frecuencia y porcentaje de los grados de Fisher al ingreso.

Fisher			
Grados	Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
I	17	6,1	6,1
II	55	19,9	26,0
III	65	23,5	49,5
IV	140	50,6	100,0
Total	277	100,0	

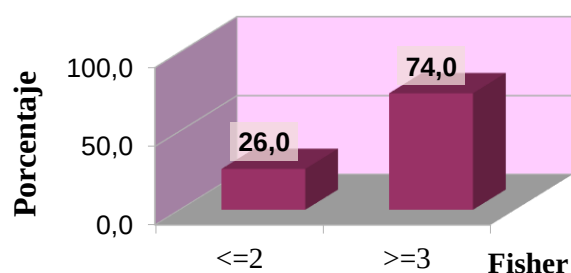


Imagen 5.5. Distribución de la escala Fisher según gravedad. <=2 corresponde con los más leves. >=3 corresponde a los más graves, con más cantidad de sangre intracraneal.

5.1.3. Descripción de las complicaciones posteriores al ingreso en UCI

La estancia media en UCI fue de 9,35 días, con una desviación típica de 9,443 días. Días, durante los cuales, los pacientes presentaron en mayor frecuencia hidrocefalia en un 38,0% de los casos (colocándose un drenaje ventricular externo a 68 pacientes, esto es un 64,2%, lo cual indica la gravedad de la misma), seguido de vasoespasmio en un 23,3% y del resangrado con un 10,4%. Otra complicación tal vez menos relevante por sus consecuencias en cuanto a pronóstico serían las convulsiones en un 14,0%.

Tabla 5.5. Distribución de la frecuencia de las complicaciones.

Complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Vasoespasmio	Si: 65	23,3%
	No: 202	72,4%
Hidrocefalia	Si: 106	38,0%
	No: 172	61,6%
Resangrado	Si: 30	10,8%
	No: 248	88,9%
Convulsiones	Si: 39	14%
	No: 239	85,7%
Isquemia Tardía	Si: 29	10,4%
	No: 249	89,2%

De los 279 pacientes encontramos que un 10,4% desarrollaron a lo largo de su estancia en UCI isquemia cerebral tardía. Y de los pacientes que la desarrollaron, el 46,2% tenían diagnóstico previo de vasoespasmo.

En cuanto a los pacientes que fueron transfundidos por anemia considerada importante, en mi serie se limita a 36 pacientes (12.9%), siendo el nivel de Hb pretransfusional medio de 8,44 g/dL $\pm$ 1,87, con una mediana en 7,85, un mínimo en 6 g/dL y un valor máximo de 14 g/dL.

5.2. Análisis de las variables pronóstico

5.2.1. Género y edad

El hecho de ser mujer o varón no se asoció de manera estadísticamente significativa, al 95% de confianza, con el éxito (Tabla nº: 5.6), así como tampoco con la puntuación de GOS más baja (menor o igual a 3) o más alta (GOS 4 y 5) (Tabla nº:5.7).

Tabla 5.6. Distribución de éxitos en relación con el género.

			Éxitus		Total
			No	Si	
Género	varón	Recuento	85	17	102
		%	83,3	16,7	100,0
	mujer	Recuento	146	31	177
		%	82,5	17,5	100,0
Total		Recuento	231	48	279
		%	82,8	17,2	100,0

Valor de chi cuadrado 0,033; p=0,857

Tabla 5.7. Distribución GOS en relación con el género.

			GOS		Total
			>=4	<=3	
Género	varón	Recuento	69	29	98
		%	70,4	29,6	100,0
	mujer	Recuento	119	52	171
		%	69,6	30,4	100,0
Total		Recuento	188	81	269
		%	69,9	30,1	100,0

Valor de chi cuadrado 0,02; p=0,888

En cuanto a las complicaciones y el género. No encontramos asociación significativa al 95% de confianza entre el género del paciente y el hecho de presentar o no resangrado (Tabla nº:5.8), así como tampoco de isquemia cerebral tardía (tabla nº 5.9).

Tabla 5.8. Distribución del resangrado en relación con el género.

			Resangrado		Total
			No	Si	
Género	varón	Recuento	91	10	101
		%	90,1	9,9	100,0
	mujer	Recuento	157	20	177
		%	88,7	11,3	100,0
Total		Recuento	248	30	278
		%	89,2	10,8	100,0

Valor de chi cuadrado 0,131; p=0,718

Tabla 5.9. Distribución de isquemia en relación con el género.

			Isquemia tardía		Total
			No	Si	
Género	varón	Recuento	95	7	102
		%	93,1	6,9	100,0
	mujer	Recuento	154	22	176
		%	87,5	12,5	100,0
Total		Recuento	249	29	278
		%	89.6	10.4	100.0

Valor de chi cuadrado 2,196; p=0,138

Tampoco se dio una asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre género de los pacientes y el presentar o no hidrocefalia (Tabla nº:5.10).

Tabla 5.10. Distribución de hidrocefalia en relación con el género

			Hidrocefalia		Total
			No	Si	
Género	varon	Recuento	61	40	101
		%	60,4	39,6	100,0
	mujer	Recuento	111	66	177
		%	62,7	37,3	100,0
Total		Recuento	172	106	278
		%	61,9	38,1	100,0

Valor de chi cuadrado 0,146; p=0,702

Pero sí encontramos asociación estadísticamente significativa al 95% de confianza, entre el género femenino y presentar o no vasoespasmo (Tabla nº:5.11). La asociación entre estas variables fue baja (Phi=0,138, p-valor=0,024; V-Cramer=0,138; p-valor=0,024). Entre los pacientes que sí presentaron vasoespasmo, el 75,4% eran mujeres y 24,6%, varones.

Tabla 5.11: Distribución del vasoespasmo en relación con el género

		Género		Total
		Varón	Mujer	
Vasoespasmo	No	81 40,1%	121 59,9%	202 100%
	Sí	16 24,6%	49 75,4%	65 100%

Valor de chi cuadrado 5,097; p=0,024

En cuanto a la edad, no hemos encontrado en nuestra población de estudio asociación estadísticamente significativa al 95% de confianza, entre ésta y las variables de resultado el GOS y el éxito, así como tampoco con las variables de complicaciones la isquemia cerebral tardía, el vasoespasmo o el resangrado. Aunque

sí hemos constatado una edad más avanzada en aquellos pacientes que presentaron hidrocefalia (ver tabla 5.12).

Tabla 5.12: Relación entre la edad y pronóstico y complicaciones.

		Edad				
		Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	valor de p
Éxitus	No	53,30	13,17	82	20	0,806
	Si	52,17	12,82	86	28	
GOS	≥ 4	52,35	13,43	82	20	0,630
	≥ 3	54,69	12,60	86	28	
Isquemia tardía	No	53,37	13,13	86	20	0,923
	Si	49,97	12,00	71	22	
Resangrado	No	53,18	13,37	86	20	0,515
	Si	52,70	11,02	73	32	
Vasoespasmó	No	53,29	13,23	86	20	0,812
	Si	53,45	12,48	82	29	
Hidrocefalia	No	51,72	13,35	86	20	0,023
	Si	55,41	12,45	81	22	

5.2.2. Principal antecedente: HTA

La asociación entre la HTA y las variables de resultado o de complicaciones, no ha sido demostrada.

En nuestra población no se dio una asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre la HTA y los resultados de éxitus (Tabla 5.14) ni entre el hecho de tener HTA o no con el GOS (Tabla 5.15).

Tabla 5.14: Distribución del éxito en relación con la patología hipertensiva

			Éxitus		Total
			No	Si	
HTA	No	Recuento	149	33	182
		%	81,9	18,1	100,0
	Si	Recuento	82	15	97
		%	84,5	15,5	100,0
Total		Recuento	231	48	279
		%	82,8	17,2	100,0

Valor de chi cuadrado 0,316; p=0,574

Tabla 5.15: Distribución del GOS en relación con la patología hipertensiva

			GOS		Total
			≥4	≤3	
HTA	No	Recuento	126	49	175
		%	72,0	28,0	100,0
	Si	Recuento	62	32	94
		%	66,0	34,0	100,0
Total		Recuento	188	81	269
		%	69,9	30,1	100,0

Valor de chi cuadrado 1,061; p=0,303

En cuanto a las variables de complicaciones, no hubo asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre tener HTA con el hecho de presentar o no isquemia (Tabla nº:5.16), tampoco con tener o no vasoespasmo (Tabla nº:5.17), así como tampoco con presentar resangrado (Tabla nº:5.18).

Tabla 5.16: Distribución de la isquemia tardía en relación con la patología hipertensiva

			Isquemia tardía		Total
			No	Si	
HTA	No	Recuento	166	16	182
		%	91,2	8,8	100,0
	Si	Recuento	83	13	96
		%	86,5	13,5	100,0
Total		Recuento	249	29	278
		%	89,6	10,4	100,0

Valor de chi cuadrado 0,316; p=0,574

Tabla 5.17: Distribución del vasoespasmo en relación con la patología hipertensiva

			Vasoespasmo		Total
			No	Si	
HTA	No	Recuento	135	39	174
		%	77,6	22,4	100,0
	Si	Recuento	67	26	93
		%	72,0	28,0	100,0
Total		Recuento	202	65	267
		%	75,7	24,3	100,0

Valor de chi cuadrado 1,011; p=0,315

Tabla 5.18: Distribución del resangrado en relación con la patología hipertensiva

			Resangrado		Total
			No	Si	
HTA	No	Recuento	165	16	181
		%	91,2	8,8	100,0
	Si	Recuento	83	14	97
		%	85,6	14,4	100,0
Total		Recuento	248	30	278
		%	89,2	10,8	100,0

Valor de chi cuadrado 2,052; p=0,152

5.2.3. Gravedad al ingreso

Trataremos de analizar si los pacientes que llegaron en peor situación clínica, que son los que tienen un H-H IV y V (déficit focal severo y coma) y un Glasgow ≤ 9 van a tener más complicaciones o peores resultados, con un GOS bajo y/o mayor éxitus. Igualmente estudiaremos si una mayor cantidad de sangre intracraneal (Fisher III y IV) se relaciona con las complicaciones y/o con peores resultados.

5.2.3.1. Hunt-Hess

Encontramos que los pacientes que ingresan en peor situación neurológica según la escala de Hunt-Hess (H-H), correspondiendo a valores 4 y 5, tuvieron

un $GOS \leq 3$ en un 65% de los casos frente al 35% que tuvieron un $GOS \geq 4$ (Tabla nº: 5.19).

Tabla 5.19: Tabla de contingencia entre Hunt-Hess y GOS

Hunt-Hess		GOS		Total
		≤ 3	≥ 4	
	≤ 3	29 15,3%	160 84,7%	189 100%
	> 3	52 65%	28 35%	80 100%

Valor de chi cuadrado 65,8; $p=0,000$

La asociación entre ambas variables, H-H y GOS fue estadísticamente significativa, al 95% de intervalo de confianza, con una $P = 0,000$ aunque dicha asociación fue moderada ($\Phi=0,495$; $p\text{-valor}=0,000$; $V\text{-Cramer}=0,495$; $p\text{-valor}=0,000$).

Igualmente hubo asociación estadísticamente significativa, con $p = 0,0001$ entre el grado de H-H y el éxito. Encontramos que entre los pacientes fallecidos un 38,8% presentaron un H-H IV y V, frente al 7,7% que tuvieron un menor grado (Ver tablas nº 5.20).

Tabla 5.20. Tabla de contingencia entre Hunt-Hess y éxito

Hunt-Hess		Éxito		Total
		No	Sí	
	≤ 3	179 92,3%	15 7,7%	194 100%
	> 3	52 61,2%	33 38,8%	85 100%

Valor de chi cuadrado 40,1; $p=0,0001$

En un segundo análisis del H-H, tratamos de descubrir si en nuestra población una peor clínica neurológica al ingreso hospitalario podía suponer sufrir mayores complicaciones. Encontramos que no hubo asociación estadísticamente significativa con el vasoespasmio (tabla nº 5.21), pero sí con la isquemia tardía, con el resangrado y con la hidrocefalia.

Tabla 5.21: Distribución del vasoespasma en relación con el Hunt Hess

			Vasoespasma		Total
			No	Si	
Hunt Hess	≤3	Recuento	145	48	193
		%	75,1	24,9	100,0
	>3	Recuento	57	17	74
		%	77,0	23,0	100,0
Total		Recuento	202	65	267
		%	75,7	24,3	100,0

Valor de chi cuadrado 0,105; p=0,746

Entre los pacientes con isquemia cerebral tardía el 21,2% presentaban un HH >3 frente al 5,7% que tuvieron un Hunt-Hess más leve. Con una asociación estadísticamente significativa para un intervalo de confianza al 95% aunque la asociación entre ambas fue baja (Phi=0,495; p-valor=0,000; V-Cramer=0,495; p-valor=0,0001) (Tabla nº 5.22).

Tabla 5.22. Tabla de contingencia entre Hunt-Hess e isquemia

Hunt-Hess		Isquemia		Total
		No	Sí	
≤3		182	11	193
		94,3%	5,7%	100%
>3		67	18	85
		78,8%	21,2%	100%

Valor de chi cuadrado 15,129; p=0,0001

En cuanto a los pacientes que presentan resangrado, el 16,7% presentaron peor Hunt-Hess al ingreso, frente al 8,2% que tuvieron menor grado de Hunt-Hess. La asociación entre ambas variables fue estadísticamente significativa, al 95% de confianza, aunque la asociación entre ellas fue baja (Phi=0,125; p-valor=0,038; V-Cramer=0,125; p-valor=0,038) (Tabla 5.23).

Tabla 5.23. Tabla de contingencia entre Hunt-Hess y resangrado

Hunt-Hess		Resangrado		Total
		No	Sí	
	≤3	178 91,8%	16 8,2%	194 100%
	>3	70 83,3%	14 16,7%	84 100%

Valor de chi cuadrado 4,316; p=0,038

El hecho de tener o no hidrocefalia y el grado de Hunt-Hess se asociaron de manera estadísticamente significativa, al 95% de confianza. La asociación entre estas variables fue baja (Phi=0,209; p-valor=0; V-Cramer=0,209; p-valor=0,0001). Entre los pacientes que presentaron hidrocefalia el 53,6% tenían un grado superior a 3 de H-H, frente al 31,4% que tuvieron menor grado (Tabla 5.24).

Tabla 5.24. Tabla de contingencia entre Hunt-Hess e hidrocefalia

Hunt-Hess		Hidrocefalia		Total
		No	Sí	
	≤3	133 68,6%	61 31,4%	194 100%
	>3	39 46,4%	45 53,6%	84 100%

Valor de chi cuadrado 12,167; p=0,0001

5.2.3.2. Glasgow

Para analizar que pacientes llegan en peor Glasgow y como se relaciona con las variables de resultado, vamos a usar el Glasgow al ingreso agrupado en categorías, una puntuación menor de 9, que corresponde con un Glasgow severo de gravedad, entre 9-12 moderado y mayor de 12 para un Glasgow leve.

En cuanto a su relación con el GOS hemos observado que existe asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre ambas variables. Aunque la asociación fue moderada (Phi=0,483, p-valor=0,0001; V-

Cramer=0,483; p-valor=0,0001). Entre los pacientes que presentaron un GOS menor o igual a 3 el 71,6% ingresaron con una Glasgow menor de 9, mientras que entre los pacientes con un GOS mayor o igual a 4 el 87,4% habían presentado un Glasgow mayor de 12 a su ingreso hospitalario (Tabla nº 5.25).

Tabla 5.25. Tabla de contingencia entre Glasgow y GOS

		GOS		Total
		≤3	≥4	
Glasgow	<9	48 71,6%	19 28,4%	67 100%
	9-12	11 40,7%	16 59,3%	27 100%
	>12	22 12,6%	153 87,4%	175 100%

Valor de chi cuadrado 81,945; p=0,0001

Al analizar el éxito también vemos que hubo asociación estadísticamente significativa, pues entre los pacientes fallecidos el 45,1% presentaron un Glasgow menor de 9, mientras que el 17,3% tenían un Glasgow superior a 12 (Tabla nº 5.26).

Tabla 5.26. Tabla de contingencia entre Glasgow y éxito

		Éxito		Total
		No	Sí	
Glasgow	<9	39 54,9%	32 45,1%	71 100%
	9-12	27 90%	3 10%	30 100%
	>12	165 92,7%	13 17,3%	178 100%

Valor de chi cuadrado 52,048; p=0,0001

Analizando la relación del Glasgow con las complicaciones de vasoespasmó e isquemia cerebral tardía encontramos que, al igual que con el grado de Hunt-Hess, no hay asociación significativa con la primera (Chi-Cuadrado=0,121; gl=2; p-valor=0,941) pero sí con la isquemia tardía. En este

caso no hemos encontrado asociación significativa con el resangrado (Chi-Cuadrado=2,997; gl=2; p-valor=0,223) (Ver tabla 5.27).

Tabla 5.27. Tabla de contingencia entre Glasgow y resangrado

			Resangrado		Total
			No	Si	
Glasgow	<9	Recuento	60	10	70
		%	85,7	14,3	100,0
	9-12	Recuento	25	5	30
		%	83,3	16,7	100,0
	>12	Recuento	163	15	178
		%	91,6	8,4	100,0
Total		Recuento	248	30	278
		%	89,2	10,8	100,0

Valor de chi cuadrado 2,997; p=0,223

En los pacientes analizados se dio una asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre los posibles valores de Glasgow y el presentar o no isquemia (Tabla 5.28). La asociación entre estas variables fue baja (Coeficiente Contingencia=0,205; p-valor=0,002). Encontramos que entre los pacientes con isquemia el 19,7% presentaron un Glasgow de ingreso menor de 9, un porcentaje algo superior al resto de categoría de Glasgow.

Tabla 5.28. Tabla de contingencia entre Glasgow e isquemia

		Isquemia		Total
		No	Sí	
Glasgow	<9	57	14	71
		80,3%	19,7%	100%
	9-12	25	5	30
		83,3%	16,7%	100%
	>12	167	10	177
		94,4%	5,6%	100%

Valor de chi cuadrado 12,133; p=0,002

Y como última complicación asociada al Glasgow de ingreso estaba la hidrocefalia. En los pacientes analizados se dio una asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre los posibles estados de Glasgow y el presentar o no hidrocefalia (Tabla nº:5.29). La asociación entre estas variables

fue baja (Coeficiente Contingencia=0,315; p-valor=0,000). Entre los individuos que presentaron hidrocefalia un 76,7% tuvieron un Glasgow de ingreso de gravedad intermedia, entre 9 y 12, y un 48,6% un Glasgow menor de 9. Igualmente se puede observar como entre los pacientes que no tiene hidrocefalia, el mayor porcentaje está en la cohorte de Glasgow superior a 12 puntos.

Tabla 5.29 Tabla de contingencia entre Glasgow e hidrocefalia

Glasgow		Hidrocefalia		Total
		No	Sí	
	<9	36 51,4%	34 48,6%	70 100%
	9-12	7 23,3%	23 76,7%	30 100%
	>12	129 72,5%	49 27,5%	178 100%

Valor de chi cuadrado 30,601; p=0,0001

5.2.3.3.Fisher

Al analizar si presentar un mayor sangrado intracraneal puede influir en el GOS al alta o en la mortalidad, encontramos que sí hay asociación significativa entre dichas variables.

Entre los pacientes con un GOS más bajo, que es menor o igual a 3, el 38,4% presentaron un Fisher de III o más, frente al 7,2% que tuvieron Fisher de grado leve, esto es II o I (Tabla nº 5.30). La asociación entre estas variables fue estadísticamente significativa, al 95% de confianza, aunque débil, (Phi= 0,297; V-Cramer= 0,297; p-valor=0,0001).

Tabla 5.30. Tabla de contingencia entre Fisher y GOS

Fisher		GOS		Total
		≤3	≥4	
	≤2	5 7,2%	64 92,8%	69 100%
	≥3	76 38,4%	122 61,6%	198 100%

Valor de chi cuadrado 23,474; p=0,0001

Igualmente encontramos asociación estadísticamente significativa entre el Fisher y el éxito, al 95% de confianza, (Chi-Cuadrado=9,413; gl=1; p-valor=0,002) (Tabla nº:5.31). Aunque la asociación entre estas variables fue baja (Phi=0,184, p-valor=0,002; V-Cramer=0,184; p-valor=0,002). Entre los pacientes que fallecieron el 21,5% presentaban mayor grado de Fisher frente al 5,6% que tenían un Fisher menor o igual a II.

Tabla 5.31. Tabla de contingencia entre Fisher y éxito

Fisher		Éxito		Total
		No	Sí	
	≤2	68 94,4%	4 5,6%	72 100%
	≥3	161 78,5%	44 21,5%	205 100%

Valor de chi cuadrado 9,413; p=0,002

Proseguimos analizando la relación entre la cantidad de sangre intracraneal y las complicaciones más relacionadas según algunos trabajos publicados. De nuevo no existe asociación con el vasoespasmo y tampoco con el resangrado, pero sí con la isquemia, aunque la asociación con ésta aparece en el límite (Phi=0,123, p-valor=0,041; V-Cramer=0,123; p-valor=0,041) (Tablas nº 5.32, 5.33 y 5.34). Entre los pacientes que sí presentaron isquemia el 12,7% tenían un Fisher mayor o igual a III, mientras que el 4,2% tuvieron mejor Fisher, menor o igual a II.

Tabla 5.32. Distribución del vasoespasmo en relación con el grado Fisher

			Vasoespasmo		Total
			No	Si	
Fisher	≤2	Recuento	58	14	72
		%	80,6	19,4	100,0
	≥3	Recuento	143	50	193
		%	74,1	25,9	100,0
Total		Recuento	201	64	265
		%	75,8	24,2	100,0

Valor de chi cuadrado 1,195; p=0,274

Tabla 5.33. Distribución del resangrado en relación con el grado Fisher

			Resangrado		Total
			No	Si	
Fisher	≤2	Recuento	66	6	72
		%	91,7	8,3	100,0
	≥3	Recuento	180	24	204
		%	88,2	11,8	100,0
Total		Recuento	246	30	276
		%	89,1	10,9	100,0

Valor de chi cuadrado 0,647; p=0,421

Tabla 5.34. Tabla de contingencia entre Fisher e isquemia

		Isquemia		Total
		No	Sí	
Fisher	≤2	69	3	72
		95,8%	4,2%	100%
	≥3	178	26	204
		87,3%	12,7%	100%

Valor de chi cuadrado 4,165; p=0,041

También hubo asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre el grado de Fisher y el presentar o no hidrocefalia (Tabla 5.35). La asociación entre estas variables fue baja (Phi=0,316, p-valor=0; V-Cramer=0,316; p-valor=0.0001). Entre los pacientes que presentaron hidrocefalia, un 47,5% tuvieron un Fisher igual o mayor a III, frente al 12,5% que tuvieron mejor grado.

Tabla 5.35. Tabla de contingencia entre Fisher e hidrocefalia

		Hidrocefalia		Total
		No	Sí	
Fisher	≤2	63	9	72
		87,5%	12,5%	100%
	≥3	107	97	204
		52,5%	47,5%	100%

Valor de chi cuadrado 27,636; p=0,0001

5.2.4. Localización del aneurisma

En nuestra población la localización del aneurisma ya fuera circulación anterior o circulación posterior no se asoció de forma estadísticamente significativa, al 95% de confianza, con peores resultados neurológicos, es decir, con un GOS bajo (Tabla nº:5.36).

Tabla 5.36. Distribución de la localización del aneurisma en relación con el grado de GOS

			GOS		Total
			≥4	≤3	
Localización aneurisma	Anterior	Recuento	97	33	130
		%	74,6	25,4	100,0
	Posterior	Recuento	43	15	58
		%	74,1	25,9	100,0
Total		Recuento	140	48	188
		%	74,5	25,5	100,0

Valor de chi cuadrado 0,005; p=0,945

Tampoco hemos encontrado asociación, estadísticamente significativa al 95% de confianza en los pacientes analizados, entre la localización del aneurisma y el éxito (Tabla 5.37).

Tabla 5.37. Distribución de la localización del aneurisma en relación con el éxito

			Éxitus		Total
			No	Si	
Localización aneurisma	Anterior	Recuento	124	12	136
		%	91,2	8,8	100,0
	Posterior	Recuento	51	8	59
		%	86,4	13,6	100,0
Total		Recuento	175	20	195
		%	89,7	10,3	100,0

Valor de chi cuadrado 1,003; p=0,317

En lo referente a las complicaciones que más se asocian en la literatura a la localización del aneurisma tan sólo hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa al 95% de confianza entre la localización del

aneurisma y presentar o no vasoespasmo, aunque la asociación fue baja ($\Phi=-0,175$, $p\text{-valor}=0,015$; $V\text{-Cramer}=0,175$; $p\text{-valor}=0,015$). Entre los pacientes que sí presentaron vasoespasmo, el 83% presentaron una localización anterior del aneurisma y el 17%, una localización posterior (Tabla 5.38).

Tabla 5.38 Tabla de contingencia entre localización aneurisma y vasoespasmo

			Vasoespasmo		Total
			No	Si	
Localización aneurisma	Anterior	Recuento	91	44	140
		%	65	83	100,0
	Posterior	Recuento	49	9	53
		%	35	17	100,0
Total		Recuento	140	53	193
		%	100	100	100,0

Valor de chi cuadrado 5,938; $p=0,015$

En cambio, a pesar de asociarse el vasoespasmo a la isquemia cerebral, nosotros no encontramos asociación estadísticamente significativa al 95% de confianza entre la isquemia y la localización del aneurisma, ($\text{Chi-Cuadrado}=2,16$; $gl=1$; $p\text{-valor}=0,142$) (Tabla nº:5.39).

Tabla 5.39 Distribución de la localización del aneurisma en relación con la aparición de isquemia

			Isquemia tardía		Total
			No	si	
Localización aneurisma	Anterior	Recuento	123	13	136
		%	90,4	9,6	100,0
	Posterior	Recuento	49	10	59
		%	83,1	16,9	100,0
Total		Recuento	172	23	195
		%	88,2	11,8	100,0

Valor de chi cuadrado 2,160; $p=0,142$

Así como tampoco hubo asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, con el resangrado. ($\text{Chi-Cuadrado}=0,106$; $gl=1$; $p\text{-valor}=0,745$) (Tabla nº: 5.40).

Tabla 5.40 Distribución de la localización del aneurisma en relación con la aparición de resangrado

			Resangrado		Total
			No	Si	
Localización aneurisma	Anterior	Recuento	122	14	136
		%	89,7	10,3	100,0
	Posterior	Recuento	52	7	59
		%	88,1	11,9	100,0
Total		Recuento	174	21	195
		%	89,2	10,8	100,0

Valor de chi cuadrado 0,106; p=0,745

5.2.5. Tipo de exclusión

El tratamiento del aneurisma roto se realizó mediante radiología vascular en 184 pacientes, esto es un 65,9% de los casos. Mientras que el tratamiento quirúrgico mediante craneotomía y clipaje del aneurisma se realizó en 26 de los 279 pacientes, esto es un 9,3%. Llamativamente en un 23,7% de los pacientes ingresados con HSA no se llevó a cabo tratamiento alguno. Esto suma el porcentaje de pacientes en los que no se encontró lesión culpable y aquellos que fallecen incluso antes de poder ser tratados, que en nuestra serie fueron 2 pacientes.

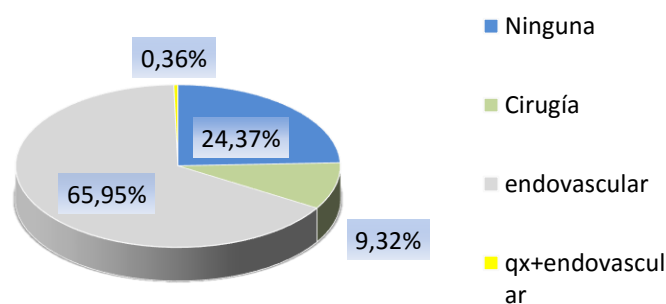


Figura 5.6 Distribución según tipo de exclusión del aneurisma. .qx+endovascular: tratamiento mediante cirugía y posteriormente endovascular.

Si analizamos que tipo de exclusión se llevó a cabo en cada año de estudio, encontramos que la embolización del aneurisma mediante Coils con técnica endovascular fue la prevalente.

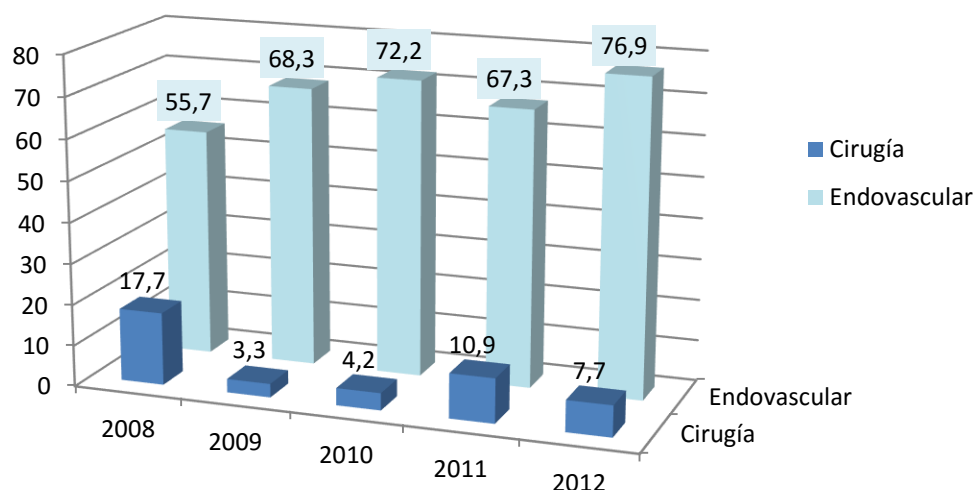


Figura 5.7. Distribución anual de la técnica de exclusión del aneurisma.

Seguidamente vamos a analizar cómo se comporta la modalidad de tratamiento del aneurisma con las variables de complicaciones y de resultados. Esto quiere decir que analizaremos si una técnica u otra se asocia a más complicaciones y/o a peores resultados, GOS y mayor mortalidad.

5.2.5.1. Tratamiento quirúrgico

Encontramos que la modalidad de tratamiento quirúrgico se asociaba a un GOS más bajo al alta hospitalaria, aunque la asociación era baja, ($\Phi=0,181$; V-Cramer=0,181; p-valor=0,003). Entre los individuos que sí fueron excluidos por cirugía, presentaron un GOS menor o igual a 3 el 56%, y el 44% un GOS mayor o igual a 4 (Tabla nº 5.41).

Tabla 5.41. Tabla de contingencia entre exclusión por cirugía y GOS

Cirugía		GOS		Total
		≤ 3	≥ 4	
	No	67 27,5%	177 72,5%	244 100%
	Si	14 56%	11 44%	25 100%

Valor de chi cuadrado 8,778; $p=0,003$

La asociación entre ser intervenido o no mediante cirugía y el éxito, en cambio, no fue estadísticamente significativa (Tabla 5.42).

Tabla 5.42. Distribución entre la presencia de intervención quirúrgica y el grado de GOS

			Éxitus		Total
			No	Si	
Cirugía	No	Recuento	209	44	253
		%	82,6	17,4	100,0
	Sí	Recuento	22	4	26
		%	84,6	15,4	100,0
Total		Recuento	231	48	279
		%	82,8	17,2	100,0

Valor de chi cuadrado 0,067; $p=0,796$

Si analizamos como influye el clipado quirúrgico del aneurisma sobre las variables de complicaciones podemos observar que existe una débil asociación con la isquemia tardía y con el resangrado, no siendo así con el resto de complicaciones.

Entre los pacientes que han presentado isquemia cerebral tardía, un 38,5% fueron intervenidos mediante cirugía y el 7.5% no fueron quirúrgicos, (Tabla n°: 5.43). Esta relación entre cirugía y aparición de isquemia fue significativa, aunque esta asociación entre las variables fue baja ($\Phi=0,295$; V-Cramer=0,295; p -valor=0,0001).

Tabla 5.43. Distribución entre la presencia de intervención quirúrgica y la aparición de isquemia

		Isquemia		Total
		No	Sí	
Cirugía	No	233 92,5%	19 7,5%	252 100%
	Si	16 61,5%	10 38,5%	26 100%

Valor de chi cuadrado 24,119; p=0,0001

En cuanto al resangrado en los pacientes analizados, encontramos que se dio una asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre éste y el tratamiento mediante cirugía. La asociación entre estas variables, no obstante, fue baja ($\Phi=0,127$; V-Cramer=0,127; p-valor=0,034). Encontramos que entre los pacientes que resangraron el 23,1% fueron intervenidos mediante cirugía, frente al 9,5% que no lo fueron, (Tabla nº 5.44).

Tabla 5.44. Distribución entre la presencia de intervención quirúrgica y la aparición de resangrado

		Resangrado		Total
		No	Sí	
Cirugía	No	228 90,5%	24 9,5%	252 100%
	Si	20 76,9%	6 23,1%	26 100%

Valor de chi cuadrado 4,497; p=0,034

Con respecto al vasoespasmo y la hidrocefalia no hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre dichas variables y ser o no tratado mediante cirugía. (Ver tablas nº 5.45 y 5.46).

Tabla 5.45. Distribución entre la presencia de intervención quirúrgica y la aparición de vasoespasmo.

			Vasoespasmo		Total
			No	Si	
Cirugía	No	Recuento	183	60	243
		%	75,3	24,7	100,0
	Sí	Recuento	19	5	24
		%	79,2	20,8	100,0
Total		Recuento	202	65	267
		% dentro de Cirugía	75,7%	24,3%	100,0%

Valor de chi cuadrado 0,177; p=0,674

Tabla 5.46. Distribución entre la presencia de intervención quirúrgica y la aparición de hidrocefalia

			Hidrocefalia		Total
			No	Si	
Cirugía	No	Recuento	155	97	252
		%	61,5	38,5	100,0
	Sí	Recuento	17	9	26
		%	65,4	34,6	100,0
Total		Recuento	172	106	278
		%	61,9	38,1	100,0

Valor de chi cuadrado 0,150; p=0,698

5.2.5.2.Tratamiento endovascular

En cuanto al tratamiento endovascular encontramos que esta técnica se relaciona significativamente con tener un mejor GOS al alta hospitalaria, pero con una asociación baja ($\Phi=-0,244$; V-Cramer=0,244; p-valor=0,000). Entre los individuos con un GOS mayor o igual a 4, el 78% fueron tratados mediante técnica endovascular, frente al 54,3% en los que no se usó esta técnica (Tabla 4.47).

Tabla 5.47. Distribución entre tratamiento endovascular y el grado de GOS

Endovascular		GOS		Total
		≤ 3	≥ 4	
	No	42 45,7%	50 54,3%	92 100%
	Si	39 22%	138 78%	177 100%

Valor de chi cuadrado 16,046; $p=0,0001$

Igualmente, el tratamiento endovascular se relacionó de forma estadísticamente significativa a un menor éxito, la asociación fue baja ($\Phi=0,254$; V-Cramer=0,254; p -valor=0,000). Entre los individuos fallecidos, el 30,5% no fueron tratados mediante embolización endovascular frente al 10,3% que sí lo fueron. (Tabla nº: 5.48).

Tabla 5.48. Distribución entre tratamiento endovascular y el éxito

Endovascular		Éxito		Total
		No	Sí	
	No	66 69,5%	29 30,5%	95 100%
	Si	165 89,7%	19 10,3%	184 100%

Valor de chi cuadrado 17,948; $p=0,0001$

En cuanto a las variables de complicaciones hemos observado que la embolización mediante tratamiento endovascular únicamente se relacionó con mayor vasoespaso, mientras que en el resto de complicaciones no hubo asociación significativa.

Entre los individuos que presentaron vasoespaso el 27,9% fueron tratados mediante técnica endovascular, mientras que el 16,7% no se trataron así, (Tabla nº: 5.49). En los pacientes analizados se dio una asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, con una $p=0,048$. La asociación entre estas variables, no obstante, fue baja ($\Phi=0,121$; p -valor=0,048; V-Cramer=0,121; p -valor=0,048).

Tabla 5.49. Distribución entre tratamiento endovascular y la aparición de vasoespasmo

		Vasoespasmo		Total
		No	Sí	
Endovascular	No	70	14	84
		83,3%	16,7%	100%
	Si	132	51	183
		72,1%	27,9%	100%

Valor de chi cuadrado 3,923; p=0,048

En lo referente a la isquemia cerebral tardía, el resangrado o la hidrocefalia, no se encontró asociación estadísticamente significativa entre cada una de ellas y el hecho de ser tratado mediante radiología intervencionista. (Tablas 5.50, 5.51 y 5.52).

Tabla 5.50. Distribución entre tratamiento endovascular y la aparición de isquemia

			Isquemia tardía		Total
			No	Si	
Endovascular	No	Recuento	81	13	94
		%	86,2	13,8	100,0
	Sí	Recuento	168	16	184
		%	91,3	8,7	100,0
Total		Recuento	249	29	278
		%	89,6	10,4	100,0

Valor de chi cuadrado 1,755; p=0,185

Tabla 5.51. Distribución entre tratamiento endovascular y la aparición de resangrado

			Resangrado		Total
			No	Si	
Endovascular	No	Recuento	82	12	94
		%	87,2	12,8	100,0
	Sí	Recuento	166	18	184
		%	90,2	9,8	100,0
Total		Recuento	248	30	278
		%	89,2	10,8	100,0

Valor de chi cuadrado 0,575; p=0,448

Tabla 5.52. Distribución entre tratamiento endovascular y la aparición de hidrocefalia

			Hidrocefalia		Total
			No	Si	
Endovascular	No	Recuento	59	35	94
		%	62,8	37,2	100,0
	Sí	Recuento	113	71	184
		%	61,4	38,6	100,0
Total		Recuento	172	106	278
		%	61,9	38.1	100.0

Valor de chi cuadrado 0,048; p=0,826

5.2.6. Análisis del tiempo de demora en el tratamiento

La media de número de días que pasaron desde el inicio de los síntomas hasta que se trató el aneurisma roto fue de $4,7 \pm 5,3$ días, con un mínimo de 0 días refiriéndose a un tratamiento en las primeras 24 horas, y con una demora máxima de 36 días, siendo un caso aislado que tardó en acudir al hospital y que además por su evolución clínica se tardó en tratar. La mediana se sitúa en 3 días.

Agruparemos la demora en el tratamiento en 4 subtipos (menos de 24h, entre 2º y 3º día, del 3º al 7º y más de una semana) para observar mejor como se distribuyen los pacientes de nuestra población. Casi la mitad de los pacientes son tratados antes de las 72h (Ver tabla nº 5.53).

Tabla 5.53. Distribución tiempo demora tratamiento desde inicio síntomas hasta la exclusión del aneurisma.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
<24 horas	41	19,4	19,4
48-72 horas	80	37,9	57,3
4-7 días	58	27,5	84,8
>7 días	32	15,2	100,0
Total válidos	211	100,0	
Total	279		

Si analizamos el tiempo medio en demora desde que ingresa el paciente en UCI hasta que se realiza el tratamiento, éste es de 4,9 días, con una desviación típica de

5,355 días. En el 51,2% de los casos el tratamiento del aneurisma se realiza en las primeras 72 horas.

5.2.6.1. Análisis del tiempo de demora y su relación con las variables de gravedad al ingreso y el éxito

En nuestro estudio un mayor tiempo de demora desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento del aneurisma no se ha asociado a un peor GOS al alta hospitalaria y ni siquiera a una mayor mortalidad. Si analizamos detenidamente el grupo de éxito, podemos observar como los pacientes que ingresan en peor situación neurológica (Hunt-Hess >3 , Glasgow ≤ 9), o Fisher más alto (Fisher ≥ 3) son tratados antes, pero también el éxito es mayor (ver Tablas nº 5.54-5.56).

Tabla 5.54. Distribución tiempo de demora desde inicio de los síntomas, Hunt-Hess ingreso y éxito.

	Éxito			
	No		Sí	
	Hunt-Hess		Hunt-Hess	
Situación neurológica				
Tiempo: Síntomas-Tratamiento	≤ 3	> 3	≤ 3	> 3
≤ 24 horas	25	8	6	2
48-72 horas	50	24	0	6
4-7 días	47	6	4	1
> 7 días	20	8	2	2

Tabla 5.55. Distribución tiempo de demora desde inicio de los síntomas, Glasgow de ingreso y éxito.

	Éxito					
	No			Sí		
	Glasgow			Glasgow		
Situación neurológica						
Tiempo: Síntomas-Tratamiento	< 9	9-12	> 12	< 9	9-12	> 12
≤ 24 horas	4	4	25	2	1	5
48-72 horas	20	13	41	5	1	0
4-7 días	5	4	44	1	0	4
> 7 días	5	4	19	2	0	2

Tabla 5.56. Distribución tiempo de demora desde inicio de los síntomas, Fisher de ingreso y éxitus.

	Éxitus			
	No		Sí	
Situación neurológica	Fisher		Fisher	
Tiempo: Síntomas-Tratamiento	≤2	≥3	≤2	≥3
≤24 horas	7	26	1	7
48-72 horas	15	59	0	6
4-7 días	22	30	1	4
>7 días	9	18	1	3

5.2.6.2. Análisis del tiempo de demora y complicaciones

Si analizamos como influye este retraso en el tratamiento sobre las principales complicaciones asociadas al mismo según la literatura, encontramos que la demora en la exclusión del aneurisma se asocia a mayor riesgo de vasoespasmo, no siendo así de resangrado.

Con respecto al vasoespasmo encontramos que el tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas hasta el tratamiento del aneurisma roto fue mayor para la cohorte de pacientes que desarrollaron vasoespasmo, de 6,73 días frente a 4,09 días en los que no tuvieron vasoespasmo, (Tabla nº: 5.57). Esta asociación fue estadísticamente significativa al 95% de confianza, entre los individuos, según tuviesen o no vasoespasmo.

Tabla 5.57. Medias aritméticas tiempo síntomas-tratamiento, según vasoespasmo

	Vasoespasmo	
	Sí	No
Tiempo Síntomas-Tratamiento	6,73±6,74*	4,10±4,59

*p= 0,014

Incluso podemos afirmar que el riesgo de presentar vasoespasmo es 1,087 veces mayor por cada día que transcurre sin tratarse el aneurisma roto (Tabla nº:5.58).

Tabla 5.58. Regresión logística vasoespasmo en función de tiempo síntomas-tratamiento

	Coeficientes	Error estándar	Wald	gl	p-valor	Odds ratio	IC 95% Odds ratio
Tiempo Síntomas-Tratamiento	0,083	0,029	8,496	1	0,004	1,087	1,028 ; 1,149
Constante	-1,405	0,220	40,697	1	0		

5.3. Relación entre las variables de resultado y las complicaciones

Para realizar un análisis correcto de nuestros resultados finales debemos primero ver como se relacionan las variables que pudieran interferir en ellos, como son las variables de complicaciones entre sí, así como las variables de resultado.

Como variables de complicaciones analizamos el vasoespasmo, la isquemia cerebral tardía, la hidrocefalia y las convulsiones. Las variables de resultado en las que todas ellas pueden influir son el GOS al alta hospitalaria y el éxito.

5.3.1. Vasoespasmo e isquemia tardía

En los pacientes analizados se dio una asociación estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre presentar o no isquemia y el presentar o no vasoespasmo. La asociación entre estas variables fue baja ($\Phi=0,166$; V-Cramer=0,166; p-valor=0,007). Entre los individuos que sí presentaron vasoespasmo el 46,2% también presentaron isquemia cerebral tardía (Tabla nº 5.59).

Tabla 5.59. Asociación entre isquemia y vasoespasmo

		Vasoespasmo		Total
		No	Sí	
Isquemia	No	187 77,9%	53 22,1%	240 100%
	Sí	14 53,8%	12 46,2%	26 100%

Valor de chi cuadrado 7,361; p=0,007

5.3.2. Resangrado y variables de resultado

Si analizamos como influye el resangrado en el GOS al alta hospitalaria podemos ver como el 72,4% de los pacientes que presentan un GOS más bajo al alta hospitalaria han resangrado previamente, esto es un GOS entre 1-3, ambos incluidos, agrupando fallecidos, estado vegetativo y discapacidad grave (Ver tabla nº 5.60).

Tabla 5.60. Asociación entre resangrado y grado de GOS.

			GOS		Total
			≥4	≤3	
Resangrado	No	Recuento	180	59	239
		%	75,3	24,7	100,0
	Si	Recuento	8	21	29
		%	27,6	72,4	100,0
Total		Recuento	188	80	268
		%	70,1	29,9	100,0

Valor de chi cuadrado 28,133; p=0,0001

Con un riesgo 8 veces mayor de presentar este GOS para los pacientes con resangrado que para los que no resangran (ver Tabla nº 5.61).

Tabla 5.61. Estimación del riesgo de peor grado GOS en pacientes con Resangrado.

Estimación del riesgo	Valor	CI 95%	
		Inferior	Superior
GOS- Resangrado	8,008	3,369	19,035

En cuanto al éxito también encontramos que aquellos pacientes que sufren un resangrado presentan mayor porcentaje de éxito, en un 53,3% de los casos frente al 12,5% que no resangran (ver tabla nº 5.62).

Tabla 5.62. Asociación entre resangrado y éxitus

			Éxitus		Total
			No	Si	
Resangrado	No	Recuento	217	31	248
		%	87,5	12,5	100,0
	Si	Recuento	14	16	30
		%	46,7	53,3	100,0
Total		Recuento	231	47	278
		%	83,1	16,9	100,0

Valor de chi cuadrado 31,760; p=0,0001

Con un riesgo, además, 8 veces mayor de éxitus que los pacientes que no resangran (Ver tabla nº 5.63).

Tabla 5.63. Estimación del riesgo de éxitus en pacientes con resangrado.

Estimación del riesgo	Valor	CI 95%	
		Inferior	Superior
Éxitus-Resangrado	8,000	3,559	17,983

5.3.3. Vasoespasmo

El vasoespasmo también va a presentar asociación significativa con el GOS y el éxitus. Como vemos a continuación, entre los pacientes que al alta hospitalaria presentaron un GOS entre 1 y 3, un 38,7% sufrieron vasoespasmo, frente al 23,1% que no llegaron a presentarlo, (ver Tabla nº 5.64).

Tabla 5.64. Asociación entre vasoespasmo y grado de GOS

			GOS		Total
			≥4	≤3	
Vasoespasmo	No	Recuento	150	45	195
		%	76,9	23,1	100,0
	Si	Recuento	38	24	62
		%	61,3	38,7	100,0
Total		Recuento	188	69	257
		%	73,2	26,8	100,0

Valor de chi cuadrado 5,854; p=0,013

Además, con un riesgo de 2,1 veces más de presentar un GOS tan bajo si se tiene vasoespasmo (Ver tabla nº 5.65).

Tabla 5. 65. Tabla estimación del riesgo GOS-Vasoespasmo

Estimación del riesgo	Valor	CI 95%	
		Inferior	Superior
GOS- Vasoespasmo	2,105	1,144	3,875

Igualmente, al analizar el éxito encontramos que los pacientes fallecidos presentaban en mayor proporción diagnóstico de vasoespasmo, en un 23,1%, frente a los que no tenían vasoespasmo, el 11,9%. (Ver tabla nº 5.66).

Tabla 5.66. Asociación entre vasoespasmo y éxito

			Éxitus		Total
			No	Si	
Vasoespasmo	No	Recuento	178	24	202
		%	88,1	11,9	100,0
	Si	Recuento	50	15	65
		%	76,9	23,1	100,0
Total		Recuento	228	39	267
		%	85,4	14,6	100,0

Valor de chi cuadrado 4,942; p=0,025

Y el hecho de sufrir un vasoespasmo supone un riesgo 2,22 veces mayor de éxito que no tenerlo (ver tabla nº 5.67).

Tabla 5. 67. Estimación del riesgo de éxito en pacientes con vasoespasmo

Estimación del riesgo	Valor	CI 95%	
		Inferior	Superior
Éxito-Vasoespasmo	2,225	1,086	4,599

5.3.4. Isquemia tardía

Si analizamos la isquemia tardía, una de las variables más importantes de cara a nuestros resultados finales, podemos observar como tiene una fuerte asociación con el GOS al alta hospitalaria. Un alto porcentaje de pacientes con un GOS menor o

igual a 3 presentaron isquemia cerebral tardía, 79,3%, frente al 23,8% que no tuvieron isquemia cerebral (ver Tabla nº 5.68).

Tabla 5.68. Asociación entre isquemia y grado de GOS

			GOS		Total
			≥4	≤3	
Isquemia tardía	No	Recuento	182	57	239
		%	76,2	23,8	100,0
	Si	Recuento	6	23	29
		%	20,7	79,3	100,0
Total		Recuento	188	80	268
		%	70,1	29,9	100,0

Valor de chi cuadrado 37,989; p=0,004

Siendo además el riesgo muy alto, de 12,2 veces más de presentar un GOS bajo si el paciente tiene diagnóstico de isquemia cerebral tardía (Ver tabla nº 5.69).

Tabla 5.69. Estimación del riesgo de presentar un GOS más bajo en pacientes con isquemia.

Estimación del riesgo	Valor	CI 95%	
		Inferior	Superior
Isquemia- GOS	12,240	4,750	31,536

Para el éxito también encontramos asociación estadísticamente significativa al 95% de confianza entre tener o no isquemia y el éxito. Siendo mayor el porcentaje de isquemia cerebral entre los éxitos, del 37,9%, frente al 14,9% de los pacientes fallecidos que no tuvieron isquemia cerebral tardía, (Ver tabla nº 5.70).

Tabla 5.70. Asociación entre isquemia y éxito

			Éxitus		Total
			No	Si	
Isquemia tardía	No	Recuento	212	37	249
		%	85,1	14,9	100,0
	Si	Recuento	18	11	29
		%	62,1	37,9	100,0
Total		Recuento	230	48	278
		%	82,7	17,3	100,0

Valor de chi cuadrado 9,679; p=0,004

Suponiendo la isquemia tardía un riesgo 3,5 veces más de éxitus que no teniéndola (Ver tabla nº 5.71).

Tabla 5.71. Estimación del riesgo de éxitus en pacientes con isquemia.

Estimación del riesgo	Valor	CI 95%	
		Inferior	Superior
Éxitus-Isquemia	3,502	1,531	8,009

5.3.5. Hidrocefalia

Al analizar la hidrocefalia vemos como los pacientes con GOS más bajo al alta presentaban en mayor proporción hidrocefalia, un 44,6% frente al 21% que no la tenían. Existiendo una asociación estadísticamente significativa al 95 de confianza entre tener o no hidrocefalia y un GOS más bajo al alta hospitalaria, (ver tabla nº 5.72).

Tabla 5.72. Asociación entre hidrocefalia y grado de GOS

			GOS		Total
			≥4	≤3	
Hidrocefalia	No	Recuento	132	35	167
			79,0	21,0	100,0
	Si	Recuento	56	45	101
		%	55,4	44,6	100,0
Total		Recuento	188	80	268
		%	70,1	29,9	100,0

Valor de chi cuadrado 16,735; p=0,0001

El riesgo para tener un GOS más bajo al alta hospitalaria, si el paciente tiene hidrocefalia, es de 3 veces más que si no la ha presentado (Tabla nº 5.73).

Tabla 5.73. Estimación del riesgo de presentar un GOS más bajo en pacientes con hidrocefalia.

Estimación del riesgo	Valor	CI 95%	
		Inferior	Superior
Hidrocefalia- GOS	3,031	1,764	5,206

En cuanto a los pacientes fallecidos, también encontramos en mayor proporción hidrocefalia, en un 22,6% frente a los que no la tenían, 13,4%. La asociación entre tener o no hidrocefalia y el éxito fue estadísticamente significativa al 95% de confianza (Tabla nº 5.74).

Tabla 5.74. Asociación entre hidrocefalia y éxito

			Éxitus		Total
			No	Si	
Hidrocefalia	No	Recuento	149	23	172
		%	86,6%	13,4%	100,0%
	Si	Recuento	82	24	106
		%	77,4%	22,6%	100,0%
Total		Recuento	231	47	278
		% dentro de Hidrocefalia	83,1%	16,9%	100,0%

Valor de chi cuadrado 4,011; p=0,034

Siendo el riesgo de éxito 1,8 veces más para los pacientes que presentan hidrocefalia en el transcurso de la enfermedad (Tabla nº 5.75).

Tabla 5.75. Estimación del riesgo de éxito en pacientes con hidrocefalia.

Estimación del riesgo	Valor	IC 95%	
		Inferior	Superior
Hidrocefalia-Éxito	1,896	1,008	3,568

5.3.6. Convulsiones

En el caso de las convulsiones, aunque había mayor porcentaje de convulsiones entre los pacientes con GOS más bajo, 40% frente al 28,3% de los que no tuvieron convulsiones, la asociación no llega a ser significativa (Tabla nº 5.76).

Tabla 5.76. Asociación entre convulsiones y grado de GOS

			GOS		Total
			≥4	≤3	
Convulsiones	No	Recuento	167	66	233
		%	71,7	28,3	100,0
	Si	Recuento	21	14	35
		%	60,0	40,0	100,0
Total		Recuento	188	80	268
		%	70,1	29,9	100,0

Valor de chi cuadrado 1,980; p=0,159

Igualmente, con el éxito, el porcentaje de pacientes con convulsiones era mayor entre los pacientes fallecidos, pero sin llegar a ser significativa (Tabla nº 5.77).

Tabla 5.77. Asociación entre convulsiones y éxito

			Éxitus		Total
			No	Si	
Convulsiones	No	Recuento	202	37	239
		%	84,5	15,5	100,0
	Si	Recuento	29	10	39
		%	74,4	25,6	100,0
Total		Recuento	231	47	278
		%	83,1	16,9	100,0

Valor de chi cuadrado 2,464; p=0,117

5.4. Análisis de la hemodilución

Una vez que el paciente contacta con el sistema sanitario, generalmente a través equipos de emergencias o bien acudiendo a urgencias de un centro hospitalario (primario, terciario o privado), se le realiza una analítica donde determinamos la Hb y Hto de ingreso. La diferencia entre la Hb de ingreso y la de 24 horas corresponde a la caída producida por la hemodilución. Para llegar a esta afirmación, tenemos en cuenta que de nuestra población, 279 pacientes en total, hay un 10.8% de resangrado (30 pacientes), de los cuales sólo en 11 de los casos el resangrado se produce en las primeras 24 horas, esto es un 3,9% del total de la población. Por tanto, es un porcentaje muy pequeño en el cual asumimos que la caída de la Hb se debe al resangrado, mientras

que en el 96,1% restante esta diferencia de Hb a las 24h se debe a la hemodilución realizada.

La caída de la Hb a las 24h tuvo una media de 1,4 puntos $\pm$ 1,4 con un valor máximo de hemodilución de 10,1 puntos de caída, y con un valor máximo de hemoconcentración de 5,1 puntos (esto es un aumento de la Hb a las 24h de 5,1 puntos, en vez de bajada). Pero encontramos que este valor de -5,1 puntos, así como todos los valores iguales o inferiores a -1 punto, se debieron a transfusión en las primeras 24 horas.

Si ahora analizamos el grupo de pacientes que se han hemodiluido en las primeras 24h en mayor o menor grado, vemos que la caída de la Hb fue de $1,6 \pm 1,2$ puntos, con un valor mínimo de 0,1, y un máximo de 10,1 puntos en el caso de mayor hemodilución. Si proseguimos el análisis para ver cómo influye esta hemodilución sobre las variables de resultado y de complicaciones, encontramos que no hay diferencia estadísticamente significativa, al 95% de confianza, entre la hemodilución y la isquemia cerebral tardía, así como tampoco con el vasoespasma, ni con el resangrado, ni con el número de pacientes fallecidos. Sin embargo, si encontramos una mayor caída de hemoglobina en pacientes que presentaron hidrocefalia como complicación y en los que presentaron un menor grado de GOS al alta (Tabla nº 5.78).

Podemos observar como un GOS menor o igual a 3 se daba con más frecuencia en los pacientes más hemodiluidos. Concretamente, el nivel de hemodiluidos de los sujetos con $GOS \leq 3$ fue mayor (media=1,9) que el de los de $GOS \geq 4$ (media=1,59).

		Caída Hemoglobina				p-valor
		Media	Desviación típica	Máximo	Mínimo	
Éxitus	No	1,65	1.27	10,10	,10	0,132
	Si	1,85	1.02	5,00	,60	
GOS	>=4	1,59	1.30	10,10	,10	0,019
	<=3	1,90	1.07	5,00	,20	
Isquemia tardía	No	1,68	1.26	10,10	,10	0,726
	Si	1,67	1.00	4,00	,20	
Resangrado	No	1,66	1.26	10,10	,10	0,530
	Si	1,82	1.05	3,70	,40	
Vasoespasma	No	1,76	1.28	10,10	,10	0,113
	Si	1,43	.95	4,90	,10	
Hidrocefalia	No	1,54	1.25	10,10	,10	0,038
	Si	1,90	1.18	5,00	,20	

Tabla 5.78. Caída de hemoglobina en relación con el pronóstico y las complicaciones en pacientes sometidos a hemodilución.

5.5. Análisis del nivel de hemoglobina

Proseguimos en el análisis del nivel de Hb en los pacientes a las 24h de ingreso. El valor absoluto de esta Hb, como hemos visto, es consecuencia del grado de hemodilución realizada. Al analizar la cohorte de pacientes con Hb <10 g/dL encontramos que entre los pacientes con GOS más bajo al alta hospitalaria hay un mayor porcentaje de pacientes con Hb inferior a 10 g/dL, en un 55,2% frente al 27,1% que tenían mayor Hb, (Ver tabla nº 5.79).

Tabla 5.79. Tabla de contingencia para Hb menor de 10 g/dL con el GOS.

	GOS >3	GOS ≤3
Hb <10	44,8%	55,2%
Hb >10	72,9%	27,1%

Valor de chi cuadrado 9,70; p=0,003

Siendo el riesgo de presentar un GOS bajo (entre 1 y 3), en los pacientes con Hb por debajo de 10g/dL, de 3,3 veces más que aquellos que tienen una Hb superior a 10 g/dL (Ver tabla nº 5.80)

Tabla 5.80. Estimación del riesgo de GOS con un grado inferior o igual a 3 para los pacientes con Hb inferior a 10 g/dL.

Estimación del riesgo de GOS≤3	Valor	CI 95%	
		Inferior	Superior
Hb <10	3,314	1,511	7,267

Igualmente encontramos asociación estadísticamente significativa al 95% de confianza, entre tener una Hb mayor o menor de 10 y el éxito. Entre los pacientes fallecidos se encontró una mayor proporción de pacientes con Hb inferior a 10 g/dL, siendo del 31% frente al 15,6% de los que presentan Hb superior (Ver tabla nº 5.81).

Tabla 5.81. Tabla de contingencia para Hb menor de 10 g/dL con el éxito.

	Éxito No	Éxito Si
Hb <10	69,0%	31,0%
Hb >10	84,4%	15,6%

Valor de chi cuadrado 4,346; p=0,037

El riesgo de éxito fue de 2,4 veces más para los pacientes con Hb inferior a 10 g/dL que para aquellos que la Hb no llega a bajar tanto (ver tabla nº 5.82).

Tabla 5.82. Estimación del riesgo de mortalidad para pacientes con Hb inferior a 10 g/dL.

Estimación del riesgo de mortalidad	Valor	CI 95%	
		Inferior	Superior
Hb <10	2,435	1,033	5,740

Si realizamos este mismo análisis con el vasoespasmo y la isquemia cerebral tardía, dos variables de complicaciones que basándonos en la literatura podrían estar asociadas a un bajo nivel de Hb, encontramos que no hubo asociación.

Entre los pacientes que presentaron vasoespasmo, el porcentaje de aquellos que tuvieron Hb inferior a 10 g/dL fue muy similar al del grupo de mayor Hb (Ver tabla nº 5.83). No se encontró asociación estadísticamente significativa al 95% de confianza, entre el vasoespasmo y la Hb inferior a 10 g/dL.

Tabla 5.83. Tabla de contingencia para Hb menor de 10 g/dL con el vasoespasmo y la isquemia cerebral tardía.

	Vasoespasmo No	Vasoespasmo Si
Hb <10	73,1%	26,9%
Hb >10	75,9%	24,1%

Valor de chi cuadrado 0,104; p=0,454

Así mismo entre el grupo de pacientes que presentaron isquemia el porcentaje de aquellos que mostraron una Hb inferior a 10g/dL fue similar al de Hb superior a 10 g/dL (Tabla nº 5.84). Sin encontrarse asociación estadísticamente significativa al 95% de confianza, entre tener o no isquemia cerebral tardía y la Hb inferior a 10 g/dL.

Tabla 5.84. Tabla de contingencia entre la isquemia cerebral tardía la Hb inferior a 10 g/dL.

	Isquemia No	Isquemia Si
Hb <10	85,7%	14,3%
Hb >10	90,0%	10,0%

Valor de chi cuadrado 0,459; p=0,331

Para estimar que complicaciones se relacionan de forma directa con una mayor mortalidad se realizó un análisis multivariante. Encontramos que el resangrado y la isquemia cerebral tardía incrementan el riesgo de éxito (Tabla nº 5.85). Dada la importancia de la hemodilución se introdujo en el modelo la variable Hb<10 mg/dL, sin que se observara influencia sobre el modelo final.

Tabla 5.85. Complicaciones que incrementan el riesgo de éxito.

	B	Exp(B)	p-valor	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
Resangrado	1,853	6,380	0,0001	2,567	15,855
Isquemia tardía	1,317	3,732	0,006	1,454	9,578
Constante	-2,238	,130	0,0001	0,107	

En relación con la variable de resultado GOS, el análisis multivariante determinó que las complicaciones que incrementan el riesgo de un peor pronóstico fueron (Dada la

importancia de la hemodilución se introdujo en el modelo la variable Hb<10 mg/dL): isquemia tardía, resangrado, mayor hemodilución e hidrocefalia (Tabla nº 5.86).

Tabla 5.86. Complicaciones que incrementan el riesgo peor pronóstico (GOS≤3)

	B	Exp(B)	p-valor	I.C. 95%	
				Inferior	Superior
Isquemia tardía	2,529	12,546	0,0001	4,467	35,237
Resangrado	1,602	4,961	0,002	1,831	13,438
Hb<10	1,117	3,055	0,019	1,197	7,797
Hidrocefalia	0,939	2,557	0,005	1,335	4,897
Constante	-2,042	0,130	0,0001		

Si profundizamos un poco más en el análisis estadístico y estudiamos como se relaciona la caída de la Hb en las primeras 24h con la isquemia tardía y el vasoespaso, encontramos que con el vasoespaso no existe relación mientras que con la isquemia tardía sí, (ver tablas nº 5.87 y 5.88).

Tabla 5.87. Análisis de la hemodilución – Isquemia tardía

	Isquemiataardia	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hb1	No	217	13,846	1,9024	,1291
	Si	28	13,375	1,8199	,3439
Hb2	No	236	12,403	1,7556	,1143
	Si	28	11,779	1,6493	,3117

Tabla 5.88. Análisis de la hemodilución y el vasoespaso.

	Vasoespaso	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
Hb1	No	182	13,946	1,9072	,1414
	Si	54	13,511	1,6519	,2248
Hb2	No	196	12,410	1,7851	,1275
	Si	62	12,185	1,5959	,2027

Como podemos ver hay una tendencia clara, a menor nivel de Hb mayor es el riesgo de isquemia tardía, para ser exactos, el riesgo es 11,77 versus 12,4. Apoyándonos

en esto podemos afirmar que ambas variables, la caída de la hemoglobina e isquemia cerebral tardía están relacionadas.

6. DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo ha sido estudiar si la hemodilución puede llegar a ser perjudicial conduciendo la evolución clínica de los pacientes con HSA a peores resultados neurológicos, todo ello desde el momento en que el contenido arterial de oxígeno y transporte de oxígeno se ven afectados de forma significativa para este tipo de pacientes.

El primer paso para afirmar que los resultados son extrapolables a la práctica clínica es comprobar que la población estudiada no difiere mucho del resto de trabajos publicados, y por ende, de la población general. Para ello haremos un análisis epidemiológico abarcando edad, sexo y localización del aneurisma, entre otros. Así como los factores de riesgo para HSA que destacan dentro de nuestra población. Seguidamente y para poder llegar a unos resultados fiables, debemos conocer qué factores asociados a peores resultados presentan nuestros pacientes, estos son los factores pronóstico. Hablamos sobretodo de la gravedad clínica y radiológica que presenta el paciente a su ingreso, de la modalidad de tratamiento escogida, es decir, si la exclusión del aneurisma roto se hace mediante embolización o bien mediante clipaje y por último del tiempo de demora en el tratamiento. El tiempo de demora es el tiempo transcurrido desde que se inician los síntomas hasta que se procede a la exclusión del aneurisma. El análisis de estos factores pronóstico es muy importante pues podrían actuar como factores de confusión de cara a los resultados finales. Por este mismo motivo realizamos un estudio de las complicaciones más significativas asociadas a la HSA. Estas son el vasoespasma, el resangrado, la isquemia tardía, la hidrocefalia y las convulsiones. Complicaciones que se pueden asociar en mayor o menor medida a nuestras variables de resultado que son el éxito y el GOS al alta hospitalaria, es decir, el grado de déficit neurológico con que se queda el paciente tras la HSA. Por tanto, tendremos que estar seguros de si los factores pronóstico y/o las complicaciones van a aumentar el riesgo de éxito o de presentar un GOS más desfavorable al alta.

Finalmente, una vez esto esté claro, pasaremos al análisis de la hemodilución y del nivel de Hb crítico en los pacientes que han sufrido una HSA. Este análisis consistirá en determinar si ambas premisas se asocian a nuestras variables de resultado, al GOS y al éxito principalmente. Llegando al objetivo final de este estudio, que no es otro que determinar cómo influye el grado de hemodilución en el pronóstico de estos

pacientes y el nivel de Hb ideal que debe mantenerse en todo paciente tras la HSA para evitar malos resultados neurológicos funcionales o disminuir la incidencia de éxitus.

6.1.Epidemiología

Durante poco más de 4 años se recogieron prácticamente todos los pacientes que sufrieron HSA en nuestra provincia, ya que como se ha comentado con anterioridad, el HRU Carlos Haya es el centro de referencia para atender esta patología y el único, en el periodo de estudio, en cuya cartera de servicios se ofrece neurocirugía y radiología intervencionista de urgencia. En la provincia de Málaga sólo hay dos radiólogos intervencionistas especializados en neurorradiología y ambos trabajan en este centro. Por tanto, durante las fechas estudiadas, si algún paciente era diagnosticado en un centro privado o en cualquier otro centro hospitalario público ya fuera el Hospital de la Axarquía, Ronda, Antequera, H Costa del Sol o Virgen de la Victoria, se derivaba al HRU Carlos Haya para valoración de la HSA por el neurocirujano y el radiólogo intervencionista. Probablemente se hayan perdido inevitablemente un reducido número de pacientes que fallecen en domicilio sin llegar a ser diagnosticados.

Las características demográficas de nuestra población en estudio son similares a las de otros estudios en HSA. Así por ejemplo podemos ver Anexo 2, sobre los estudios de hemodilución más importantes donde el sexo, edad, antecedentes o localización del aneurisma coinciden con los de nuestra población en estudio (ver también tabla 5.1).

La edad media de los pacientes que sufrieron HSA espontanea en este estudio fue de 53,1 años. En la mayoría de los estudios publicados la edad media oscila entre 50 y 55 años (542) (543) (233). Y, al igual que en ellos, nuestra distribución por género presentaba un porcentaje de mujeres superior al de hombres, siendo del 63,4% y del 36,6% respectivamente (19,35,516,542).

La localización más frecuente del aneurisma fue en circulación anterior, en un 53,6% frente a la circulación posterior en un 23,7 %. La circulación anterior suele ser la más frecuente como causante de la HSA (38).

6.2. Factores de riesgo

Entre los principales antecedentes descritos, y como era de esperar, la HTA está presente en un alto porcentaje, un 34,8% de los pacientes de nuestra población eran hipertensos, seguido del tabaco en un 18,6%. Como ya se describe en la literatura, la HTA es el factor de riesgo más importante asociado a la formación, crecimiento y ruptura del aneurisma (544) (17) (33).

El resto de factores de riesgo en nuestra población tienen un porcentaje inferior al 10%. En cuanto al abuso de drogas y alcohol el porcentaje es muy bajo, 2,5% y 1,1% respectivamente. En los trabajos publicados hasta la fecha no se ha llegado a demostrar una relación entre estos dos antecedentes y un mayor riesgo de HSA. Aún así, en nuestro estudio, no se puede considerar un dato concluyente, pues al ser hábitos estigmatizantes no se suelen confesar con facilidad. El estudio no estaba dirigido a analizar la relación entre estos factores de riesgo y la HSA, y por tanto no se ha analizado en orina o sangre niveles de drogas, ni se ha insistido en descartar el abuso de alcohol.

Lo que respecta al riñón poliquístico y la coartación de aorta, ambas patologías están claramente asociadas a la formación de aneurismas cerebrales por diferentes estudios. La incidencia en este estudio es baja, pero probablemente se explique por la baja prevalencia de éstas en la población, siendo mi muestra una pequeña representación de la población general.

6.3. Factores pronóstico

6.3.1. Género, Edad, HTA, localización del aneurisma

Encontramos que a pesar de estar en mayoría clara el sexo femenino, éste no se ha asociado con mayor éxito o un GOS más bajo al alta hospitalaria. En lo referente a las complicaciones sí parece ser que el sexo femenino se asocia a mayor probabilidad de vasoespismo, no siendo así con el resto de complicaciones. Los resultados publicados no son muy clarificadores pues no hay una posición clara al respecto. Algún estudio apunta hacia mayor predisposición a sufrir hidrocefalia en mujeres, y otros a mayor riesgo de resangrado. Kulwin C et al, en cambio, aseguran

que el género no se muestra como factor pronóstico en la HSA. Para Rosengart et al la prevalencia de aneurismas en el sexo femenino es mayor, pero esto no quiere decir que se asocie a peores resultados (458)(549).

En el estudio llevado a cabo no hemos encontrado una asociación significativa entre la edad y los malos resultados. Los pacientes de mayor edad no tienen más riesgo de complicaciones como resangrado, vasoespasmo o isquemia cerebral tardía, así como tampoco mayor riesgo de éxitus. Y no hemos encontrado que por el hecho de tener una edad más avanzada tengan mayor riesgo de presentar secuelas neurológicas tras la HSA que un paciente más joven. Esta discrepancia con muchas de las publicaciones que aseguran que la edad es factor de malos resultados, puede deberse al bajo porcentaje de pacientes por encima de 70 años que presenta mi población, no llegando al 10% (495) (34) (43) (545). La edad media en nuestro estudio estaba en 53,10 años. Pero, si bien es verdad, podemos encontrar diferentes estudios que aseguran que la edad por sí misma, no se asocia a peores resultados tras la HSA ni a mayor mortalidad. Así por ejemplo Le Roux y Awe et al defienden que si se estratifican los pacientes de acuerdo con la gravedad clínica de ingreso, la edad no parece estar asociada a mayor riesgo de malos resultados (495) (458,462,463).

Entre los antecedentes de los pacientes que han sufrido una HSA, la bibliografía destaca como posible factor de mal pronóstico la HTA. En un 34,8% de los pacientes de nuestra población la HTA estaba presente previamente a la HSA. Dato próximo a la literatura, pues muchos estudios sitúan la incidencia en torno al 40% (491). En nuestra población la HTA no supuso una mayor predisposición a sufrir complicaciones como el resangrado, el vasoespasmo o la isquemia cerebral tardía, así como tampoco a mayor mortalidad o secuelas neurológicas. A diferencia de nuestros resultados Jaja et al encuentran asociación, aunque refieren ser débil, entre la HTA y la mala situación neurológica (GOS más bajo) 3 meses posteriores a la HSA, así como también son pacientes que presentan mayor riesgo de complicaciones como resangrado o infarto cerebral, demostrando la HTA como factor independiente de la edad o situación clínica al ingreso. Otros estudios muestran resultados similares asociándose a complicaciones como el resangrado (467) (546) (458).

Pero también encontramos quienes no ven una evidencia clara en la asociación entre el antecedente de HTA y la situación neurológica resultante tras la HSA. Algunos plantean la HTA más como un factor de confusión sobre los resultados (491) (490) (547).

La localización más frecuente de aneurismas en nuestra población fue en la circulación anterior, como cabría esperar. Llamativamente en el 17,3% de los casos no se encontró lesión alguna, dato similar al conocido en la literatura, que lo aproxima a un 15% (12,13). La localización en nuestro estudio no se asoció a peores resultados, el inconveniente de tener un aneurisma roto en circulación anterior o en la posterior no implicó mayor éxitus, así como tampoco influyó en el GOS al alta, es decir, no se asoció a mayores secuelas neurológicas. La mayoría de los estudios publicados coinciden con nuestros hallazgos (479,548).

Entre las complicaciones que podrían asociarse, según la literatura, a una localización u otra del aneurisma, se encuentra el resangrado, el vasoespasmo o el riesgo de isquemia tardía. En nuestra población la localización no supuso una mayor incidencia de isquemia cerebral ni de resangrado. Incluso al respecto tampoco hay resultados claros, algún estudio relaciona la circulación posterior con un menor riesgo de resangrado (479), pero también aparecen otros que por el contrario aseguran que el aneurisma en circulación posterior supone un factor de riesgo para el resangrado (42). Cha et al, en cambio, refieren que la localización en circulación anterior es la que se asocia a mayor resangrado(291).

Nosotros, en cambio, sí hemos encontrado que la localización del aneurisma en la circulación anterior se asocia a mayor riesgo de vasoespasmo. La mayoría de los trabajos publicados relacionan más los malos resultados y el riesgo de presentar más complicaciones, entre ellas el vasoespasmo, al tamaño del aneurisma y no tanto a la localización del mismo (480,482,549).

6.3.2. Gravedad clínica al ingreso hospitalario

Para evaluar la gravedad de la HSA nos basamos en la gravedad clínica y radiológica al ingreso hospitalario. La primera viene definida por el Hunt-Hess y Glasgow de ingreso, y la segunda definida por la escala Fisher.

En nuestro estudio encontramos que, del total de ingresados, el 69,5% presentaban un Hunt-Hess de I, II y III, eso corresponde con una clínica más leve que abarca desde la ausencia de síntomas hasta el déficit neurológico leve. El resto, un 30,5% de los pacientes presentaron un Hunt-Hess de IV y V, correspondiendo a mayor severidad clínica, desde un déficit neurológico focal intenso al coma profundo. Este ha sido un porcentaje próximo al que suelen tener la mayoría de los grandes estudios sobre HSA (233) (550).

La escala Glasgow de ingreso también la hemos separado en tres categorías renombrándolas en un Glasgow severo cuando puntúa menos de 9, que ha correspondido al 25,4% de la población, moderado puntuando entre 9 y 12, esto ha sido un 10,8% y leve agrupando todos los pacientes con Glasgow superior a 12, lo cual ha correspondido a un 63,8% de la población.

Ambas escalas han sido consideradas por algunos autores como factores de mal pronóstico, asociando un Glasgow bajo o un Hunt-Hess elevado a peores resultados neurológicos e incluso a mayor mortalidad (458) (464) (465) (426).

En nuestra población encontramos que Hunt-Hess de IV y V se asocia a peor resultado neurológico, es decir, a un GOS bajo al alta hospitalaria, por lo que son pacientes que si sobreviven a la HSA tienen mayor riesgo de quedar con secuelas neurológicas severas. Si sobreviven, porque un Hunt-Hess alto en nuestros pacientes al ingreso hospitalario también se asocia a mayor mortalidad. Resultados que coinciden con otros muchos estudios publicados al respecto (468) (469) (470) (471) (463). Como el de Lawson et al donde demuestran que cuanto mayor sea el grado de Hunt-Hess al ingreso mayor mortalidad y peores resultados neurológicos funcionales (495).

En lo referente a las complicaciones asociadas a una peor situación neurológica al ingreso, en nuestro estudio encontramos que un Hunt-Hess de mayor grado, así como un Glasgow severo se asociaban a isquemia cerebral tardía y mayor riesgo de hidrocefalia. Resultados que concuerdan con otros como los de Germanwala et al, donde observan, que aquellos pacientes con peor situación neurológica presentaban más riesgo de hidrocefalia (314). Y concretamente el Hunt-Hess de alto grado, en nuestra cohorte, se asociaba a mayor resangrado. Tang et al también en un reciente

metaanálisis coinciden en que un grado mayor de Hunt-Hess es factor de riesgo para resangrado (289) (291).

La cantidad de sangre intracraneal y/o su distribución también se plantea como posible factor de mal pronóstico. Nosotros la hemos cuantificado mediante la escala Fisher. En nuestra población un 23,5% tenían un grado III y el 50,6% un grado IV, juntos hablamos de un 74,1% de los pacientes ingresaron con la peor puntuación en la escala Fisher. En otros estudios el mayor porcentaje de pacientes también están en este grupo III-IV de la escala, en algunas series hablamos del 85 o incluso el 90% de la población (550) (542).

En nuestros resultados no hemos encontrado asociación entre el grado de Fisher que presente el paciente a su ingreso hospitalario con el vasoespasma o el resangrado. En cambio, sí observamos como el hecho de presentar mayor cantidad de sangre intracraneal al ingreso se ha asociado a complicaciones posteriores como la hidrocefalia o la isquemia tardía. En el estudio de Ko et al también encuentran que un alto grado de Fisher, sobretudo el grado IV se asociaba a mayor riesgo de isquemia cerebral, y por consecuencia a un mayor déficit neurológico posterior (476). También Friedman o Lagares et al han asociado un mayor contenido de sangre intracraneal a isquemia cerebral tardía y déficit neurológico y peor pronóstico (153) (477). Nuestros resultados, al igual que ellos, mostraban que aquellos pacientes con un Fisher más alto presentaban al alta hospitalaria un mayor déficit neurológico representado por un GOS bajo tras la HSA, además de un mayor riesgo de éxitus.

Algunos estudios aseguran que los malos resultados no se asocian tanto a la cantidad de sangre intracraneal como a la localización de la misma (154) (472) (473). Así por ejemplo, Kramer et al aseguran que la sangre a nivel intraventricular se puede considerar como factor de mal pronóstico(478).

6.3.3. Modalidad de tratamiento o exclusión del aneurisma

En nuestra serie de casos hemos encontrado que el tratamiento endovascular fue el predominante, e incluso en los años más iniciales. Esto es debido a que en el HRU Carlos Haya se dispone de un potente servicio de radiología intervencionista, con dos neuroradiólogos expertos en el tema y experimentados. Gracias a la disponibilidad como urgencia de este servicio, el tiempo de demora en realizar un diagnóstico de

certeza mediante arteriografía es de 2,4 días e incluso en el 86,1% de los casos esta arteriografía se realiza en las primeras 72 horas de ingreso.

Al analizar cómo influye la técnica de exclusión del aneurisma en nuestros resultados, y por tanto en el pronóstico de nuestros pacientes, encontramos que el clipado del aneurisma mediante cirugía se asociaba a un GOS más bajo al alta hospitalaria, es decir, se asociaba a mayor déficit neurológico tras la HSA, pero sin llegar a influir en el éxito. En cambio, el tratamiento endovascular supuso un menor riesgo de éxito y un GOS más alto, superior a 3, para estos pacientes. Así que los pacientes tratados mediante exclusión endovascular posteriormente tienen menos riesgo de quedar con secuelas neurológicas. En el estudio ISAT, en sus primeras conclusiones, aseguran que un año tras la exclusión con coils el paciente presenta menos riesgo de éxito o de déficit neurológico que en caso de clipaje quirúrgico (440).

En lo referente a las complicaciones, nuestra cohorte intervenida quirúrgicamente ha presentado mayor porcentaje de isquemia cerebral tardía y de resangrado, mientras que la cohorte tratada mediante técnica endovascular sólo se ha asociado a mayor riesgo de vasoespismo. Ninguna de ellas se ha asociado a un mayor riesgo de hidrocefalia coincidiendo con resultados como los de Jartti et al (332). En cambio, para el estudio ISAT, en una continuación años más tarde, refieren que el tratamiento endovascular se asocia en mayor medida al resangrado. A pesar de ello aseguran que los resultados de mortalidad siguen siendo los mismos (441). Pero en una tercera fase, publicada recientemente Molyneux et al afirman que desde que se inició el estudio hasta la actualidad ha mejorado llamativamente la efectividad del tratamiento endovascular mediante coils reduciéndose la incidencia de resangrado con esta técnica (443). Al igual que Molyneux otros trabajos defienden la superioridad del tratamiento endovascular, sostienen que al ser menos invasiva se debe asociar a menos complicaciones (551) (552) (553).

También han surgido estudios que aseguran no existir datos concluyentes que asocien la técnica de exclusión del aneurisma con los resultados neurológicos (554). Vanninen et al, tan sólo mediante un análisis más detallado de su estudio, refieren que el tratamiento endovascular con coils sobre aneurismas de la circulación posterior conseguía una oclusión más completa que si se trataran mediante

neurocirugía y por tanto hay menos riesgo de resangrado que con la cirugía (555). Muy recientemente Bekelis et al concluyen que no pueden asociar el tratamiento endovascular o la neurocirugía a mayor mortalidad. Lo único que encuentran en sus análisis es que los pacientes intervenidos quirúrgicamente sí presentan mayor necesidad de rehabilitación, lo que puede traducirse en que son pacientes con peores resultados funcionales neurológicos (556).

6.3.4. Tiempos de demora en el tratamiento del aneurisma

6.3.4.1. Tiempo de demora y complicaciones

Podemos encontrar amplia bibliografía en la que el tiempo de demora se asocia a un mayor riesgo de complicaciones, sobretudo a un mayor riesgo de resangrado (492) (499) (456).

Al igual que podemos encontrar la línea opuesta, estudios donde se sostiene que el tiempo de demora en el tratamiento no supone un mayor riesgo de complicaciones. Aunque sí es verdad, la mayoría de ellos analizan un tiempo de demora no superior a 3 días (470) (499).

Entre los trabajos más recientes destacan el de Wilson et al, donde no asociaban una mayor mortalidad a un retraso en el tratamiento hasta las 72h tras la HSA. Oudson et al tampoco encontraron diferencias significativas entre tratar el aneurisma muy precozmente, en las primeras 24h o hacerlo entre el segundo y tercer día (470).

En nuestro estudio, no se encontró asociación en cuanto a resangrado, ya se trate al paciente en las primeras 24h, entre el segundo y tercer día tras la HSA o bien a partir del tercer día. Estos resultados se pueden deber a que durante el periodo estudiado el porcentaje de pacientes tratados mediante embolización endovascular, es muy elevado en comparación con los estudios publicados. Y como hemos descrito anteriormente el tratamiento endovascular se asocia a muchas menos complicaciones, en nuestra población sobretudo, no se asocia a mayor resangrado (557).

Al igual que en otros estudios, nosotros sí encontramos una asociación estadísticamente significativa entre vasoespasmo y demora en el tratamiento, es decir, en un análisis continuo del tiempo podemos ver como a mayor retraso en la exclusión del aneurisma, mayor es el riesgo de vasoespasmo. En concreto el riesgo aumenta 1,08 veces más por cada día que transcurra sin tratarse el aneurisma roto. El estudio de Dalbayrak et al establecen dos grupos, los pacientes tratados dentro de las primeras 72h y los tratados a partir del 4º día. Sus resultados mostraban como en el segundo grupo la incidencia de vasoespasmo tras el tratamiento del aneurisma era significativamente mayor en comparación con el grupo de tratamiento precoz, es decir, antes de las 72 horas. Asociándose también a mayor mortalidad (494).

Y en el estudio de Lawson et al, encuentran al igual que nosotros un mayor riesgo de vasoespasmo con la demora en el tratamiento. Comparando los pacientes tratados entre el 4º y 10º día con los tratados en los primeros 3 días. En cuanto a resultados, tampoco encuentran mayor mortalidad en los pacientes tratados más tardíamente, esto es entre el 4º y 10º día (495).

6.3.4.2. Tiempo de demora y pronóstico

Finalmente, en nuestro estudio no hemos encontrado relación entre el retraso en el tratamiento y las variables de resultado, esto quiere decir que un tratamiento diferido, incluso superior a las 72h, no se asociaba a GOS más bajo (menor o igual a 3) al alta hospitalaria, ni tampoco a una mayor mortalidad. Dichos resultados se asemejan a los de otros estudios, como el realizado por De Gans et al, donde comparan el tratamiento precoz dentro de las primeras 24h con el intermedio, hasta 7 días, y con el tardío refiriéndose al tratamiento pasada la semana tras el sangrado inicial de la HSA. Concluyen que hasta los 7 días no hay diferencias significativas, por lo que el tratamiento hasta el 7º día no supone tener peores resultados o mayor mortalidad. Aunque encuentran que a partir de la semana si se asocia este retraso a peores resultados finales (493). Datos que coinciden con los de Lawson et al quienes estudian si el retraso hasta la embolización del aneurisma con coils podría tener implicaciones en los resultados. Encuentran que no hay diferencias significativas en cuanto a

mortalidad entre el grupo tratado precozmente, esto es en los primeros 3 días y el tratado entre el 4º y 10º día (495). E incluso encontramos trabajos donde sostienen que un tratamiento del aneurisma excesivamente precoz, dentro de las 24h tras la HSA, podría llegar a ser perjudicial, asociándose a mayor isquemia tardía (558), o a peores resultados sin llegar a reducir la mortalidad (501).

En un segundo análisis mediante t de student, llamativamente, encontramos que la mortalidad es mayor en aquellos pacientes tratados más precozmente. Resultados que coinciden con los de Siddiq et al, quienes encuentran que la mortalidad intrahospitalaria es mayor en el grupo de pacientes tratados precozmente, es decir, en las primeras 48 horas (497). Esto se explica porque en mi población, aquellos pacientes tratados más precozmente son los que presentaban una peor situación neurológica a su ingreso, y una mayor severidad de la HSA. Por tanto, son los que tiene mayor riesgo de éxitus como ya hemos visto en el análisis anterior.

En resumen, nuestro estudio encuentra que la demora en el tratamiento desde el inicio de los síntomas sí se relaciona con mayor riesgo de vasoespismo. No así de resangrado como en otros estudios. Y en nuestro caso no se relaciona con la mortalidad o GOS al alta hospitalaria.

6.4.Complicaciones y pronóstico

Es muy importante conocer bien las complicaciones derivadas de la HSA en nuestra población y cómo se relacionan con los resultados finales, pues podrían influir en la interpretación de nuestras conclusiones.

6.4.1. Resangrado

En nuestro estudio hemos encontrado que aquellos pacientes que presentan resangrado van a tener peores resultados. Con un riesgo de presentar un GOS bajo, esto es inferior o igual a 3, al menos 8 veces más que los pacientes que no resangran, así como un riesgo también 8 veces mayor de éxitus. Podemos observar como algo

más de la mitad de los pacientes que resangran fallecen, en concreto un 53,3% de los casos. Algo que coincide con la literatura pues diferentes trabajos sitúan la mortalidad asociada al resangrado entre un 50 y un 70% de los casos (294).

Hay estudios que asocian este resangrado a la HTA mantenida tras la HSA (293) y otros apuntan más bien a cambios bruscos de presión arterial (559).

Otros autores que aseguran que cuanto más severa sea la HSA, indicada por mayor Hunt-Hess al ingreso o mayor grado de Fisher, más riesgo de resangrado hay (289,291). Dato que concuerda con los resultados de nuestro estudio, pues como ya hemos visto, los pacientes con un Hunt-Hess de alto grado (mayor o igual a 3) asociaban mayor resangrado.

6.4.2. Vasoespasmo

El vasoespasmo no es una complicación infrecuente, generalmente se confirma su existencia mediante arteriografía, estando presente según los estudios entre un 30 y un 70% de los casos (162) (560) (161). En nuestra población el porcentaje de vasoespasmo ha sido algo inferior, en un 23,3%. Y al igual que ocurre en nuestros pacientes, otros estudios también manifiestan la fuerte asociación que existe entre el vasoespasmo y la isquemia cerebral tardía (166). Independientemente de la existencia de otros factores implicados en la aparición de la misma o en su expansión (197) (196). No están claros los mecanismos reales por los que se produce esta isquemia. Al igual que tampoco los implicados en el vasoespasmo.

Según nuestros resultados el vasoespasmo se asocia a un GOS más bajo al alta hospitalaria, es decir, aquellos pacientes que presentan vasoespasmo, con mayor probabilidad van a quedar con secuelas neurológicas importantes tras la HSA. Los diferentes trabajos al respecto asumen que este peor resultado neurológico funcional en los pacientes con vasoespasmo se debe a la isquemia secundaria que haya podido provocar. Ya que la mayoría coinciden en que más del 50% de los vasoespasmos generan isquemia cerebral (164).

La mortalidad también está asociada al vasoespasmo (561) (562), en nuestra población concretamente el riesgo de éxitus asociado al vasoespasmo es 2.2 veces mayor en pacientes que lo presentan frente a los que no lo desarrollan. Años atrás la presencia de vasoespasmo se ha considerado como factor de mal pronóstico (262),

aunque principalmente por su asociación con la isquemia secundaria al mismo. En los últimos estudios al respecto se demuestra que no siempre se encuentra una relación directa entre vasoespasmo e isquemia por lo que se está poniendo en duda su efecto, por sí sólo, sobre el pronóstico de la enfermedad (488) (489).

6.4.3. Isquemia Cerebral Tardía

La isquemia cerebral tardía se ha definido como un nuevo déficit neurológico que aparece tras desarrollarse la HSA, generalmente días posteriores, y que se corrobora con imagen radiológica, sin haber estado presente en el TC de ingreso. Nuestra incidencia ha sido de un 10,4% del total de pacientes, por debajo de la esperada, pues según otros estudios publicados oscila entre un 30 y un 40%. Y como cabía esperar, ha presentado una fuerte asociación a peores resultados, de manera que encontramos que aquellos pacientes con isquemia cerebral presentan 12,2 veces más riesgo de presentar importantes secuelas neurológicas que los incapaciten, hasta el punto de llegar a un estado vegetativo o la muerte, esto es un GOS desde 1 a 3. De hecho, los pacientes con isquemia cerebral tienen 3,5 veces más riesgo de éxitus que aquellos que no la llegaron a desarrollar. Datos que coinciden con otros trabajos publicados (193,488,563).

La definición de isquemia cerebral tardía es difícil de determinar pues dependiendo del estudio que analicemos la describen con unos criterios u otros. En algunos se trata de una zona de isquemia que acabará progresando a infarto cerebral (197). En otros se define como un deterioro clínico acompañado sólo de imagen de vasoespasmo angiográfico y/o doppler transcraneal (254). Otros como Vergouwen et al definen la isquemia cerebral tardía como un deterioro clínico asociado a vasoespasmo, sin objetivarse aún imágenes radiológicas, y diferenciándola del infarto cerebral cuando ya aparecen imágenes hipodensas en TC craneal relacionadas con la zona del vasoespasmo. Luego hay estudios que definen la isquemia cerebral tardía como imágenes diagnósticas de hipodensidad en aquellas zonas donde se demostró vasoespasmo. Pero de una forma algo contradictoria, otros autores sostienen que la isquemia tardía en un porcentaje de casos aparece en ausencia de vasoespasmo (196). Y los hay que en vez de isquemia cerebral tardía hablan directamente de infartos cerebrales tardíos (204).

En nuestro estudio definimos isquemia cerebral tardía como aquella imagen en TC de hipodensidad, se asocie o no a vasoespasmo y que ha venido precedida por un nuevo deterioro neurológico.

6.4.4. Hidrocefalia

En cuanto a la hidrocefalia en nuestra población, como ya hemos visto, ha tenido una incidencia del 38%, algo difícil de correlacionar con la bibliografía, pues la incidencia de hidrocefalia cambia mucho según los estudios revisados. Desde un 9% hasta un 89% (310,311,564,565). En nuestro estudio la hidrocefalia se ha asociado a peores resultados neurológicos, con un riesgo de 3 veces más de presentar un GOS igual o inferior a 3 al alta hospitalaria. Van Gijn et al igualmente asociaban la hidrocefalia a una peor situación neurológica tras sobrevivir a la HSA (566). También hemos encontrado asociación entre la hidrocefalia y un mayor éxito, estando el riesgo estimado en 1,8 veces más de fallecimiento entre los pacientes con hidrocefalia que entre los que no la tienen.

A su vez, los factores de riesgo para el desarrollo de hidrocefalia no están realmente claros, hay diferentes proposiciones, entre ellas que un grado de Hunt-Hess más alto al ingreso (>3) o un Glasgow bajo se asocian a hidrocefalia. Aunque no hay datos concluyentes al respecto. Como cabría esperar un Fisher IV se podría asociar a mayor riesgo de hidrocefalia, pues la ocupación con sangre de los ventrículos favorece la obstrucción a la libre circulación del líquido cefalorraquídeo (314).

6.4.5. Convulsiones

La incidencia de epilepsia tras la HSA según los estudios publicados puede variar desde un 1% a un 27.5% (354) (355) (356). En nuestra población, un 38% de los casos presentaron convulsiones en algún momento de su ingreso hospitalario. Lo cual no quiere decir que todos ellos quedaran con epilepsia residual posteriormente.

No está claro que la presencia de crisis comiciales se asocie con peores resultados (357). De hecho, con nuestro estudio nos sumamos a esta vertiente de

pensamiento, pues no hemos encontrado asociación con un GOS más bajo al alta, así como tampoco a mayor riesgo de éxitus.

6.5.Hemodilución

Desde hace muchos años se realiza la hemodilución en pacientes tras la HSA como tratamiento y prevención del vasoespasmio. El objetivo, como ya se ha explicado, es reducir la viscosidad sanguínea mediante el aporte de volumen que junto con el aumento del gasto cardiaco debería aumentar el flujo sanguíneo cerebral (225).

Sin embargo, aunque la teoría es esta y además llevada a la práctica de forma rutinaria y generalizada, no se ha llegado a demostrar su efecto beneficioso en ensayos controlados, a pesar de no estar exenta de riesgos. Si revisamos la bibliografía de los últimos 25 años, no encontramos trabajo que realmente demuestre que la hemodilución reduce el vasoespasmio y/o la isquemia cerebral tardía, ni tampoco que mejore el pronóstico tras la HSA. Así por ejemplo Treggiari et al realizan un interesante análisis de artículos publicados entre 1966 y 2001, sobre el uso de la terapia triple H, quedándose finalmente con 49 estudios en los cuales se utilizaba ésta como prevención del vasoespasmio. En este análisis no encuentran la suficiente evidencia, para asegurar que la terapia triple H mejore los resultados finales tras la HSA, no se encuentran datos concluyentes en cuanto a reducción del vasoespasmio o la isquemia cerebral tardía (567). En cambio, revisando los últimos trabajos publicados al respecto, sí podemos encontrar estudios que demuestran que la anemia provocada por la hemodilución tiene un efecto deletéreo, sobretudo en los pacientes con vasoespasmio, siendo factor de mal pronóstico (508) (509) (506).

En nuestro estudio analizamos como afecta la hemodilución sobre la evolución del paciente con HSA. Al ser un estudio observacional no hemos podido interferir en la cantidad de volumen aportado en las primeras 24h, lo cual, acaba dependiendo del sanitario de quien está a cargo el paciente, entre otros factores. Es por ello que encontramos casos hemodiluidos, pero también casos de hemoconcentración, que excluyendo los transfundidos, son pacientes a los que no se les ha pasado un volumen adecuado en las primeras 24h de ingreso

Los resultados iniciales muestran que una mayor hemodilución en las 24h de ingreso no influye en el riesgo de presentar isquemia cerebral tardía, así como tampoco de vasoespasma.

Las vertientes de pensamiento en relación al vasoespasma y/o la isquemia cerebral tardía y la hemodilución se podrían resumir en los siguientes puntos:

- Por un lado aquel en el que se afirma que la hemodilución baja tanto el contenido arterial de oxígeno que se favorece la isquemia cerebral tardía (231).
- Por otro lado está la idea de que con la hemodilución aumentamos el flujo sanguíneo cerebral, mejorando la perfusión y así disminuye el vasoespasma y se previene la isquemia cerebral tardía (568) (569) (570). Aunque sobre esta segunda línea, hay trabajos que aseguran que la hipervolemia y hemodilución no incrementan tanto el flujo sanguíneo cerebral como para influir en la oxigenación de los tejidos y por tanto no previene como se creía (228,229,571).

La mayoría de los estudios que se posicionan a favor de la hemodilución como motor de aumento del flujo sanguíneo cerebral afirman que este aumento no llega a influir en una elevación de la oxigenación tisular, y por tanto no tiene beneficio sobre la isquemia cerebral. Así Muench o Ekelund et al sostienen que efectivamente el flujo sanguíneo cerebral se ve aumentado con la hemodilución pero sin llegar a reducir la incidencia de isquemia cerebral tardía (231) (227).

Se suman trabajos más recientes como el de Ibrahim et al donde aseguran que la hipervolemia con coloides no reduce la isquemia cerebral tardía, asociándose además a peores resultados (572). Igualmente, otro estudio muy reciente, realizado por Kissoon et al, asegura que la hipervolemia profiláctica no disminuye la incidencia de isquemia cerebral tardía. Estudian el balance hídrico positivo realizado en estos pacientes con la hemodilución, y lo asocian a peores resultados, esto es un mRSscore de 3-6. Hasta llegar a aumentar el riesgo de estos malos resultados un 17% más por cada litro positivo acumulado (542). Al igual que Kissoon o Ibrahim en nuestro estudio encontramos que los pacientes más hemodiluidos son los que presentan peores resultados, es decir, un GOS más bajo al alta hospitalaria, siendo éste menor o igual a 3. Aunque como hemos visto, nuestros resultados al respecto no tienen la fuerza que cabría esperar, pues el nivel

de hemodilución ha sido menor del esperado. Aún así, es decir, se haga más o menos hemodilución, al final observamos que lo que resulta importante es el nivel de Hb que tenga el paciente, siendo la clave en los resultados finales y en el pronóstico. Lo cual indirectamente está relacionado con la hemodilución, pues ya sabemos que, a mayor aporte de volumen, más hemodilución y mayor será la caída de la Hb.

6.6. Nivel de Hemoglobina

Con nuestro trabajo hemos podido observar cómo la anemia se asocia a una peor situación neurológica al alta hospitalaria. Si los niveles de Hb bajan por debajo de 10 g/dL, no sólo aumenta el riesgo de presentar un mayor déficit neurológico, esto es un GOS inferior o igual a 3, sino que además aumenta la mortalidad. Según nuestros resultados los pacientes con una Hb inferior a 10g/dL tendrán 2,4 veces más riesgo de éxitus que aquellos que presenten niveles superiores. Estos resultados concuerdan con los hallados en estudios como el de Kurtz et al donde explican que con niveles inferiores a una Hb de 10,1 g/dL el contenido de oxígeno compromete el metabolismo celular, hablando de un estrés metabólico. Por debajo de este nivel aumenta el riesgo de hipoxia tisular a nivel cerebral (506). Igualmente Kramer et al, sostienen que niveles de Hb inferiores a 10 g/dL se asociaban fuertemente a un mayor éxitus y a mayores secuelas neurológicas, definidas como un GOS menor o igual a 3, sobretodo si hablamos de pacientes con anemia y vasoespasma (516).

También Dhar et al en su estudio realizado en 2009 defienden la necesidad de transfundir hematíes con una Hb inferior a 10 g/dL, pues confirman que de esta manera se aumenta el transporte de oxígeno cerebral, aunque haya trabajos que estén en contra por el aumento de la viscosidad sanguínea (235,516). En el trabajo de Dhar aseguran que ese aumento de viscosidad no es tan llamativo y no llega a influir en el flujo sanguíneo cerebral como ya hemos visto anteriormente (526).

Frente a este dintel de Hb de 10 g/dL por debajo del cual los resultados se ensombrecen, encontramos estudios que lo suben, como Naidech et al que proponen mantener en el paciente con HSA unos niveles de Hb superiores a 11,5 g/dL con el objetivo de prevenir el infarto cortical establecido y obtener mejores resultados neurológicos (517).

Por supuesto también existen algunos trabajos que defienden que los malos resultados no llegan hasta un nivel más bajo de Hb, como proponen Wartenberg et al, cuyos resultados aseguran que el riesgo de secuelas neurológica más graves y de mortalidad no llegan hasta un nivel de Hb inferior a 9 g/dL. Estableciendo este nivel de Hb como factor predictor de éxito (232).

Nosotros proponemos evitar que la Hb, en el paciente tras la HSA, baje por debajo de 10 g/dL, pues conduce a un peor pronóstico, esto es un GOS bajo al alta hospitalaria y mayor mortalidad. Y aunque nuestros resultados no relacionen la hemodilución directamente con un mayor riesgo de éxito, inevitablemente están enlazados, pues si al hemodiluir bajamos la Hb por debajo de 10 g/dL, estaremos aumentando el riesgo de éxito y de malos resultados neurológicos.

Por tanto, al final, probablemente no importe tanto la hemodilución en sí, sino sobre quien se hace. No se obtendrán los mismos resultados al aplicar la hipervolemia y hemodilución en pacientes que parten con una Hb de 12g/dL, que sobre aquellos con Hb próxima a 10g/dL, pues eso significa que bajara por debajo de ese dintel. No obstante, no conviene olvidar que otros factores pueden ensombrecer el pronóstico e incrementar la mortalidad, tal como hemos demostrado mediante análisis multivariante (complicaciones como la isquemia, resangrado, vasoespismo, hidrocefalia). En cualquier caso, frente a estas complicaciones, encontramos que el nivel de hemoglobina por debajo de 10mg/dL se comporta como un factor de riesgo independiente, aunque posiblemente relacionado con la aparición de isquemia tardía.

En lo que se refiere a la transfusión de hematíes como tratamiento para la anemia, no hemos podido estudiar si dicha transfusión influye en los resultados, si tiene un efecto beneficioso al aumentar el contenido arterial de oxígeno o si por el contrario su efecto es perjudicial por las complicaciones asociadas. Y esto se debe a que la muestra de pacientes transfundidos del total de la población es pequeña, realizándose sólo en 36 pacientes, esto es un 12,9% del total. La Hb media pretransfusional fue de 8,4 g/dL, con un mínimo de 6 g/dL y un máximo de 14g/dL, claramente atribuido este valor máximo a un error terapéutico. Existían demasiadas limitaciones para un correcto análisis. Por un lado, no hay un protocolo establecido para la transfusión de hematíes en nuestro servicio, y por otro, la decisión de cuándo y cuanto transfundir depende del intensivista

a cargo del paciente o incluso del mismo que esté de guardia en un determinado momento.

6.7.Limitaciones

Al realizar este estudio nos hemos encontrado con importantes limitaciones.

- La más importante tal vez sea el tipo de estudio, las propias características de un estudio observacional retrospectivo. Al ser observacional no hemos podido intervenir en el aporte de volumen que se le administraba a los pacientes durante las 24h de análisis de hemodilución. Así que pudiera ser que el grado de hemodilución encontrado no ha sido tan llamativo como esperábamos. Probablemente se obtendría más peso en nuestros resultados si el análisis fuera llevado a cabo durante más tiempo y de una forma controlada.
- También ha sido un factor limitante desconocer la cantidad de volumen aportado realmente a los pacientes. Aunque tuviéramos en cuenta la fluidoterapia pautada por el intensivista, se nos escapa la cantidad de volumen administrado en el área de urgencias, en ocasiones mediante orden verbal, o el realizado durante el transporte sanitario. El volumen administrado ha variado mucho de unos pacientes a otros, sobretodo debido a la falta en esa época de un protocolo en la unidad para el tratamiento inicial de los pacientes con HSA.
- Hemos analizado los efectos de la hemodilución en las primeras 24h tras la HSA, con intención de evaluar el efecto únicamente del aporte de volumen sobre la Hb, excluyendo así otras causas que la bajen. Tal vez no era el mejor momento para su evaluación pues la hemodilución en nuestro servicio se hace de forma más enérgica tras la reparación del aneurisma. El problema era que en ese punto de la evolución de la enfermedad la bajada de la Hb ya se debe a la suma de diferentes factores. Aunque como hemos visto, al final lo que realmente importa es controlar el nivel de Hb, aunque su descenso no se deba únicamente a la hemodilución.

- Dado que el criterio de inclusión es el diagnóstico de HSA y este está estandarizado, no se preveían sesgos de clasificación. Al estudiar toda la población de la provincia (centro de referencia) también descartamos sesgos de selección. Para controlar los sesgos de confusión hemos recogido las variables que según la bibliografía podrían influir en la evolución y el pronóstico de la HSA y se han incluido en un análisis multivariante para controlar su posible efecto sobre los resultados.
- Durante el periodo de estudio no existía un protocolo de transfusión de concentrado de hematíes en el servicio. Por lo que hemos encontrado pacientes transfundidos sin criterio claro, otros por error y otros en los que se podría haber hecho y no se hizo. Además de haber sido un número reducido lo cual ha impedido realizar un análisis correcto.
- Pudiera ser otra limitación el GOS analizado, que es el del alta hospitalaria. Hemos encontrado estudios que analizan el GOS al mes de la HSA y otros a los 3 meses de la misma. En nuestro caso hemos considerado que sería más adecuado estudiar el GOS al alta hospitalaria pues hay ingresos que superan fácilmente el mes de evolución, así evitaríamos infraestimar el GOS, e incluso algún caso más raro, a los 3 meses. Al hablar del alta hospitalaria hemos tenido en cuenta la mayoría de los pacientes que se han trasladado al servicio de rehabilitación de forma interna. Y secundariamente al hablar de un GOS muy diferido como puede ser superior a los 3 meses nos arriesgamos a que pacientes por causa de otro evento distinto empeoren su GOS tras la HSA. Con el alta hospitalaria se asume que el riesgo de complicaciones es bajo y por tanto el GOS de ese momento es el que corresponde realmente a la HSA.
- Por último, una limitación importante es que nosotros estamos analizando la mortalidad intrahospitalaria, cuando la mayoría de los estudios la ven mínimo a un año posterior a la oclusión del aneurisma. Esto nos puede llevar a infraestimar la incidencia de éxitus atribuidos a la HSA y sus complicaciones.

6.8. Prospectiva

A través de nuestro trabajo y en base a los resultados obtenidos, hemos podido vislumbrar como la hemodilución, una práctica que se creía segura, puede tener un efecto perjudicial en determinados pacientes, como son aquellos que presentan un nivel de Hb bajo.

Pretendemos aportar un granito de arena a esa corriente de pensamiento que llama la atención sobre la necesidad de realizar estudios serios y controlados que demuestren si la hemodilución e hipervolemia son prácticas seguras y resolutivas, como profilaxis o tratamiento del vasoespasmo.

En esta misma línea de investigación sería aconsejable estudiar cómo afecta a los resultados la terapia triple H con cada uno de sus componentes de forma independiente. Con esto nos referimos al estudio sobre el efecto del tratamiento hipertensivo separado de la hemodilución sobre la arteria con vasoespasmo, ya que según apuntan diferentes estudios es la hipertensión, como rama de la triple H, la que realmente previene y trata el vasoespasmo. Sería importante aclarar en qué momento es segura esta HTA, con qué medidas terapéuticas la mantenemos, y hasta cuando estaría indicada esta práctica. Pero más importante aún sería conocer si por separado este mantenimiento de la tensión arterial en niveles algo elevados realmente repercute sobre los resultados finales, como son el GOS y la mortalidad.

Otra línea adicional de investigación y relacionada con nuestro estudio, sería evaluar cómo afecta la transfusión a los pacientes tras la HSA, en cuanto a complicaciones y efectos adversos. Siendo de gran importancia conocer si estos pacientes en los que el nivel de Hb se sitúa por debajo de 10 g/dL se beneficiarían de la transfusión de hematíes hasta colocarse por encima de dicho dintel. Lo ideal sería conocer el efecto de esta transfusión sobre el transporte de oxígeno y contenido arterial de oxígeno, pero sobretodo, el efecto que pudiera tener sobre la oxigenación tisular a nivel cerebral local, comprobando si es capaz de disminuir el área de penumbra y reducir el riesgo de isquemia cerebral. Serían necesarios futuros estudios que de esta manera demuestren cómo esta disminución de la anemia cambia los resultados

neurológicos finales y mejora el éxito, a pesar de las complicaciones asociadas a la misma.

Dada la controversia acerca de la transfusión, tal vez sea importante insistir en la investigación de alternativas a la misma, como sería el tratamiento con eritropoyetina (EPO), conocer su seguridad, las dosis toleradas, el momento óptimo de su administración, y la duración del tratamiento. Además de su influencia en la morbilidad y mortalidad asociadas a la HSA.

Mediante nuestro estudio estamos planteando la importancia de monitorizar los niveles de hemoglobina en todo paciente tras la HSA. Sería de gran utilidad y beneficioso para los pacientes elaborar protocolos de actuación en la HSA donde el tratamiento o la intensidad del mismo, se base en el nivel de hemoglobina que presente el paciente a diario. De manera que el mayor o menor grado de anemia nos sirva como guía terapéutica adicional para el manejo hídrico de estos pacientes.

Sería necesario estudiar este planteamiento en futuros trabajos.

7. CONCLUSIONES

Del análisis pormenorizado de los resultados obtenidos se han extraído las siguientes conclusiones

1. El grado de hemodilución es un factor de mal pronóstico y se asocia con la aparición de complicaciones neurológicas y éxitus.
2. En nuestra serie, los valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dL deben ser considerados como críticos en relación con la supervivencia y la aparición de complicaciones.
3. El tiempo de demora en el tratamiento del aneurisma se asocia a mayor riesgo de vasoespasmo, por lo que la exclusión del aneurisma se debería realizar en las primeras 72 horas.

A la vista de los resultados nos debemos cuestionar seriamente la hipervolemia y hemodilución como prevención y/o tratamiento del vasoespasmo pues no mejoran los resultados. Tal vez este tratamiento debería ser individualizado y dinámico, es decir, plantear una euvolemia o hipervolemia en función del nivel de Hb que presente el paciente. Permitiéndose un mayor aporte de volumen sólo en aquellos con Hb superior a 11g/dL y evitarse claramente en los pacientes con Hb inferior a 10 g/dL, en los cuales, además, habría que considerar el riesgo beneficio de una transfusión de concentrado de hematíes.

8. ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recogida de datos.

Nº de paciente:				Edad	Sexo		
Antecedentes:				Hunt-Hess		Fisher	
Fcha ingreso:		Hora evolucc		Fcha alta UCI		Mortalidad:	
Fcha ingreso UCI:						Causa mortalidad:	
						Lugar y fecha:	
	1º	24h	+bajo/fecha	Transfusión: si / no			
Hb				Fcha:	Cantidad y tipo:	Hb y htto pretransf	Hb y htto postransf
Htto							
Glasgow		AngioTC: fcha/dx		Arterio: fcha/dx		Tratamiento: Rx / Qx	
Alta	Ingreso					Convulsiones: Si / No	
						Fecha:	
		HIDROCEFALIA: si / no		RESANGRADO: si / no		VASOESPASMO: si / no	
GOSaltahospital		Fecha:		Fecha:		Rx / Doppler	
		DVE:si/no Fecha:				Fecha:	
						Isquemia tardía:	

ANEXO 2: Tabla comparativa de los principales estudios sobre hemodilución.

HCholesterol: hipercolesterolemia, H-H: Hunt-Hess, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, Qx: tratamiento quirúrgico del aneurisma, Rx: tratamiento radiológico endovascular del aneurisma, FSC: flujo sanguíneo cerebral, Hcto: hematocrito, Hb: hemoglobina.

Autor, año y estudio	Tamaño	Edad	sexo	Factores riesgo	Severidad clínica	Severidad sangrado	Complicación	Tto/ localización	Conclusiones
Lennihan 2000. EEUU	82	48,45	Mujer 58,5%		H-H>3: 17%		Edema cerebral (17%), hiponatremia (3%), ICC (5%)	Qx: 100%	La hipervolemia no ha demostrado aumentar el FSC por lo que no disminuye la isquemia cerebral tardía. Darla profilácticamente a pacientes con H-H≥3 o Fisher ≥3. Lo más importante evitar la hipovolemia.
Ekelund 2002. Suecia	8	41,7	Mujer 87,5%		H-H ≥4: 60%	Fisher ≥3: 87,5%	Anemia		La hemodilución no disminuye la isquemia tardía. Htto bajo no beneficia a los pacientes con vasoespasmio, aunque aumente el flujo sanguíneo cerebral.
Smith 2005EEUU	35	47	Hombre 54%		H-H ≥4: 83% Glasgow <9: 100%	Fisher ≥3: 92%	Anemia		La transfusión de hematíes aumenta la presión parcial de oxígeno tisular localmente en el cerebro afectado.
Naidech 2007. EEUU	611	53,5 ±14,3	Mujer 68%	HTA 45% HCoolesterol 8%	H-H≥4: 27%		Anemia. Transfunden con Hb media de 10,5. Isquemia tardía 42,5%		Niveles de Hb más altos se asociaba a menor riesgo para malos resultados. La terapia triple H se asociaba a niveles de Hb más bajos, por lo que aseguran puede ser perjudicial la hemodilución.
								Circulación posterior 19%. Negativa 18%.	
Muench 2007. Alemania	5 cerdos 10 personas	53 ±12	Mujer 80%		H-H entre II-IV el 100%.	Fisher III el 100%	Vasoespasmio: 60%		La expansión con volumen tiene poco efecto sobre el flujo sanguíneo cerebral. La inducción de HTA con vasopresores sí aumenta significativamente el flujo sanguíneo cerebral y la oxigenación tisular.
								Circulación ant. 100%	
Reiner 2008 Holanda.	50	54	Mujer 74%		WFNS≥IV 34%.	Pulse dye densitometry	Isquemia tardía: 48%.		La hipovolemia se asociaba a mayor riesgo de isquemia tardía. Defienden mantener la euvolemia.

Kramer 2008. Canadá	272	53 ±13,1	Mujer 69%		WFNS ≥IV:27% I-III: 73%	MFS 0-2: 39% 3-4: 61%	Anemia (Hb<10) 39%	Qx: 61%. Rx: 37%	La anemia es factor de mal pronóstico en pacientes con HSA. Pero la transfusión de hematíes se asocia a resultados adversos por lo que tampoco están a favor de una transfusión liberal.
								Circulación post. 34%.	
Martini 2012. EEUU	356	54,53	Mujer 66,6%		H-H ≥3: 49% CGS medio: 9,35 pto	Fisher ≥3: 85%			Un balance hídrico positivo se asocia a mayor riesgo de padecer vasoespasmos y a una estancia hospitalaria más larga.
								Circulación post: 36,55%	
Ibrahim 2013. Canadá	157	56±1 0	Mujer 80%	HTA 47,55% Tabaco 34,15%	WFNS I-III: 67,5%		Vasoespasmos: 37%. Isquemia tardía: 19,55%	Rx: 43,9%.	El balance hídrico negativo aumenta los casos de isquemia tardía. La hipervolemia con coloides no reduce la isquemia tardía y se asocia a peores resultados.
								Circulación Post: 4,5%.	
Mutoh 2014. Japon	82	66,5	Mujer 56%		WFNS IV-V: 45%	Fisher ≥3: 58%		Qx: 38,5% Rx: 61,5%	El aporte de volumen en pacientes intervenidos y con mala situación neurológica, al aumentar el FSC reduce la incidencia de isquemia cerebral tardía y mejora los resultados.
Stein 2015. Alemania	522	52,95	Hombre 54%		H-H	Fisher	Anemia: Hb media <11,1 g/dL	Qx: 54,4% Rx: 26,85%	La transfusión de hematíes aumenta la presión parcial de oxígeno tisular localmente en el cerebro afectado.
Narayan Kisson 2015. EEUU.	307	55,3 ±10	Mujer 66,3%	HTA 53,1% Tabaco: 53,8%	WFNS media de 2,3 ±1,5	Fisher media 3±1	Vasoespasmos: 25,3% Isquemia tardía: 40,7%	Qx: 29,2% Rx: 62,8%	Un balance hídrico positivo se asocia a peores resultados mRSscore 3-6, (por cada litro positivo aumenta el riesgo 17%). La hipervolemia profiláctica no disminuye la isquemia tardía. Cuanto peor es la situación neurológica al ingreso mayor es el riesgo de isquemia.
								Circulación anterior 35,8%	

Nuestro estudio	279	53,10 ±13,0 9	Mujer 63,4%	HTA 34,8%	H-H >3: 30,5% Glasgow <9: 25,4%	Fisher≥3: 74,1%	Vasoespasmo: 23,3% Isquemia tardía: 10,4%	Qx:9,32% Rx:65,95%	La hemodilución disminuye el nivel de Hb y un nivel de Hb<10mg/dL se asocia a un GOS más bajo y mayor mortalidad.
								Circulación ant: 53,6% Circulación post: 23,7%	

ANEXO 3: Aprobación del estudio por el comité de ética hospitalario.



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Dra. Gloria Luque Fernández
Secretaria CEI Málaga Nordeste

Comité acreditado por el Decreto de 10 de Junio de 2011 por la Dirección General de Calidad, Investigación y Gestión del Conocimiento de la Junta de Andalucía. Cumple con el decreto 439/2010 de 14 de diciembre, por el que se regulan los órganos de Ética Asistencial y de Investigación Biomédica en Andalucía, y el decreto 223/2004 y las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95).

CERTIFICA

1.- Que el CEI Málaga Nordeste en su reunión del día 20 de Diciembre de 2012, ha evaluado la propuesta de: **Dra. Rebeca Olalla Sánchez**, referido al Proyecto de Investigación:

“Nivel de hematocrito y grado de hemodilución óptimos para el manejo del paciente con hemorragia subaracnoidea aguda espontánea.”

2.- Considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- El procedimiento para obtener el consentimiento informado, incluyendo la hoja de información para los sujetos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores y las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

3.- La composición del CEI en la reunión de esta aprobación es la siguiente:

Dr. Miguel Ángel Berciano Guerrero
Dr. Rafael Bustamante Toledo
Dr. José Manuel Fernández Arquero



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

Dr. Alonso Gallardo Miranda
Dr. Pedro García Fortea
Dña. M^a Ángeles Gertrudis Díez
Dra. Laura Leyva Fernández
Dra. Aránzazu Linares Alarcón
Dra. Gloria Luque Fernández
Dr. Fermín Mayoral Cleries
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga
Dña. Esther Millán González
Dña. Carolina Muriel López
Dra. M^a Carmen Vela Márquez

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el
CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación, sea realizado en el **Hospital
Regional Universitario Carlos Haya Málaga**

Lo que firmo en Málaga, a 26 de Diciembre de 2012,

Secretaria del Comité
Fdo.: Gloria Luque Fernández

9. ABREVIATURAS

ACA: arteria cerebral anterior
ACI: arteria carótida interna
ACM: arteria cerebral media
ACoA: arteria comunicante anterior
ACoP: arteria comunicante posterior
ACP: arteria cerebral posterior
ADMA: dimetilarginina asimétrica
CaO₂: contenido arterial de oxígeno
CAP: presión en la arteria carótida
CO₂: dióxido de carbono
CvO₂: contenido venoso de oxígeno
CVR: resistencia cerebral vascular
DO₂: transporte de oxígeno
EO₂: cociente de extracción de oxígeno
FC: frecuencia cardíaca
FSC: flujo sanguíneo cerebral
GC: gasto cardíaco
Hb: hemoglobina
H-H: Hunt-Hess
HSA: hemorragia subaracnoidea
ICC: insuficiencia cardíaca congestiva
IL: índice de Lindegaard
JVP: presión venosa yugular
LCR: líquido cefalorraquídeo
MAV: malformación arteriovenosa
mRSs: modified Rankin Scale score
NO: óxido nítrico
PaO₂: presión arterial de oxígeno
PIC: presión intracraneal
PbtO₂: tensión de oxígeno tisular cerebral
PPC: presión de perfusión cerebral

rt-PA: actilyse

SaO2: saturación arterial de oxígeno

SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto

SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

TA: Tensión Arterial

TAs: Tensión Arterial Sistólica

TNF-a: factor de necrosis tisular alfa

VO2: consumo de oxígeno

VS: volumen sistólico

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Feigin VL, Lawes CMM, 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 Apr;8(4):355–69.
2. de Rooij NK, Linn FHH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJE. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Dec;78(12):1365–72.
3. Roda JM, Conesa G, Díez Lobato R. Hemorragia subaracnoidea aneurismática. Introducción a algunos aspectos más importantes de esta enfermedad. *Neurocirugía*. 2000;11:156–68.
4. Labovitz DL, Halim AX, Brent B, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(3):147–50.
5. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007 Dec;61(6):1131–7; discussion 1137–8.
6. Lall RR, Eddleman CS, Bendok BR, Batjer HH. Unruptured intracranial aneurysms and the assessment of rupture risk based on anatomical and morphological factors: sifting through the sands of data. *Neurosurg Focus*. 2009 May;26(5):E2.
7. Rinkel GJ, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms: a systematic review. *Stroke J Cereb Circ*. 1998 Jan;29(1):251–6.
8. Kozák N, Hayashi M. Trends in the incidence of subarachnoid hemorrhage in Akita Prefecture, Japan. *J Neurosurg*. 2007 Feb;106(2):234–8.
9. Sacco S, Totaro R, Toni D, Marini C, Cerone D, Carolei A. Incidence, case-fatality and 10-year survival of subarachnoid hemorrhage in a population-based registry. *Eur Neurol*. 2009;62(3):155–60.
10. Lagares A, de Toledo P, Fernández-Alén JA, Ibáñez J, Arikan 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]. *Neurocir Astur Spain*. 2008 Oct;19(5):405–15.
11. 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 Aug;24(4):396–400.
12. Sarabia R, Lagares A, Fernández-Alén JA, Arikan F, Vilalta J, Ibáñez J, et al. Idiopathic subarachnoid hemorrhage: a multicentre series of 220 patients. *Neurocir Astur Spain*. 2010 Dec;21(6):441–51.
13. Whiting J, Reavey-Cantwell J, Velat G, Fautheree G, Firment C, Lewis S, et al. Clinical course of nontraumatic, nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-institution experience. *Neurosurg Focus*. 2009 May;26(5):E21.
14. Wiebers DO, Piepgras DG, Meyer FB, Kallmes DF, Meissner I, Atkinson JLD, et al. Pathogenesis, natural history, and treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Mayo Clin Proc*. 2004 Dec;79(12):1572–83.

15. Shojima M, Oshima M, Takagi K, Torii R, Nagata K, Shirouzu I, et al. Role of the bloodstream impacting force and the local pressure elevation in the rupture of cerebral aneurysms. *Stroke J Cereb Circ*. 2005 Sep;36(9):1933–8.
16. Morita A, Kimura T, Shojima M, Sameshima T, Nishihara T. Unruptured intracranial aneurysms: current perspectives on the origin and natural course, and quest for standards in the management strategy. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(9):777–87.
17. Juvela S, Poussa K, Porras M. Factors affecting formation and growth of intracranial aneurysms: a long-term follow-up study. *Stroke J Cereb Circ*. 2001 Feb;32(2):485–91.
18. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med*. 1992 Mar 12;326(11):733–6.
19. Eden SV, Meurer WJ, Sánchez BN, Lisabeth LD, Smith MA, Brown DL, et al. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2008 Sep 2;71(10):731–5.
20. Morita A, Fujiwara S, Hashi K, Ohtsu H, Kirino T. Risk of rupture associated with intact cerebral aneurysms in the Japanese population: a systematic review of the literature from Japan. *J Neurosurg*. 2005 Apr;102(4):601–6.
21. Korja M, Silventoinen K, McCarron P, Zdravkovic S, Skytté A, Haapanen A, et al. Genetic epidemiology of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Nordic Twin Study. *Stroke J Cereb Circ*. 2010 Nov;41(11):2458–62.
22. Schievink WI, Schaid DJ, Rogers HM, Piepgras DG, Michels VV. On the inheritance of intracranial aneurysms. *Stroke J Cereb Circ*. 1994 Oct;25(10):2028–37.
23. Nahed BV, Bydon M, Ozturk AK, Bilguvar K, Bayrakli F, Gunel M. Genetics of intracranial aneurysms. *Neurosurgery*. 2007 Feb;60(2):213–25; discussion 225–6.
24. Bilguvar K, Yasuno K, Niemelä M, Ruigrok YM, von Und Zu Fraunberg M, van Duijn CM, et al. Susceptibility loci for intracranial aneurysm in European and Japanese populations. *Nat Genet*. 2008 Dec;40(12):1472–7.
25. Yasuno K, Bilguvar K, Bijlenga P, Low S-K, Krischek B, Auburger G, et al. Genome-wide association study of intracranial aneurysm identifies three new risk loci. *Nat Genet*. 2010 May;42(5):420–5.
26. Ruigrok YM, Rinkel GJE, Wijmenga C. Genetics of intracranial aneurysms. *Lancet Neurol*. 2005 Mar;4(3):179–89.
27. Krischek B, Tatagiba M. The influence of genetics on intracranial aneurysm formation and rupture: current knowledge and its possible impact on future treatment. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2008;33:131–47.
28. 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 Basel Switz*. 2013;35(2):93–112.
29. 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 J Cereb Circ*. 2012 Jun;43(6):1711–37.
30. Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA. Cerebral arterial aneurysm formation and rupture in 20,767 elderly patients: hypertension and other risk factors. *J Neurosurg*. 1995 Nov;83(5):812–9.

31. Inagawa T. Risk factors for the formation and rupture of intracranial saccular aneurysms in Shimane, Japan. *World Neurosurg.* 2010 Mar;73(3):155–64; discussion e23.
32. Meyer B, Ringel F, Winter Y, Spottke A, Gharevi N, Dams J, et al. Health-related quality of life in patients with subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2010;30(4):423–31.
33. Wermer MJH, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Algra A, Buskens E, Rinkel GJE, et al. Follow-up screening after subarachnoid haemorrhage: frequency and determinants of new aneurysms and enlargement of existing aneurysms. *Brain J Neurol.* 2005 Oct;128(Pt 10):2421–9.
34. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Cigarette smoking, alcohol use, and subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1992 Sep;23(9):1242–9.
35. Johnston SC, Selvin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 1998 May;50(5):1413–8.
36. Tiel Groenestege AT, Rinkel GJE, van der Bom JG, Algra A, Klijn CJM. The risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage during pregnancy, delivery, and the puerperium in the Utrecht population: case-crossover study and standardized incidence ratio estimation. *Stroke J Cereb Circ.* 2009 Apr;40(4):1148–51.
37. Wermer MJH, van der Schaaf IC, Algra A, Rinkel GJE. Risk of rupture of unruptured intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics: an updated meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ.* 2007 Apr;38(4):1404–10.
38. Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, Meissner I, Brown RD, Piepgras DG, et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet Lond Engl.* 2003 Jul 12;362(9378):103–10.
39. Forget TR, Benitez R, Veznedaroglu E, Sharan A, Mitchell W, Silva M, et al. A review of size and location of ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 2001 Dec;49(6):1322–5; discussion 1325–6.
40. Baumann F, Khan N, Yonekawa Y. Patient and aneurysm characteristics in multiple intracranial aneurysms. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;103:19–28.
41. Beck J, Rohde S, Berkefeld J, Seifert V, Raabe A. Size and location of ruptured and unruptured intracranial aneurysms measured by 3-dimensional rotational angiography. *Surg Neurol.* 2006 Jan;65(1):18–25; discussion 25–7.
42. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, et al. Unruptured intracranial aneurysms: incidence of rupture and risk factors. *Stroke J Cereb Circ.* 2009 Jan;40(1):313–6.
43. Juvela S, Porras M, Poussa K. Natural history of unruptured intracranial aneurysms: probability of and risk factors for aneurysm rupture. *J Neurosurg.* 2008 May;108(5):1052–60.
44. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke J Cereb Circ.* 1986 Oct;17(5):831–5.
45. Auer J, Berent R, Weber T, Lassnig E, Eber B. Subarachnoid haemorrhage with “Ecstasy” abuse in a young adult. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* 2002 Oct;23(4):199–201.
46. Daras M, Tuchman AJ, Koppel BS, Samkoff LM, Weitzner I, Marc J. Neurovascular complications of cocaine. *Acta Neurol Scand.* 1994 Aug;90(2):124–9.

47. Conway JE, Tamargo RJ. Cocaine use is an independent risk factor for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2001 Oct;32(10):2338–43.
48. Feigin VL, Rinkel GJE, Lawes CMM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke J Cereb Circ.* 2005 Dec;36(12):2773–80.
49. Juvela S, Hillbom M, Numminen H, Koskinen P. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1993 May;24(5):639–46.
50. Lindner SH, Bor ASE, Rinkel GJE. Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 Jan;81(1):116–8.
51. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJ. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2001 May;32(5):1173–5.
52. Pathology of the cerebral blood vessels. Mosby; 1972.
53. Clarke G, Mendelow AD, Mitchell P. Predicting the risk of rupture of intracranial aneurysms based on anatomical location. *Acta Neurochir (Wien).* 2005 Mar;147(3):259–63; discussion 263.
54. J U, Arjona MA. Aneurismas micóticos: diagnóstico radiológico y alter-nativas terapéuticas. *Radiología.* 2002;44(7):273–9.
55. G M, Bennett J, Dolin R. , in Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): Principles and practice of infectious disease. Philadelphia, Churchill Livingstong, 2000, pp 888-892. Mandell G. Philadelphia; 2000. 888-892 p.
56. King JT. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroimaging Clin N Am.* 1997 Nov;7(4):659–68.
57. Mokri B. The Monro-Kellie hypothesis: applications in CSF volume depletion. *Neurology.* 2001 Jun 26;56(12):1746–8.
58. Wilkins RS. Neurosurgery. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1996. 347-350 p.
59. Torres LM. Tratado de Cuidados Críticos y Emergencias. 2001. 1958 p.
60. Strandgaard S, Paulson OB. Cerebral blood flow and its pathophysiology in hypertension. *Am J Hypertens.* 1989 Jun;2(6 Pt 1):486–92.
61. Dóczi T. The pathogenetic and prognostic significance of blood-brain barrier damage at the acute stage of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Clinical and experimental studies. *Acta Neurochir (Wien).* 1985;77(3-4):110–32.
62. Park S, Yamaguchi M, Zhou C, Calvert JW, Tang J, Zhang JH. Neurovascular protection reduces early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2004 Oct;35(10):2412–7.
63. Schöller K, Trinkl A, Klopotoski M, Thal SC, Plesnila N, Trabold R, et al. Characterization of microvascular basal lamina damage and blood-brain barrier dysfunction following subarachnoid hemorrhage in rats. *Brain Res.* 2007 Apr 20;1142:237–46.
64. Schubert GA, Seiz M, Hegewald AA, Manville J, Thomé C. Hypoperfusion in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 1):35–8.

65. Nagel A, Graetz D, Schink T, Frieler K, Sakowitz O, Vajkoczy P, et al. Relevance of intracranial hypertension for cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg*. 2009 Jul;111(1):94–101.
66. Lang EW, Diehl RR, Mehdorn HM. Cerebral autoregulation testing after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the phase relationship between arterial blood pressure and cerebral blood flow velocity. *Crit Care Med*. 2001 Jan;29(1):158–63.
67. Losinieccki A, Zuccarello M. Subarachnoid hemorrhage: effect on cerebral blood flow and cerebral metabolism. *Front Biosci J Virtual Libr*. 2008;13:1845–56.
68. Heuer GG, Smith MJ, Elliott JP, Winn HR, LeRoux PD. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004 Sep;101(3):408–16.
69. Ryttefjors M, Howells T, Nilsson P, Ronne-Engström E, Enblad P. Secondary insults in subarachnoid hemorrhage: occurrence and impact on outcome and clinical deterioration. *Neurosurgery*. 2007 Oct;61(4):704–14; discussion 714–5.
70. Westermaier T, Jauss A, Eriskat J, Kunze E, Roosen K. Time-course of cerebral perfusion and tissue oxygenation in the first 6 h after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2009 Apr;29(4):771–9.
71. Siesjö BK. Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J Neurosurg*. 1992 Aug;77(2):169–84.
72. Carpenter DA, Grubb RL, Tempel LW, Powers WJ. Cerebral oxygen metabolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 1991 Sep;11(5):837–44.
73. Jakobsen M, Skjødt T, Enevoldsen E. Cerebral blood flow and metabolism following subarachnoid haemorrhage: effect of subarachnoid blood. *Acta Neurol Scand*. 1991 Apr;83(4):226–33.
74. Critchley GR, Bell BA. Acute cerebral tissue oxygenation changes following experimental subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2003 Jul;25(5):451–6.
75. Kim-Han JS, Kopp SJ, Dugan LL, Diringner MN. Perihematomal mitochondrial dysfunction after intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2006 Oct;37(10):2457–62.
76. Schubert GA, Seiz M, Hegewald AA, Manville J, Thomé C. Acute hypoperfusion immediately after subarachnoid hemorrhage: a xenon contrast-enhanced CT study. *J Neurotrauma*. 2009 Dec;26(12):2225–31.
77. Prunell GF, Mathiesen T, Svendgaard N-A. Experimental subarachnoid hemorrhage: cerebral blood flow and brain metabolism during the acute phase in three different models in the rat. *Neurosurgery*. 2004 Feb;54(2):426–36; discussion 436–7.
78. Liu S, Levine SR, Winn HR. Targeting ischemic penumbra: part I - from pathophysiology to therapeutic strategy. *J Exp Stroke Transl Med*. 2010 Mar 15;3(1):47–55.
79. Vespa PM. Metabolic penumbra in intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2009 May;40(5):1547–8.
80. Little RA, Edwards JD, (último), Vincent J-L, Shoemaker WC. Oxygen transport: principles and practice. London; 21–40 p.

81. Connett RJ, Honig CR, Gayeski TE, Brooks GA. Defining hypoxia: a systems view of VO₂, glycolysis, energetics, and intracellular PO₂. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1990 Mar;68(3):833–42.
82. Paul L. Marino. *The ICU Book*. 3rd ed. 2006. 23-38 p.
83. Dhar R, Scalfani MT, Zazulia AR, Videen TO, Derdeyn CP, Diringer MN. Comparison of induced hypertension, fluid bolus, and blood transfusion to augment cerebral oxygen delivery after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2012 Mar;116(3):648–56.
84. Jian S, Yongming Q, Zhihua C, Yan C. Feasibility and safety of moderate hypothermia after acute ischemic stroke. *Int J Dev Neurosci Off J Int Soc Dev Neurosci*. 2003 Oct;21(6):353–6.
85. Adembri C, Venturi L, Tani A, Chiarugi A, Gramigni E, Cozzi A, et al. Neuroprotective effects of propofol in models of cerebral ischemia: inhibition of mitochondrial swelling as a possible mechanism. *Anesthesiology*. 2006 Jan;104(1):80–9.
86. Yamauchi H, Fukuyama H, Kimura J. Hemodynamic and metabolic changes in crossed cerebellar hypoperfusion. *Stroke J Cereb Circ*. 1992 Jun;23(6):855–60.
87. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 1991 Nov;75(5):731–9.
88. Albert Bruce. *Essential cell biology*. New York: Garland publishing; 1998. 1107-124 p.
89. Oertel MF, Schwedler M, Stein M, Wachter D, Scharbrodt W, Schmidinger A, et al. Cerebral energy failure after subarachnoid hemorrhage: the role of relative hyperglycolysis. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2007 Oct;14(10):948–54.
90. Albert Bruce. *Biologia molecular de la celula*. Omega; 1996.
91. Lin MT, Beal MF. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Nature*. 2006 Oct 19;443(7113):787–95.
92. Strong AJ, Dardis R. Depolarisation phenomena in traumatic and ischaemic brain injury. *Adv Tech Stand Neurosurg*. 2005;30:3–49.
93. Kroemer G, Dallaporta B, Resche-Rigon M. The mitochondrial death/life regulator in apoptosis and necrosis. *Annu Rev Physiol*. 1998;60:619–42.
94. Enblad P, Valtysson J, Andersson J, Lilja A, Valind S, Antoni G, et al. Simultaneous intracerebral microdialysis and positron emission tomography in the detection of ischemia in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 1996 Jul;16(4):637–44.
95. Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, Myseros J, Choi SC, Ward JD, et al. Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg*. 1998 Oct;89(4):507–18.
96. Kristián T, Siesjö BK. Calcium in ischemic cell death. *Stroke J Cereb Circ*. 1998 Mar;29(3):705–18.
97. Siesjö BO. *Cellular and Molecular Mechanisms of Ischemic Brain Damage (Advances in Neurology)*. Lippincott Williams and Wilkins; 1996. 209-236 p.

98. He Z, Ostrowski RP, Sun X, Ma Q, Tang J, Zhang JH. Targeting C/EBP homologous protein with siRNA attenuates cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *Exp Neurol*. 2012 Dec;238(2):218–24.
99. Lee J-Y, He Y, Sagher O, Keep R, Hua Y, Xi G. Activated autophagy pathway in experimental subarachnoid hemorrhage. *Brain Res*. 2009 Sep 1;1287:126–35.
100. d'Avella D, Cicciarello R, Zuccarello M, Albiero F, Romano A, Angileri FF, et al. Brain energy metabolism in the acute stage of experimental subarachnoid haemorrhage: local changes in cerebral glucose utilization. *Acta Neurochir (Wien)*. 1996;138(6):737–43; discussion 744.
101. Lin C-L, Hsu Y-T, Lin T-K, Morrow JD, Hsu J-C, Hsu Y-H, et al. Increased levels of F2-isoprostanes following aneurysmal subarachnoid hemorrhage in humans. *Free Radic Biol Med*. 2006 Apr 15;40(8):1466–73.
102. Pyne-Geithman GJ, Caudell DN, Prakash P, Clark JF. Glutathione peroxidase and subarachnoid hemorrhage: implications for the role of oxidative stress in cerebral vasospasm. *Neurol Res*. 2009 Mar;31(2):195–9.
103. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol*. 2011 Feb;43(1):27–40.
104. Zazulia AR, Videen TO, Powers WJ. Transient focal increase in perihematoma glucose metabolism after acute human intracerebral hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2009 May;40(5):1638–43.
105. Wu H-M, Huang S-C, Hattori N, Glenn TC, Vespa PM, Yu C-L, et al. Selective metabolic reduction in gray matter acutely following human traumatic brain injury. *J Neurotrauma*. 2004 Feb;21(2):149–61.
106. Bleeker-Rovers CP, Vos FJ, Corstens FHM, Oyen WJG. Imaging of infectious diseases using [18F] fluorodeoxyglucose PET. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Radiopharm Chem Biol*. 2008 Mar;52(1):17–29.
107. Mackenzie JM, Clayton JA. Early cellular events in the penumbra of human spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 1999 Feb;8(1):1–8.
108. Vespa PM, O'Phelan K, Shah M, Mirabelli J, Starkman S, Kidwell C, et al. Acute seizures after intracerebral hemorrhage: a factor in progressive midline shift and outcome. *Neurology*. 2003 May 13;60(9):1441–6.
109. Claassen J, Jetté N, Chum F, Green R, Schmidt M, Choi H, et al. Electrographic seizures and periodic discharges after intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 2007 Sep 25;69(13):1356–65.
110. Sánchez-Porras R, Robles-Cabrera A, Santos E. [Cortical spreading depolarization: a new pathophysiological mechanism in neurological diseases]. *Med Clínica*. 2014 May 20;142(10):457–62.
111. Kramer DR, Fujii T, Ohiorhenuan I, Liu CY. Cortical spreading depolarization: Pathophysiology, implications, and future directions. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2015 Oct 9;
112. Sukhotinsky I, Dilekoz E, Moskowitz MA, Ayata C. Hypoxia and hypotension transform the blood flow response to cortical spreading depression from hyperemia into hypoperfusion in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Jul;28(7):1369–76.
113. Lapilover EG, Lippmann K, Salar S, Maslarova A, Dreier JP, Heinemann U, et al. Peri-infarct blood-brain barrier dysfunction facilitates induction of spreading depolarization associated with epileptiform discharges. *Neurobiol Dis*. 2012 Dec;48(3):495–506.

114. Tang YT, Mendez JM, Theriot JJ, Sawant PM, López-Valdés HE, Ju YS, et al. Minimum conditions for the induction of cortical spreading depression in brain slices. *J Neurophysiol.* 2014 Nov 15;112(10):2572–9.
115. Hansen-Schwartz J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction. *Trends Pharmacol Sci.* 2007 Jun;28(6):252–6.
116. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med.* 2011 Apr;17(4):439–47.
117. Dreier JP, Drenckhahn C, Woitzik J, Major S, Offenhauser N, Weber-Carstens S, et al. Spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:125–9.
118. Dreier JP, Woitzik J, Fabricius M, Bhatia R, Major S, Drenckhahn C, et al. Delayed ischaemic neurological deficits after subarachnoid haemorrhage are associated with clusters of spreading depolarizations. *Brain J Neurol.* 2006 Dec;129(Pt 12):3224–37.
119. Dreier JP, Major S, Manning A, Woitzik J, Drenckhahn C, Steinbrink J, et al. Cortical spreading ischaemia is a novel process involved in ischaemic damage in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Brain J Neurol.* 2009 Jul;132(Pt 7):1866–81.
120. Bosche B, Graf R, Ernestus R-I, Dohmen C, Reithmeier T, Brinker G, et al. Recurrent spreading depolarizations after subarachnoid hemorrhage decreases oxygen availability in human cerebral cortex. *Ann Neurol.* 2010 May;67(5):607–17.
121. Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, Sandow N, Major S, et al. Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Feb;32(2):203–12.
122. Sarrafzadeh AS, Haux D, Lüdemann L, Amthauer H, Plotkin M, Küchler I, et al. Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke J Cereb Circ.* 2004 Mar;35(3):638–43.
123. Sarrafzadeh A, Haux D, Plotkin M, Lüdemann L, Amthauer H, Unterberg A. Bedside microdialysis reflects dysfunction of cerebral energy metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage as confirmed by 15 O-H₂ O-PET and 18 F-FDG-PET. *J Neuroradiol J Neuroradiol.* 2005 Dec;32(5):348–51.
124. Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Kanno I, Shirane R, Yoshimoto T, et al. Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2000 Dec;93(6):1014–8.
125. Samuelsson C, Howells T, Kumlien E, Enblad P, Hillered L, Ronne-Engström E. Relationship between intracranial hemodynamics and microdialysis markers of energy metabolism and glutamate-glutamine turnover in patients with subarachnoid hemorrhage. *Clinical article. J Neurosurg.* 2009 Nov;111(5):910–5.
126. Belli A, Sen J, Petzold A, Russo S, Kitchen N, Smith M. Metabolic failure precedes intracranial pressure rises in traumatic brain injury: a microdialysis study. *Acta Neurochir (Wien).* 2008 May;150(5):461–9; discussion 470.
127. Ebinger M, De Silva DA, Christensen S, Parsons MW, Markus R, Donnan GA, et al. Imaging the penumbra - strategies to detect tissue at risk after ischemic stroke. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* 2009 Feb;16(2):178–87.
128. Meerwaldt R, Slart RHJA, van Dam GM, Luijckx G-J, Tio RA, Zeebregts CJ. PET/SPECT imaging: from carotid vulnerability to brain viability. *Eur J Radiol.* 2010 Apr;74(1):104–9.

129. Spratt NJ, Fernandez J, Chen M, Rewell S, Cox S, van Raay L, et al. Modification of the method of thread manufacture improves stroke induction rate and reduces mortality after thread-occlusion of the middle cerebral artery in young or aged rats. *J Neurosci Methods*. 2006 Sep 15;155(2):285–90.
130. Takasawa M, Beech JS, Fryer TD, Hong YT, Hughes JL, Igase K, et al. Imaging of brain hypoxia in permanent and temporary middle cerebral artery occlusion in the rat using 18F-fluoromisonidazole and positron emission tomography: a pilot study. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2007 Apr;27(4):679–89.
131. Sarrafzadeh AS, Nagel A, Czabanka M, Denecke T, Vajkoczy P, Plotkin M. Imaging of hypoxic-ischemic penumbra with (18)F-fluoromisonidazole PET/CT and measurement of related cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2010 Jan;30(1):36–45.
132. Fainardi E, Tagliaferri MF, Compagnone C, Tanfani A, Cocciolo F, Battaglia R, et al. Regional cerebral blood flow levels as measured by xenon-CT in vascular territorial low-density areas after subarachnoid hemorrhage are not always ischemic. *Neuroradiology*. 2006 Sep;48(9):685–90.
133. Sokoloff L. *Basic Neurochemistry*. 4th ed. New York: raven Press; 565-67 p.
134. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, et al. Identification of penumbra and infarct in acute ischemic stroke using computed tomography perfusion-derived blood flow and blood volume measurements. *Stroke J Cereb Circ*. 2006 Jul;37(7):1771–7.
135. Schaefer PW, Roccatagliata L, Ledezma C, Hoh B, Schwamm LH, Koroshetz W, et al. First-pass quantitative CT perfusion identifies thresholds for salvageable penumbra in acute stroke patients treated with intra-arterial therapy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 Jan;27(1):20–5.
136. Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia Int J Headache*. 2003 Dec;23(10):935–41.
137. Bassi P, Bandera R, Loiero M, Tognoni G, Mangoni A. Warning signs in subarachnoid hemorrhage: a cooperative study. *Acta Neurol Scand*. 1991 Oct;84(4):277–81.
138. Agostoni E, Zagaria M, Longoni M. Headache in subarachnoid hemorrhage and headache attributed to intracranial endovascular procedures. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol*. 2015 May;36 Suppl 1:67–70.
139. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia Int J Headache*. 2013 Jul;33(9):629–808.
140. Ohman J. Hypertension as a risk factor for epilepsy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage and surgery. *Neurosurgery*. 1990 Oct;27(4):578–81.
141. Sundaram MB, Chow F. Seizures associated with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1986 Aug;13(3):229–31.
142. Stiebel-Kalish H, Turtel LS, Kupersmith MJ. The natural history of nontraumatic subarachnoid hemorrhage-related intraocular hemorrhages. *Retina Phila Pa*. 2004 Feb;24(1):36–40.
143. Ferro JM, Canhão P, Peralta R. Update on subarachnoid haemorrhage. *J Neurol*. 2008 Apr;255(4):465–79.
144. L C, Ferro JM, Albuquerque R. Psychiatric complications of subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 16(Suppl 4):116.

145. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg.* 1968 Jan;28(1):14–20.
146. Wijdicks EFM. Clinical scales for comatose patients: the Glasgow Coma Scale in historical context and the new FOUR Score. *Rev Neurol Dis.* 2006;3(3):109–17.
147. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg.* 1988 Jun;68(6):985–6.
148. Hütter BO, Kreitschmann-Andermahr I, Mayfrank L, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM. Functional outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 1999;72:157–74.
149. Powell J, Kitchen N, Heslin J, Greenwood R. Psychosocial outcomes at 18 months after good neurological recovery from aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Aug;75(8):1119–24.
150. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet Lond Engl.* 1975 Mar 1;1(7905):480–4.
151. Cortnum S, Sørensen P, Jørgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2010 May;66(5):900–2; discussion 903.
152. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980 Jan;6(1):1–9.
153. Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, et al. Volumetric quantification of Fisher Grade 3 aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel method to predict symptomatic vasospasm on admission computerized tomography scans. *J Neurosurg.* 2002 Aug;97(2):401–7.
154. 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 J Cereb Circ.* 2001 Sep;32(9):2012–20.
155. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1990 Aug;21(8):1156–61.
156. Dupont SA, Wijdicks EFM, Manno EM, Lanzino G, Rabinstein AA. Prediction of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: value of the Hijdra sum scoring system. *Neurocrit Care.* 2009;11(2):172–6.
157. van der Wee N, Rinkel GJ, Hasan D, van Gijn J. Detection of subarachnoid haemorrhage on early CT: is lumbar puncture still needed after a negative scan? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995 Mar;58(3):357–9.
158. 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 Nov;80(2):455–61.
159. 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 Mar;29(3):594–602.

160. Agid R, Andersson T, Almqvist H, Willinsky RA, Lee S-K, 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 Apr;31(4):696–705.
161. Harrod CG, Bendok BR, Batjer HH. Prediction of cerebral vasospasm in patients presenting with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a review. *Neurosurgery*. 2005 Apr;56(4):633–54; discussion 633–54.
162. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2011 Apr;42(4):919–23.
163. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MD, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *BMJ*. 1989 Mar 11;298(6674):636–42.
164. Romner B, Reinstrup P. Triple H therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A review. *Acta Neurochir Suppl*. 2001;77:237–41.
165. 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 Jul;73(1):18–36.
166. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. *Stroke J Cereb Circ*. 1992 Feb;23(2):205–14.
167. Pluta RM. Dysfunction of nitric oxide synthases as a cause and therapeutic target in delayed cerebral vasospasm after SAH. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;104:139–47.
168. Xie A, Aihara Y, Bouryi VA, Nikitina E, Jahromi BS, Zhang Z-D, et al. Novel mechanism of endothelin-1-induced vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2007 Oct;27(10):1692–701.
169. Ishiguro M, Morielli AD, Zvarova K, Tranmer BI, Penar PL, Wellman GC. Oxyhemoglobin-induced suppression of voltage-dependent K⁺ channels in cerebral arteries by enhanced tyrosine kinase activity. *Circ Res*. 2006 Nov 24;99(11):1252–60.
170. Macdonald RL, Weir BK. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke J Cereb Circ*. 1991 Aug;22(8):971–82.
171. Clark JF, Sharp FR. Bilirubin oxidation products (BOXes) and their role in cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2006 Oct;26(10):1223–33.
172. Singla A, Villwock MR, Riordan MA, Padalino DJ, Deshaies EM. Time-dependent changes in cerebrospinal fluid metal ions following aneurysm subarachnoid hemorrhage and their association with cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 2015;120:63–8.
173. Lee J-Y, Keep RF, He Y, Sagher O, Hua Y, Xi G. Hemoglobin and iron handling in brain after subarachnoid hemorrhage and the effect of deferoxamine on early brain injury. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2010 Nov;30(11):1793–803.
174. Provencio JJ, Vora N. Subarachnoid hemorrhage and inflammation: bench to bedside and back. *Semin Neurol*. 2005 Dec;25(4):435–44.
175. Hendryk S, Jarzab B, Josko J. Increase of the IL-1 beta and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuro Endocrinol Lett*. 2004 Apr;25(1-2):141–7.

176. Bowman G, Bonneau RH, Chinchilli VM, Tracey KJ, Cockcroft KM. A novel inhibitor of inflammatory cytokine production (CNI-1493) reduces rodent post-hemorrhagic vasospasm. *Neurocrit Care*. 2006;5(3):222–9.
177. Schoch B, Regel JP, Wichert M, Gasser T, Volbracht L, Stolke D. Analysis of intrathecal interleukin-6 as a potential predictive factor for vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007 May;60(5):828–36; discussion 828–36.
178. Seifert V, Löffler BM, Zimmermann M, Roux S, Stolke D. Endothelin concentrations in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Correlation with cerebral vasospasm, delayed ischemic neurological deficits, and volume of hematoma. *J Neurosurg*. 1995 Jan;82(1):55–62.
179. Juvela S. Plasma endothelin concentrations after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2000 Mar;92(3):390–400.
180. Chow M, Dumont AS, Kassell NF. Endothelin receptor antagonists and cerebral vasospasm: an update. *Neurosurgery*. 2002 Dec;51(6):1333–41; discussion 1342.
181. Fandino J, Fathi AR, Graupner T, Jacob S, Landolt H. [Perspectives in the treatment of subarachnoid-hemorrhage-induced cerebral vasospasm]. *Neurocir Astur Spain*. 2007 Feb;18(1):16–27.
182. Ng WH, Moomchala S, Yeo TT, Ong PL, Ng PY. Nitric oxide and subarachnoid hemorrhage: elevated level in cerebrospinal fluid and their implications. *Neurosurgery*. 2001 Sep;49(3):622–6; discussion 626–7.
183. Pluta RM. Delayed cerebral vasospasm and nitric oxide: review, new hypothesis, and proposed treatment. *Pharmacol Ther*. 2005 Jan;105(1):23–56.
184. Jung CS, Iuliano BA, Harvey-White J, Espey MG, Oldfield EH, Pluta RM. Association between cerebrospinal fluid levels of asymmetric dimethyl-L-arginine, an endogenous inhibitor of endothelial nitric oxide synthase, and cerebral vasospasm in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004 Nov;101(5):836–42.
185. Santhanam AVR, Smith LA, Akiyama M, Rosales AG, Bailey KR, Katusic ZS. Role of endothelial NO synthase phosphorylation in cerebrovascular protective effect of recombinant erythropoietin during subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm. *Stroke J Cereb Circ*. 2005 Dec;36(12):2731–7.
186. Pradilla G, Thai Q-A, Legnani FG, Hsu W, Kretzer RM, Wang PP, et al. Delayed intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer prevents experimental cerebral vasospasm in rabbits. *Neurosurgery*. 2004 Dec;55(6):1393–9; discussion 1399–400.
187. Gabikian P, Clatterbuck RE, Eberhart CG, Tyler BM, Tierney TS, Tamargo RJ. Prevention of experimental cerebral vasospasm by intracranial delivery of a nitric oxide donor from a controlled-release polymer: toxicity and efficacy studies in rabbits and rats. *Stroke J Cereb Circ*. 2002 Nov;33(11):2681–6.
188. Baldwin ME, Macdonald RL, Huo D, Novakovic RL, Novakovic RL, Goldenberg FD, et al. Early vasospasm on admission angiography in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a predictor for in-hospital complications and poor outcome. *Stroke J Cereb Circ*. 2004 Nov;35(11):2506–11.
189. Keyrouz SG, Diringier MN. Clinical review: Prevention and therapy of vasospasm in subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(4):220.
190. Loch Macdonald R. Management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Rev*. 2006 Jul;29(3):179–93.

191. Hirashima Y, Kurimoto M, Hori E, Origasa H, Endo S. Lower incidence of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage owing to ruptured vertebrobasilar aneurysms. *Neurosurgery*. 2005 Dec;57(6):1110–6; discussion 1110–6.
192. Diringner MN, Wu KC, Verbalis JG, Hanley DF. Hypervolemic therapy prevents volume contraction but not hyponatremia following subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1992 May;31(5):543–50.
193. Dorsch NW. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage Part II: Management. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 1994 Apr;1(2):78–92.
194. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009 Dec;51(12):813–9.
195. Weidauer S, Lanfermann H, Raabe A, Zanella F, Seifert V, Beck J. Impairment of cerebral perfusion and infarct patterns attributable to vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective MRI and DSA study. *Stroke J Cereb Circ*. 2007 Jun;38(6):1831–6.
196. Stein SC, Levine JM, Nagpal S, LeRoux PD. Vasospasm as the sole cause of cerebral ischemia: how strong is the evidence? *Neurosurg Focus*. 2006;21(3):E2.
197. Roos YB, de Haan RJ, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Complications and outcome in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective hospital based cohort study in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000 Mar;68(3):337–41.
198. Alaraj A, Charbel FT, Amin-Hanjani S. Peri-operative measures for treatment and prevention of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res*. 2009 Jul;31(6):651–9.
199. Zhou C, Yamaguchi M, Kusaka G, Schonholz C, Nanda A, Zhang JH. Caspase inhibitors prevent endothelial apoptosis and cerebral vasospasm in dog model of experimental subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2004 Apr;24(4):419–31.
200. Friedrich V, Flores R, Muller A, Sehba FA. Luminal platelet aggregates in functional deficits in parenchymal vessels after subarachnoid hemorrhage. *Brain Res*. 2010 Oct 1;1354:179–87.
201. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;110(Pt 1):5–6.
202. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 May;3(5):256–63.
203. Dhar R, Scalfani MT, Blackburn S, Zazulia AR, Videen T, Diringner M. Relationship between angiographic vasospasm and regional hypoperfusion in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2012 Jul;43(7):1788–94.
204. Brown RJ, Kumar A, Dhar R, Sampson TR, Diringner MN. The relationship between delayed infarcts and angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2013 May;72(5):702–7; discussion 707–8.
205. Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, Spencer MP, Caplan LR, Feldmann E, et al. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2004 May 11;62(9):1468–81.

206. Mascia L, Fedorko L, terBrugge K, Filippini C, Pizzio M, Ranieri VM, et al. The accuracy of transcranial Doppler to detect vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2003 Jul;29(7):1088–94.
207. Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler ultrasound: technique and application. *Semin Neurol.* 2012 Sep;32(4):411–20.
208. Grosset DG, Straiton J, McDonald I, Bullock R. Angiographic and Doppler diagnosis of cerebral artery vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 1993;7(3):291–8.
209. Zubkov AY, Rabinstein AA. Medical management of cerebral vasospasm: present and future. *Neurol Res.* 2009 Jul;31(6):626–31.
210. Washington CW, Zipfel GJ, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: a review and assessment of the literature. *Neurocrit Care.* 2011 Sep;15(2):312–7.
211. Vajkoczy P, Horn P, Thome C, Munch E, Schmiedek P. Regional cerebral blood flow monitoring in the diagnosis of delayed ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003 Jun;98(6):1227–34.
212. Sviri GE, Britz GW, Lewis DH, Newell DW, Zaaroor M, Cohen W. Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2006 Aug;59(2):319–25; discussion 319–25.
213. Harrigan MR, Magnano CR, Guterman LR, Hopkins LN. Computed tomographic perfusion in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: new application of an existent technique. *Neurosurgery.* 2005 Feb;56(2):304–17; discussion 304–17.
214. Takagi R, Hayashi H, Kobayashi H, Kumazaki T, Isayama K, Ikeda Y, et al. Three-dimensional CT angiography of intracranial vasospasm following subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology.* 1998 Oct;40(10):631–5.
215. Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Findlay JM. CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2000 Jul;21(6):1011–5.
216. Wintermark M, Ko NU, Smith WS, Liu S, Higashida RT, Dillon WP. Vasospasm after subarachnoid hemorrhage: utility of perfusion CT and CT angiography on diagnosis and management. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Jan;27(1):26–34.
217. Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Hatazawa J, Shimosegawa E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002 Apr;50(4):741–7; discussion 747–8.
218. Hattingen E, Blasel S, Dettmann E, Vatter H, Pilatus U, Seifert V, et al. Perfusion-weighted MRI to evaluate cerebral autoregulation in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Neuroradiology.* 2008 Nov;50(11):929–38.
219. Claassen J, Hirsch LJ, Frontera JA, Fernandez A, Schmidt M, Kapinos G, et al. Prognostic significance of continuous EEG monitoring in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2006;4(2):103–12.
220. Rivierez M, Landau-Ferey J, Grob R, Grosskopf D, Philippon J. Value of electroencephalogram in prediction and diagnosis of vasospasm after intracranial aneurysm rupture. *Acta Neurochir (Wien).* 1991;110(1-2):17–23.

221. Schneider GH, von Helden A, Lanksch WR, Unterberg A. Continuous monitoring of jugular bulb oxygen saturation in comatose patients--therapeutic implications. *Acta Neurochir (Wien)*. 1995;134(1-2):71-5.
222. Mutoh T, Ishikawa T, Suzuki A, Yasui N. Continuous cardiac output and near-infrared spectroscopy monitoring to assist in management of symptomatic cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010 Dec;13(3):331-8.
223. Zweifel C, Castellani G, Czosnyka M, Carrera E, Brady KM, Kirkpatrick PJ, et al. Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2010 Sep;41(9):1963-8.
224. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, 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.
225. Lee KH, Lukovits T, Friedman JA. "Triple-H" therapy for cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2006;4(1):68-76.
226. Nelson RJ, Roberts J, Rubin C, Walker V, Ackery DM, Pickard JD. Association of hypovolemia after subarachnoid hemorrhage with computed tomographic scan evidence of raised intracranial pressure. *Neurosurgery*. 1991 Aug;29(2):178-82.
227. Muench E, Horn P, Bauhuf C, Roth H, Philipps M, Hermann P, et al. Effects of hypervolemia and hypertension on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1844-51; quiz 1852.
228. Joseph M, Ziadi S, Nates J, Dannenbaum M, Malkoff M. Increases in cardiac output can reverse flow deficits from vasospasm independent of blood pressure: a study using xenon computed tomographic measurement of cerebral blood flow. *Neurosurgery*. 2003 Nov;53(5):1044-51; discussion 1051-2.
229. Raabe A, Beck J, Keller M, Vatter H, Zimmermann M, Seifert V. Relative importance of hypertension compared with hypervolemia for increasing cerebral oxygenation in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005 Dec;103(6):974-81.
230. Dankbaar JW, Slooter AJ, Rinkel GJ, Schaaf IC van der. Effect of different components of triple-H therapy on cerebral perfusion in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review. *Crit Care Lond Engl*. 2010;14(1):R23.
231. Ekelund A, Reinstrup P, Ryding E, Andersson A-M, Molund T, Kristiansson K-A, et al. Effects of iso- and hypervolemic hemodilution on regional cerebral blood flow and oxygen delivery for patients with vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002 Jul;144(7):703-12; discussion 712-3.
232. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006 Mar;34(3):617-23; quiz 624.
233. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapovich N, Connolly ES, et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2007 Oct;35(10):2383-9.
234. Smith MJ, Stiefel MF, Magge S, Frangos S, Bloom S, Gracias V, et al. Packed red blood cell transfusion increases local cerebral oxygenation. *Crit Care Med*. 2005 May;33(5):1104-8.
235. Smith MJ, Le Roux PD, Elliott JP, Winn HR. Blood transfusion and increased risk for vasospasm and poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004 Jul;101(1):1-7.

236. Treggiari MM, Deem S. Which H is the most important in triple-H therapy for cerebral vasospasm? *Curr Opin Crit Care*. 2009 Apr;15(2):83–6.
237. Smith M. Intensive care management of patients with subarachnoid haemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007 Oct;20(5):400–7.
238. Naidech A, Du Y, Kreiter KT, Parra A, Fitzsimmons B-F, Lavine SD, et al. Dobutamine versus milrinone after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;56(1):21–6l discussion 26–7.
239. 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 Feb;14(1):24–36.
240. Diring 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 Sep;15(2):211–40.
241. Allen GS, Ahn HS, Preziosi TJ, Battye R, Boone SC, Boone SC, et al. Cerebral arterial spasm--a controlled trial of nimodipine in patients with subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med*. 1983 Mar 17;308(11):619–24.
242. Deshaies EM, Boulos AS, Popp AJ. Peri-operative medical management of cerebral vasospasm. *Neurol Res*. 2009 Jul;31(6):644–50.
243. Rinkel GJE, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(1):CD000277.
244. Barker FG, Ogilvy CS. Efficacy of prophylactic nimodipine for delayed ischemic deficit after subarachnoid hemorrhage: a metaanalysis. *J Neurosurg*. 1996 Mar;84(3):405–14.
245. Haley EC, Kassell NF, Torner JC. A randomized controlled trial of high-dose intravenous nicardipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg*. 1993 Apr;78(4):537–47.
246. Alcázar PP, González A, Romance A. [Endovascular treatment of cerebral vasospasm due to aneurysmal subarachnoid hemorrhage]. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2008 Nov;32(8):391–7.
247. Johnston SC. Effect of endovascular services and hospital volume on cerebral aneurysm treatment outcomes. *Stroke J Cereb Circ*. 2000 Jan;31(1):111–7.
248. Elliott JP, Newell DW, Lam DJ, Eskridge JM, Douville CM, Le Roux PD, et al. Comparison of balloon angioplasty and papaverine infusion for the treatment of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1998 Feb;88(2):277–84.
249. Kaku Y, Yonekawa Y, Tsukahara T, Kazekawa K. Superselective intra-arterial infusion of papaverine for the treatment of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1992 Dec;77(6):842–7.
250. Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdenmour L, Longo M, Chiras J, et al. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Jul;25(6):1067–76.
251. Hui C, Lau KP. Efficacy of intra-arterial nimodipine in the treatment of cerebral vasospasm complicating subarachnoid haemorrhage. *Clin Radiol*. 2005 Sep;60(9):1030–6.

252. Weant KA, Ramsey CN, Cook AM. Role of intraarterial therapy for cerebral vasospasm secondary to aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pharmacotherapy*. 2010 Apr;30(4):405–17.
253. Vatter H, Konczalla J, Weidauer S, Preibisch C, Zimmermann M, Raabe A, et al. Effect of delayed cerebral vasospasm on cerebrovascular endothelin A receptor expression and function. *J Neurosurg*. 2007 Jul;107(1):121–7.
254. 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 J Cereb Circ*. 2008 Nov;39(11):3015–21.
255. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):618–25.
256. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke J Cereb Circ*. 2012 Jun;43(6):1463–9.
257. Hino A, Weir BK, Macdonald RL, Thisted RA, Kim CJ, Johns LM. Prospective, randomized, double-blind trial of BQ-123 and bosentan for prevention of vasospasm following subarachnoid hemorrhage in monkeys. *J Neurosurg*. 1995 Sep;83(3):503–9.
258. Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalina B, Löffler BM, Burri K, et al. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Jul;270(1):228–35.
259. Nogueira RG, Bodock MJ, Koroshetz WJ, Topcuoglu MA, Carter BS, Ogilvy CS, et al. High-dose bosentan in the prevention and treatment of subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: an open-label feasibility study. *Neurocrit Care*. 2007;7(3):194–202.
260. Jang YG, Ilodigwe D, Macdonald RL. Metaanalysis of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;10(1):141–7.
261. Dorsch NW, Kassell NF, Sinkula MS. Metaanalysis of trials of tirilazad mesylate in aneurysmal SAH. *Acta Neurochir Suppl*. 2001;77:233–5.
262. Haley EC, Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM. A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg*. 1997 Mar;86(3):467–74.
263. Asano T, Takakura K, Sano K, Kikuchi H, Nagai H, Saito I, et al. Effects of a hydroxyl radical scavenger on delayed ischemic neurological deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a multicenter, placebo-controlled double-blind trial. *J Neurosurg*. 1996 May;84(5):792–803.
264. Muroi C, Terzic A, Fortunati M, Yonekawa Y, Keller E. Magnesium sulfate in the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized, placebo-controlled, dose-adapted trial. *Surg Neurol*. 2008 Jan;69(1):33–9; discussion 39.
265. Veyna RS, Seyfried D, Burke DG, Zimmerman C, Mlynarek M, Nichols V, et al. Magnesium sulfate therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2002 Mar;96(3):510–4.
266. van den Bergh WM, Algra A, van Kooten F, Dirven CMF, van Gijn J, Vermeulen M, et al. Magnesium sulfate in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized controlled trial. *Stroke J Cereb Circ*. 2005 May;36(5):1011–5.

267. Golan E, Vasquez DN, Ferguson ND, Adhikari NKJ, Scales DC. Prophylactic magnesium for improving neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2013 Apr;28(2):173–81.
268. Sillberg VAH, Wells GA, Perry JJ. Do statins improve outcomes and reduce the incidence of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke J Cereb Circ*. 2008 Sep;39(9):2622–6.
269. McGirt MJ, Lynch JR, Parra A, Sheng H, Pearlstein RD, Laskowitz DT, et al. Simvastatin increases endothelial nitric oxide synthase and ameliorates cerebral vasospasm resulting from subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2002 Dec;33(12):2950–6.
270. Vaughan CJ, Delanty N. Neuroprotective properties of statins in cerebral ischemia and stroke. *Stroke J Cereb Circ*. 1999 Sep;30(9):1969–73.
271. Tseng M-Y, Czosnyka M, Richards H, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Effects of acute treatment with pravastatin on cerebral vasospasm, autoregulation, and delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a phase II randomized placebo-controlled trial. *Stroke J Cereb Circ*. 2005 Aug;36(8):1627–32.
272. Lynch JR, Wang H, McGirt MJ, Floyd J, Friedman AH, Coon AL, et al. Simvastatin reduces vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of a pilot randomized clinical trial. *Stroke J Cereb Circ*. 2005 Sep;36(9):2024–6.
273. McGirt MJ, Garces Ambrossi GL, Huang J, Tamargo RJ. Simvastatin for the prevention of symptomatic cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a single-institution prospective cohort study. *J Neurosurg*. 2009 May;110(5):968–74.
274. Vergouwen MDI, Meijers JCM, Geskus RB, Coert BA, Horn J, Stroes ESG, et al. Biologic effects of simvastatin in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2009 Aug;29(8):1444–53.
275. Pluta RM, Oldfield EH, Boock RJ. Reversal and prevention of cerebral vasospasm by intracarotid infusions of nitric oxide donors in a primate model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1997 Nov;87(5):746–51.
276. Frazier JL, Pradilla G, Wang PP, Tamargo RJ. Inhibition of cerebral vasospasm by intracranial delivery of ibuprofen from a controlled-release polymer in a rabbit model of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004 Jul;101(1):93–8.
277. Yanamoto H, Kikuchi H, Okamoto S. Effects of protease inhibitor and immunosuppressant on cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage in rabbits. *Surg Neurol*. 1994 Nov;42(5):382–7.
278. Thomas JE, Rosenwasser RH, Armonda RA, Harrop J, Mitchell W, Galaria I. Safety of intrathecal sodium nitroprusside for the treatment and prevention of refractory cerebral vasospasm and ischemia in humans. *Stroke J Cereb Circ*. 1999 Jul;30(7):1409–16.
279. Zabramski JM, Spetzler RF, Lee KS, Papadopoulos SM, Bovill E, Zimmerman RS, et al. Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1991 Aug;75(2):189–96.
280. Sasaki T, Kodama N, Kawakami M, Sato M, Asari J, Sakurai Y, et al. Urokinase cisternal irrigation therapy for prevention of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a study of urokinase concentration and the fibrinolytic system. *Stroke J Cereb Circ*. 2000 Jun;31(6):1256–62.

281. Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG. Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery*. 2004 Feb;54(2):326–34; discussion 334–5.
282. Dorhout Mees SM, Rinkel GJE, Hop JW, Algra A, van Gijn J. Antiplatelet therapy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke J Cereb Circ*. 2003 Sep;34(9):2285–9.
283. Andaluz N, Zuccarello M. Fenestration of the lamina terminalis as a valuable adjunct in aneurysm surgery. *Neurosurgery*. 2004 Nov;55(5):1050–9.
284. Klimo P, Kestle JRW, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004 Feb;100(2):215–24.
285. Kawamoto S, Tsutsumi K, Yoshikawa G, Shinozaki M, Yako K, Nagata K, et al. Effectiveness of the head-shaking method combined with cisternal irrigation with urokinase in preventing cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004 Feb;100(2):236–43.
286. Kasuya H, Onda H, Sasahara A, Takeshita M, Hori T. Application of nicardipine prolonged-release implants: analysis of 97 consecutive patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005 May;56(5):895–902; discussion 895–902.
287. Barth M, Capelle H-H, Weidauer S, Weiss C, Münch E, Thomé C, et al. Effect of nicardipine prolonged-release implants on cerebral vasospasm and clinical outcome after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, double-blind phase IIa study. *Stroke J Cereb Circ*. 2007 Feb;38(2):330–6.
288. Dalbasti T, Karabiyikoglu M, Ozdamar N, Oktar N, Cagli S. Efficacy of controlled-release papaverine pellets in preventing symptomatic cerebral vasospasm. *J Neurosurg*. 2001 Jul;95(1):44–50.
289. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons B-F, Parra A, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005 Mar;62(3):410–6.
290. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Yamamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci*. 2007 Jul 15;258(1-2):11–6.
291. Cha KC, Kim JH, Kang HI, Moon BG, Lee SJ, Kim JS. Aneurysmal rebleeding: factors associated with clinical outcome in the rebleeding patients. *J Korean Neurosurg Soc*. 2010 Feb;47(2):119–23.
292. Guerrero López F, de la Linde Valverde CM, Pino Sánchez FI. [General management in intensive care of patient with spontaneous subarachnoid hemorrhage]. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2008 Oct;32(7):342–53.
293. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke J Cereb Circ*. 2001 May;32(5):1176–80.
294. Rosenørn J, Eskesen V, Schmidt K, Rønde F. The risk of rebleeding from ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1987 Sep;67(3):329–32.
295. Roos YB, Beenen LF, Groen RJ, Albrecht KW, Vermeulen M. Timing of surgery in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage: rebleeding is still the major cause of poor outcome in neurosurgical units that aim at early surgery. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Oct;63(4):490–3.

296. Ferguson GG. Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg.* 1972 Dec;37(6):666–77.
297. Fujii Y, Takeuchi S, Sasaki O, Minakawa T, Koike T, Tanaka R. Ultra-early rebleeding in spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1996 Jan;84(1):35–42.
298. Machiel Pleizier C, Algra A, Velthuis BK, Rinkel GJE. Relation between size of aneurysms and risk of rebleeding in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2006 Dec;148(12):1277–9; discussion 1279–80.
299. Starke RM, Kim GH, Fernandez A, Komotar RJ, Hickman ZL, Otten ML, et al. Impact of a protocol for acute antifibrinolytic therapy on aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2008 Sep;39(9):2617–21.
300. Roos YBWEM, Rinkel GJE, Vermeulen M, Algra A, van Gijn J. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD001245.
301. Roos Y. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage: a randomized placebo-controlled trial. STAR Study Group. *Neurology.* 2000 Jan 11;54(1):77–82.
302. Chwajol M, Starke RM, Kim GH, Mayer SA, Connolly ES. Antifibrinolytic therapy to prevent early rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2008;8(3):418–26.
303. Beck DW, Adams HP, Flamm ES, Godersky JC, Loftus CM. Combination of aminocaproic acid and nicardipine in treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1988 Jan;19(1):63–7.
304. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson K-E. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J Neurosurg.* 2002 Oct;97(4):771–8.
305. Torner JC, Kassell NF, Wallace RB, Adams HP. Preoperative prognostic factors for rebleeding and survival in aneurysm patients receiving antifibrinolytic therapy: report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery.* 1981 Nov;9(5):506–13.
306. Kassell NF, Torner JC, Adams HP. Antifibrinolytic therapy in the acute period following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Preliminary observations from the Cooperative Aneurysm Study. *J Neurosurg.* 1984 Aug;61(2):225–30.
307. 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 Oct;67(4):935–9; discussion 939–40.
308. Bagley C Jr. Blood in the cerebrospinal fluid. Resultant functional and organic alterations in the central nervous system. A. Experiment data. *Arch Surg.* 1928;17:18–38.
309. Heros RC. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1989 Jun;20(6):715–7.
310. Black PM. Hydrocephalus and vasospasm after subarachnoid hemorrhage from ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1986 Jan;18(1):12–6.
311. Rincon F, Gordon E, Starke RM, Buitrago MM, Fernandez A, Schmidt JM, et al. Predictors of long-term shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg.* 2010 Oct;113(4):774–80.

312. Douglas MR, Daniel M, Lagord C, Akinwunmi J, Jackowski A, Cooper C, et al. High CSF transforming growth factor beta levels after subarachnoid haemorrhage: association with chronic communicating hydrocephalus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 May;80(5):545–50.
313. Mehta V, Holness RO, Connolly K, Walling S, Hall R. Acute hydrocephalus following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. 1996 Feb;23(1):40–5.
314. Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010 Apr;21(2):263–70.
315. Widenka DC, Wolf S, Schürer L, Plev DV, Lumenta CB. Factors leading to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Neurochir Pol*. 2000;34(6 Suppl):56–60.
316. Suarez-Rivera O. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 1998 May;49(5):563–5.
317. van Asch CJJ, van der Schaaf IC, Rinkel GJE. Acute hydrocephalus and cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Jan;31(1):67–70.
318. Bakker AM, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJE. Extent of acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a risk factor for delayed cerebral infarction. *Stroke J Cereb Circ*. 2007 Sep;38(9):2496–9.
319. Wong GKC, Poon WS, Wai S, Yu LM, Lyon D, Lam JMK. Failure of regular external ventricular drain exchange to reduce cerebrospinal fluid infection: result of a randomised controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Dec;73(6):759–61.
320. Knol DS, van Gijn J, Kruitwagen CLJJ, Rinkel GJE. Size of third and fourth ventricle in obstructive and communicating acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol*. 2011 Jan;258(1):44–9.
321. Bogdahn U, Lau W, Hassel W, Gunreben G, Mertens HG, Brawanski A. Continuous-pressure controlled, external ventricular drainage for treatment of acute hydrocephalus--evaluation of risk factors. *Neurosurgery*. 1992 Nov;31(5):898–903; discussion 903–4.
322. Paré L, Delfino R, Leblanc R. The relationship of ventricular drainage to aneurysmal rebleeding. *J Neurosurg*. 1992 Mar;76(3):422–7.
323. Hasan D, Lindsay KW, Vermeulen M. Treatment of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage with serial lumbar puncture. *Stroke J Cereb Circ*. 1991 Feb;22(2):190–4.
324. McIver JJ, Friedman JA, Wijdicks EFM, Piepgras DG, Pichelmann MA, Toussaint LG, et al. Preoperative ventriculostomy and rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2002 Nov;97(5):1042–4.
325. Hellingman CA, van den Bergh WM, Beijer IS, van Dijk GW, Algra A, van Gijn J, et al. Risk of rebleeding after treatment of acute hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2007 Jan;38(1):96–9.
326. Voldby B, Enevoldsen EM. Intracranial pressure changes following aneurysm rupture. Part 3: Recurrent hemorrhage. *J Neurosurg*. 1982 Jun;56(6):784–9.
327. Fountas KN, Kapsalaki EZ, Machinis T, Karampelas I, Smisson HF, Robinson JS. Review of the literature regarding the relationship of rebleeding and external ventricular drainage in patients with subarachnoid hemorrhage of aneurysmal origin. *Neurosurg Rev*. 2006 Jan;29(1):14–8; discussion 19–20.

328. Connolly ES, Kader AA, Frazzini VI, Winfree CJ, Solomon RA. The safety of intraoperative lumbar subarachnoid drainage for acutely ruptured intracranial aneurysm: technical note. *Surg Neurol.* 1997 Oct;48(4):338–42; discussion 342–4.
329. Lin CL, Kwan AL, Howng SL. Acute hydrocephalus and chronic hydrocephalus with the need of postoperative shunting after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Kaohsiung J Med Sci.* 1999 Mar;15(3):137–45.
330. O’Kelly CJ, Kulkarni AV, Austin PC, Urbach D, Wallace MC. Shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: incidence, predictors, and revision rates. *Clinical article. J Neurosurg.* 2009 Nov;111(5):1029–35.
331. Dorai Z, Hynan LS, Kopitnik TA, Samson D. Factors related to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2003 Apr;52(4):763–9; discussion 769–71.
332. Jartti P, Karttunen A, Isokangas J-M, Jartti A, Koskelainen T, Tervonen O. Chronic hydrocephalus after neurosurgical and endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms. *Acta Radiol Stockh Swed* 1987. 2008 Jul;49(6):680–6.
333. Ohwaki K, Yano E, Nakagomi T, Tamura A. Relationship between shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid haemorrhage and duration of cerebrospinal fluid drainage. *Br J Neurosurg.* 2004 Apr;18(2):130–4.
334. Tomasello F, d’Avella D, de Divitiis O. Does lamina terminalis fenestration reduce the incidence of chronic hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage? *Neurosurgery.* 1999 Oct;45(4):827–31; discussion 831–2.
335. Komotar RJ, Olivi A, Rigamonti D, Tamargo RJ. Microsurgical fenestration of the lamina terminalis reduces the incidence of shunt-dependent hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2002 Dec;51(6):1403–12; discussion 1412–3.
336. Masuda T, Sato K, Yamamoto S, Matsuyama N, Shimohama T, Matsunaga A, et al. Sympathetic nervous activity and myocardial damage immediately after subarachnoid hemorrhage in a unique animal model. *Stroke J Cereb Circ.* 2002 Jun;33(6):1671–6.
337. Sakr YL, Ghosn I, Vincent JL. Cardiac manifestations after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002 Aug;45(1):67–80.
338. Macrea LM, Tramèr MR, Walder B. Spontaneous subarachnoid hemorrhage and serious cardiopulmonary dysfunction—a systematic review. *Resuscitation.* 2005 May;65(2):139–48.
339. 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 Nov 1;112(18):2851–6.
340. Bolli R, Marbán E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. *Physiol Rev.* 1999 Apr;79(2):609–34.
341. Jain R, Deveikis J, Thompson BG. Management of patients with stunned myocardium associated with subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2004 Jan;25(1):126–9.
342. Cruickshank JM, Neil-Dwyer G, Degaute JP, Hayes Y, Kuurne T, Kytta J, et al. Reduction of stress/catecholamine-induced cardiac necrosis by beta 1-selective blockade. *Lancet Lond Engl.* 1987 Sep 12;2(8559):585–9.
343. Sato K, Masuda T, Izumi T. Subarachnoid hemorrhage and myocardial damage clinical and experimental studies. *Jpn Heart J.* 1999 Nov;40(6):683–701.

344. Tung P, Kopelnik A, Banki N, Ong K, Ko N, Lawton MT, et al. Predictors of neurocardiogenic injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2004 Feb;35(2):548–51.
345. Jeon I-C, Chang C-H, Choi B-Y, Kim M-S, Kim S-W, Kim S-H. Cardiac troponin I elevation in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009 Aug;46(2):99–102.
346. Temes RE, Tessitore E, Schmidt JM, Naidech AM, Fernandez A, Ostapkovich ND, et al. Left ventricular dysfunction and cerebral infarction from vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010 Dec;13(3):359–65.
347. Mayer SA, LiMandri G, Sherman D, Lennihan L, Fink ME, Solomon RA, et al. Electrocardiographic markers of abnormal left ventricular wall motion in acute subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1995 Nov;83(5):889–96.
348. Sakr YL, Lim N, Amaral ACKB, Ghosn I, Carvalho FB, Renard M, et al. Relation of ECG changes to neurological outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Cardiol.* 2004 Sep;96(3):369–73.
349. Frontera JA, Parra A, Shimbo D, Fernandez A, Schmidt JM, Peter P, et al. Cardiac arrhythmias after subarachnoid hemorrhage: risk factors and impact on outcome. *Cerebrovasc Dis Basel Switz.* 2008;26(1):71–8.
350. Sedý J, Zicha J, Kunes J, Jendelová P, Syková E. Mechanisms of neurogenic pulmonary edema development. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov.* 2008;57(4):499–506.
351. Fontes RBV, Aguiar PH, Zanetti MV, Andrade F, Mandel M, Teixeira MJ. Acute neurogenic pulmonary edema: case reports and literature review. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2003 Apr;15(2):144–50.
352. Figueiredo EG, Oliveira AMP, Almeida CER de, Teixeira MJ. Subarachnoid hemorrhage and hydrocephalus causing neurogenic pulmonary edema. *Arq Neuropsiquiatr.* 2010 Jun;68(3):461–2.
353. McLaughlin N, Bojanowski MW, Girard F, Denault A. Pulmonary edema and cardiac dysfunction following subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* 2005 May;32(2):178–85.
354. Lin C-L, Dumont AS, Lieu A-S, Yen C-P, Hwang S-L, Kwan A-L, et al. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003 Dec;99(6):978–85.
355. Claassen J, Peery S, Kreiter KT, Hirsch LJ, Du EY, Connolly ES, et al. Predictors and clinical impact of epilepsy after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2003 Jan 28;60(2):208–14.
356. Choi K-S, Chun H-J, Yi H-J, Ko Y, Kim Y-S, Kim J-M. Seizures and Epilepsy following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Risk Factors. *J Korean Neurosurg Soc.* 2009 Aug;46(2):93–8.
357. Butzkueven H, Evans AH, Pitman A, Leopold C, Jolley DJ, Kaye AH, et al. Onset seizures independently predict poor outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2000 Nov 14;55(9):1315–20.
358. Buczacki SJ, Kirkpatrick PJ, Seeley HM, Hutchinson PJ. Late epilepsy following open surgery for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Nov;75(11):1620–2.
359. Bidziński J, Marchel A, Sherif A. Risk of epilepsy after aneurysm operations. *Acta Neurochir (Wien).* 1992;119(1-4):49–52.

360. Little AS, Kerrigan JF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Nakaji P, et al. Nonconvulsive status epilepticus in patients suffering spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007 May;106(5):805–11.
361. Naidech AM, Kreiter KT, Janjua N, Ostapkovich N, Parra A, Commichau C, et al. Phenytoin exposure is associated with functional and cognitive disability after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2005 Mar;36(3):583–7.
362. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JJ, Goldenberg FD, et al. Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. *J Neurosurg*. 2007 Aug;107(2):253–60.
363. van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJE. Electrocardiographic abnormalities and serum magnesium in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2004 Mar;35(3):644–8.
364. Mapa B, Taylor BES, Appelboom G, Bruce E, Claassen J, Connolly ES. Impact of Hyponatremia on Morbidity, Mortality, and Complications After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *World Neurosurg*. 2015 Sep 7;
365. Tisdall M, Crocker M, Watkiss J, Smith M. Disturbances of sodium in critically ill adult neurologic patients: a clinical review. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2006 Jan;18(1):57–63.
366. McGirt MJ, Blessing R, Nimjee SM, Friedman AH, Alexander MJ, Laskowitz DT, et al. Correlation of serum brain natriuretic peptide with hyponatremia and delayed ischemic neurological deficits after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2004 Jun;54(6):1369–73; discussion 1373–4.
367. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, et al. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 1997 Jan 25;349(9047):245–9.
368. Dóczi T, Joó F, Vecsernyés M, Bodosi M. Increased concentration of atrial natriuretic factor in the cerebrospinal fluid of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and raised intracranial pressure. *Neurosurgery*. 1988 Jul;23(1):16–9.
369. Mori T, Katayama Y, Kawamata T, Hirayama T. Improved efficiency of hypervolemic therapy with inhibition of natriuresis by fludrocortisone in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1999 Dec;91(6):947–52.
370. Nakagawa I, Kurokawa S, Nakase H. Hyponatremia is predictable in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage--clinical significance of serum atrial natriuretic peptide. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010 Dec;152(12):2147–52.
371. Sayama T, Inamura T, Matsushima T, Inoha S, Inoue T, Fukui M. High incidence of hyponatremia in patients with ruptured anterior communicating artery aneurysms. *Neurol Res*. 2000 Mar;22(2):151–5.
372. Hasan D, Wijdicks EF, Vermeulen M. Hyponatremia is associated with cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol*. 1990 Jan;27(1):106–8.
373. Suarez JJ, Qureshi AI, Parekh PD, Razumovsky A, Tamargo RJ, Bhardwaj A, et al. Administration of hypertonic (3%) sodium chloride/acetate in hyponatremic patients with symptomatic vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999 Jul;11(3):178–84.

374. Al-Rawi PG, Tseng M-Y, Richards HK, Nortje J, Timofeev I, Matta BF, et al. Hypertonic saline in patients with poor-grade subarachnoid hemorrhage improves cerebral blood flow, brain tissue oxygen, and pH. *Stroke J Cereb Circ.* 2010 Jan;41(1):122–8.
375. Hasan D, Lindsay KW, Wijdevicks EF, Murray GD, Brouwers PJ, Bakker WH, et al. Effect of fludrocortisone acetate in patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 1989 Sep;20(9):1156–61.
376. Badjatia N, Topcuoglu MA, Buonanno FS, Smith EE, Nogueira RG, Rordorf GA, et al. Relationship between hyperglycemia and symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med.* 2005 Jul;33(7):1603–9; quiz 1623.
377. Dorhout Mees SM, van Dijk GW, Algra A, Kempink DRJ, Rinkel GJE. Glucose levels and outcome after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2003 Oct 28;61(8):1132–3.
378. Kruij ND, Roos YWBM, Dorhout Mees SM, van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJE, et al. High mean fasting glucose levels independently predict poor outcome and delayed cerebral ischaemia after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008 Dec;79(12):1382–5.
379. Gauna C, van den Berghe GH, van der Lely AJ. Pituitary function during severe and life-threatening illnesses. *Pituitary.* 2005;8(3-4):213–7.
380. Vergouwen MDI, van Geloven N, de Haan RJ, Kruij ND, Vermeulen M, Roos YBWEM. Increased cortisol levels are associated with delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010 Jun;12(3):342–5.
381. Bell DA, Strong AJ. Glucose/insulin infusions in the treatment of subarachnoid haemorrhage: a feasibility study. *Br J Neurosurg.* 2005 Feb;19(1):21–4.
382. Obici S, Zhang BB, Karkanias G, Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med.* 2002 Dec;8(12):1376–82.
383. Klose M, Brennum J, Poulsen L, Kosteljanetz M, Wagner A, Feldt-Rasmussen U. Hypopituitarism is uncommon after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010 Jul;73(1):95–101.
384. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *JAMA.* 2007 Sep 26;298(12):1429–38.
385. Matz K, Keresztes K, Tatschl C, Nowotny M, Dachenhausen A, Dachenhausenm A, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. *Diabetes Care.* 2006 Apr;29(4):792–7.
386. Adams HP, Putman SF, Kassell NF, Torner JC. Prevalence of diabetes mellitus among patients with subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol.* 1984 Oct;41(10):1033–5.
387. Weekers F, Giulietti A-P, Michalaki M, Coopmans W, Van Herck E, Mathieu C, et al. Metabolic, endocrine, and immune effects of stress hyperglycemia in a rabbit model of prolonged critical illness. *Endocrinology.* 2003 Dec;144(12):5329–38.
388. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, Vander Perre S, Wouters PJ, Skogstrand K, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest.* 2005 Aug;115(8):2277–86.

389. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts antiinflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Mar;88(3):1082–8.
390. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, Wouters PJ, De Wolf-Peeters C, Van den Berghe G. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet Lond Engl.* 2005 Jan 1;365(9453):53–9.
391. Suh SW, Shin BS, Ma H, Van Hoecke M, Brennan AM, Yenari MA, et al. Glucose and NADPH oxidase drive neuronal superoxide formation in stroke. *Ann Neurol.* 2008 Dec;64(6):654–63.
392. Araki N, Greenberg JH, Sladky JT, Uematsu D, Karp A, Reivich M. The effect of hyperglycemia on intracellular calcium in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 1992 May;12(3):469–76.
393. el-Kashef H. Hyperglycemia increased the responsiveness of isolated rabbit's pulmonary arterial rings to serotonin. *Pharmacology.* 1996 Sep;53(3):151–9.
394. Natarajan R, Gu JL, Rossi J, Gonzales N, Lanting L, Xu L, et al. Elevated glucose and angiotensin II increase 12-lipoxygenase activity and expression in porcine aortic smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 Jun 1;90(11):4947–51.
395. Stegenga ME, van der Crabben SN, Levi M, de Vos AF, Tanck MW, Sauerwein HP, et al. Hyperglycemia stimulates coagulation, whereas hyperinsulinemia impairs fibrinolysis in healthy humans. *Diabetes.* 2006 Jun;55(6):1807–12.
396. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, Morviducci L, De Filippis EA, et al. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol.* 2001;38(2):71–6.
397. Schlenk F, Vajkoczy P, Sarrafzadeh A. Inpatient hyperglycemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation to cerebral metabolism and outcome. *Neurocrit Care.* 2009;11(1):56–63.
398. Schlenk F, Nagel A, Graetz D, Sarrafzadeh AS. Hyperglycemia and cerebral glucose in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Intensive Care Med.* 2008 Jul;34(7):1200–7.
399. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology.* 2005 Apr 26;64(8):1348–53.
400. McGirt MJ, Woodworth GF, Ali M, Than KD, Tamargo RJ, Clatterbuck RE. Persistent perioperative hyperglycemia as an independent predictor of poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2007 Dec;107(6):1080–5.
401. Oddo M, Schmidt JM, Mayer SA, Chioléro RL. Glucose control after severe brain injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008 Mar;11(2):134–9.
402. Latorre JGS, Chou SH-Y, Nogueira RG, Singhal AB, Carter BS, Ogilvy CS, et al. Effective glycemic control with aggressive hyperglycemia management is associated with improved outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2009 May;40(5):1644–52.
403. Lee S-H, Lim J-S, Kim N, Yoon B-W. Effects of admission glucose level on mortality after subarachnoid hemorrhage: a comparison between short-term and long-term mortality. *J Neurol Sci.* 2008 Dec 15;275(1-2):18–21.
404. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome, and mortality in neurointensive care

unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: a randomized prospective pilot trial. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2007 Jul;19(3):156–60.

405. Thiele RH, Pouratian N, Zuo Z, Scalzo DC, Dobbs HA, Dumont AS, et al. Strict glucose control does not affect mortality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Anesthesiology.* 2009 Mar;110(3):603–10.
406. Kreitschmann-Andermahr I. Subarachnoid hemorrhage as a cause of hypopituitarism. *Pituitary.* 2005;8(3-4):219–25.
407. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavò S, Gasperi M, et al. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Sep;61(3):320–6.
408. Neil-Dwyer G, Lang DA, Doshi B, Gerber CJ, Smith PW. Delayed cerebral ischaemia: the pathological substrate. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;131(1-2):137–45.
409. Kelly DF, Gonzalo IT, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *J Neurosurg.* 2000 Nov;93(5):743–52.
410. Dimopoulou I, Kouyialis AT, Tzanella M, Armaganidis A, Thalassinou N, Sakas DE, et al. High incidence of neuroendocrine dysfunction in long-term survivors of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2004 Dec;35(12):2884–9.
411. Jovanovic V, Pekic S, Stojanovic M, Tasic G, Djurovic B, Soldatovic I, et al. Neuroendocrine dysfunction in patients recovering from subarachnoid hemorrhage. *Horm Athens Greece.* 2010 Sep;9(3):235–44.
412. Oelkers W. Hyponatremia and inappropriate secretion of vasopressin (antidiuretic hormone) in patients with hypopituitarism. *N Engl J Med.* 1989 Aug 24;321(8):492–6.
413. Weant KA, Sasaki-Adams D, Dziedzic K, Ewend M. Acute relative adrenal insufficiency after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2008 Oct;63(4):645–9; discussion 649–50.
414. Rinkel GJE, Klijn CJM. Prevention and treatment of medical and neurological complications in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Pract Neurol.* 2009 Aug;9(4):195–209.
415. Dorhout Mees SM, Luitse MJA, van den Bergh WM, Rinkel GJE. Fever after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation with extent of hydrocephalus and amount of extravasated blood. *Stroke J Cereb Circ.* 2008 Jul;39(7):2141–3.
416. Oliveira-Filho J, Ezzeddine MA, Segal AZ, Buonanno FS, Chang Y, Ogilvy CS, et al. Fever in subarachnoid hemorrhage: relationship to vasospasm and outcome. *Neurology.* 2001 May 22;56(10):1299–304.
417. Badjatia N, O'Donnell J, Baker JR, Huang D, Ayata C, Greer DM, et al. Achieving normothermia in patients with febrile subarachnoid hemorrhage: feasibility and safety of a novel intravascular cooling catheter. *Neurocrit Care.* 2004;1(2):145–56.
418. Stocchetti N, Protti A, Lattuada M, Magnoni S, Longhi L, Ghisoni L, et al. Impact of pyrexia on neurochemistry and cerebral oxygenation after acute brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005 Aug;76(8):1135–9.
419. Rossi S, Zanier ER, Mauri I, Columbo A, Stocchetti N. Brain temperature, body core temperature, and intracranial pressure in acute cerebral damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001 Oct;71(4):448–54.

420. Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet Lond Engl.* 1990 Apr 7;335(8693):827–38.
421. Serbinenko FA. Balloon catheterization and occlusion of major cerebral vessels. *J Neurosurg.* 1974 Aug;41(2):125–45.
422. Higashida RT, Halbach VV, Dowd CF, Barnwell SL, Hieshima GB. Interventional neurovascular treatment of a giant intracranial aneurysm using platinum microcoils. *Surg Neurol.* 1991 Jan;35(1):64–8.
423. Cai Y, Spelle L, Wang H, Piotin M, Mounayer C, Vanzin JR, et al. Endovascular treatment of intracranial aneurysms in the elderly: single-center experience in 63 consecutive patients. *Neurosurgery.* 2005 Dec;57(6):1096–102; discussion 1096–102.
424. 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 Jul;75(1):1–7.
425. Guglielmi G, Viñuela F, Dion J, Duckwiler G. Electrothrombosis of saccular aneurysms via endovascular approach. Part 2: Preliminary clinical experience. *J Neurosurg.* 1991 Jul;75(1):8–14.
426. Karamanakos PN, Koivisto T, Vanninen R, Khallaf M, Ronkainen A, Parviainen I, et al. The impact of endovascular management on the outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the elderly in eastern Finland. *Acta Neurochir (Wien).* 2010 Sep;152(9):1493–502.
427. Bakker NA, Metzemaekers JDM, Groen RJM, Mooij JJA, Van Dijk JMC. International subarachnoid aneurysm trial 2009: endovascular coiling of ruptured intracranial aneurysms has no significant advantage over neurosurgical clipping. *Neurosurgery.* 2010 May;66(5):961–2.
428. Risselada R, Lingsma HF, Bauer-Mehren A, Friedrich CM, Molyneux AJ, Kerr RSC, et al. Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Eur J Epidemiol.* 2010 Apr;25(4):261–6.
429. Ries T, Siemonsen S, Grzyska U, Zeumer H, Fiehler J. Abciximab is a safe rescue therapy in thromboembolic events complicating cerebral aneurysm coil embolization: single center experience in 42 cases and review of the literature. *Stroke J Cereb Circ.* 2009 May;40(5):1750–7.
430. Eljovich L, Higashida RT, Lawton MT, Duckwiler G, Giannotta S, Johnston SC, et al. Predictors and outcomes of intraprocedural rupture in patients treated for ruptured intracranial aneurysms: the CARAT study. *Stroke J Cereb Circ.* 2008 May;39(5):1501–6.
431. Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F, CLARITY Investigators. Ruptured intracranial aneurysms: factors affecting the rate and outcome of endovascular treatment complications in a series of 782 patients (CLARITY study). *Radiology.* 2010 Sep;256(3):916–23.
432. Renowden SA, Benes V, Bradley M, Molyneux AJ. Detachable coil embolisation of ruptured intracranial aneurysms: a single center study, a decade experience. *Clin Neurol Neurosurg.* 2009 Feb;111(2):179–88.
433. Lusseveld E, Brilstra EH, Nijssen PCG, van Rooij WJJ, Sluzewski M, Tulleken C a. F, et al. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping in patients with a ruptured basilar tip aneurysm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002 Nov;73(5):591–3.
434. Regli L, Dehdashti AR, Uske A, de Tribolet N. Endovascular coiling compared with surgical clipping for the treatment of unruptured middle cerebral artery aneurysms: an update. *Acta Neurochir Suppl.* 2002;82:41–6.

435. Suzuki J, Yoshimoto T, Kayama T. Surgical treatment of middle cerebral artery aneurysms. *J Neurosurg.* 1984 Jul;61(1):17–23.
436. Rinne J, Hernesniemi J, Niskanen M, Vapalahti M. Analysis of 561 patients with 690 middle cerebral artery aneurysms: anatomic and clinical features as correlated to management outcome. *Neurosurgery.* 1996 Jan;38(1):2–11.
437. Fernandez Zubillaga A, Guglielmi G, Viñuela F, Duckwiler GR. Endovascular occlusion of intracranial aneurysms with electrically detachable coils: correlation of aneurysm neck size and treatment results. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1994 May;15(5):815–20.
438. Mitchell P, Kerr R, Mendelow AD, Molyneux A. Could late rebleeding overturn the superiority of cranial aneurysm coil embolization over clip ligation seen in the International Subarachnoid Aneurysm Trial? *J Neurosurg.* 2008 Mar;108(3):437–42.
439. Ryttefors M, Enblad P, Kerr RSC, Molyneux AJ. International subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling: subgroup analysis of 278 elderly patients. *Stroke J Cereb Circ.* 2008 Oct;39(10):2720–6.
440. 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 Lond Engl.* 2002 Oct 26;360(9342):1267–74.
441. Molyneux AJ, Kerr RSC, Yu L-M, 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 Lond Engl.* 2005 Sep 3;366(9488):809–17.
442. Molyneux AJ, Kerr RSC, 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 May;8(5):427–33.
443. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RSC. 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 Lond Engl.* 2015 Feb 21;385(9969):691–7.
444. Raja PV, Huang J, Germanwala AV, Gailloud P, Murphy KPJ, Tamargo RJ. Microsurgical clipping and endovascular coiling of intracranial aneurysms: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2008 Jun;62(6):1187–202; discussion 1202–3.
445. Ogilvy CS, Carter BS, Kaplan S, Rich C, Crowell RM. Temporary vessel occlusion for aneurysm surgery: risk factors for stroke in patients protected by induced hypothermia and hypertension and intravenous mannitol administration. *J Neurosurg.* 1996 May;84(5):785–91.
446. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke J Cereb Circ.* 1997 Mar;28(3):660–4.
447. Noble AJ, Schenk T. Which variables help explain the poor health-related quality of life after subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery.* 2010 Apr;66(4):772–83.
448. Rincon F, Rossenwasser RH, Dumont A. The epidemiology of admissions of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States. *Neurosurgery.* 2013 Aug;73(2):217–22; discussion 212–3.

449. Springer MV, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009 Dec;65(6):1043–50; discussion 1050–1.
450. Samra SK, Giordani B, Caveney AF, Clarke WR, Scott PA, Anderson S, et al. Recovery of cognitive function after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2007 Jun;38(6):1864–72.
451. Klein A-M, Howell K, Straube A, Pfefferkorn T, Bender A. Rehabilitation outcome of patients with severe and prolonged disorders of consciousness after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Oct;115(10):2136–41.
452. 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.
453. Martínez-Mañas R, Ibáñez G, Macho J, Gastón F, Ferrer E. [A study of 234 patients with subarachnoid hemorrhage of aneurysmic and cryptogenic origin]. *Neurocir Astur Spain*. 2002 Jun;13(3):181–93; discussion 193–5.
454. Qureshi AI, Suri MFK, Nasar A, Kirmani JF, Divani AA, He W, et al. Trends in hospitalization and mortality for subarachnoid hemorrhage and unruptured aneurysms in the United States. *Neurosurgery*. 2005 Jul;57(1):1–8; discussion 1–8.
455. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, de Rooij NK, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009 Jul;8(7):635–42.
456. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1994 Jul;25(7):1342–7.
457. Jaja BNR, 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 Feb;18(1):143–53.
458. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2007 Aug;38(8):2315–21.
459. Douds GL, Tadzong B, Agarwal AD, Krishnamurthy S, Lehman EB, Cockcroft KM. Influence of Fever and hospital-acquired infection on the incidence of delayed neurological deficit and poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res Int*. 2012;2012:479865.
460. Beseoglu K, Etminan N, Steiger H-J, Hänggi D. The relation of early hyponatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014 Aug;123:164–8.
461. Inagawa T. Management outcome in the elderly patient following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1993 Apr;78(4):554–61.
462. Le Roux PD, Elliott JP, Downey L, Newell DW, Grady MS, Mayberg MR, et al. Improved outcome after rupture of anterior circulation aneurysms: a retrospective 10-year review of 224 good-grade patients. *J Neurosurg*. 1995 Sep;83(3):394–402.
463. Awe OO, Gonzalez LF, Hasan D, Maltenfort M, Rossenwasser R, Jabbour P. Treatment outcome of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in patients aged 70 years and older. *Neurosurgery*. 2011 Mar;68(3):753–8; discussion 758.

464. Wostrack M, Sandow N, Vajkoczy P, Schatlo B, Bijlenga P, Schaller K, et al. Subarachnoid haemorrhage WFNS grade V: is maximal treatment worthwhile? *Acta Neurochir (Wien)*. 2013 Apr;155(4):579–86.
465. Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Clinical course of spontaneous subarachnoid hemorrhage: a population-based study in King County, Washington. *Neurology*. 1993 Apr;43(4):712–8.
466. Jaja BNR, Attalla D, Macdonald RL, Schweizer TA, Cusimano MD, Etminan N, et al. The Subarachnoid Hemorrhage International Trialists (SAHIT) Repository: advancing clinical research in subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014 Dec;21(3):551–9.
467. Jaja BNR, Lingsma H, Schweizer TA, Thorpe KE, Steyerberg EW, Macdonald RL, et al. Prognostic value of premorbid hypertension and neurological status in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pooled analyses of individual patient data in the SAHIT repository. *J Neurosurg*. 2015 Mar;122(3):644–52.
468. Degen LAR, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJE. Interobserver variability of grading scales for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2011 Jun;42(6):1546–9.
469. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):110–8.
470. Oudshoorn SC, Rinkel GJE, Molyneux AJ, Kerr RS, Dorhout Mees SM, Backes D, et al. Aneurysm treatment <24 versus 24–72 h after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014 Aug;21(1):4–13.
471. Ross N, Hutchinson PJ, Seeley H, Kirkpatrick PJ. Timing of surgery for supratentorial aneurysmal subarachnoid haemorrhage: report of a prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Apr;72(4):480–4.
472. Jiménez-Roldán L, Alén JF, Gómez PA, Lobato RD, Ramos A, Munarriz PM, et al. Volumetric analysis of subarachnoid hemorrhage: assessment of the reliability of two computerized methods and their comparison with other radiographic scales. *J Neurosurg*. 2013 Jan;118(1):84–93.
473. Boers AM, Zijlstra IA, Gathier CS, van den Berg R, Slump CH, Marquering HA, et al. Automatic quantification of subarachnoid hemorrhage on noncontrast CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Dec;35(12):2279–86.
474. Schuss P, Konczalla J, Platz J, Vatter H, Seifert V, Güresir E. Aneurysm-related subarachnoid hemorrhage and acute subdural hematoma: single-center series and systematic review. *J Neurosurg*. 2013 May;118(5):984–90.
475. Bruder M, Schuss P, Berkefeld J, Wagner M, Vatter H, Seifert V, et al. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma caused by aneurysms of the anterior circulation: influence of hematoma localization on outcome. *Neurosurg Rev*. 2014 Oct;37(4):653–9.
476. Ko S-B, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, et al. Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2011 Mar;42(3):669–74.
477. 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 Aug 4;
478. Kramer AH, Mikolaenko I, Deis N, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP, et al. Intraventricular hemorrhage volume predicts poor outcomes but not delayed ischemic neurological deficits among

patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2010 Oct;67(4):1044–52; discussion 1052–3.

479. Shiue I, Arima H, Hankey GJ, Anderson CS. Location and size of ruptured intracranial aneurysm and serious clinical outcomes early after subarachnoid hemorrhage: a population-based study in Australasia. *Cerebrovasc Dis Basel Switz*. 2011;31(6):573–9.
480. Sheehan JP, Polin RS, Sheehan JM, Baskaya MK, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999 Nov;45(5):1120–7; discussion 1127–8.
481. Salary M, Quigley MR, Wilberger JE. Relation among aneurysm size, amount of subarachnoid blood, and clinical outcome. *J Neurosurg*. 2007 Jul;107(1):13–7.
482. Qureshi AI, Sung GY, Suri MF, Straw RN, Guterman LR, Hopkins LN. Factors associated with aneurysm size in patients with subarachnoid hemorrhage: effect of smoking and aneurysm location. *Neurosurgery*. 2000 Jan;46(1):44–50.
483. Spallone A, Ferrante L, Palatinsky E, Santoro A, Acqui M. Subarachnoid haemorrhage of unknown origin. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;80(1-2):12–7.
484. Kaim A, Proske M, Kirsch E, von Weymarn A, Radü EW, Steinbrich W. Value of repeat-angiography in cases of unexplained subarachnoid hemorrhage (SAH). *Acta Neurol Scand*. 1996 May;93(5):366–73.
485. Patel NB, Patel AD, Wilkinson J, Gianaris NG, Payner TD, Leipzig TJ, et al. An analysis of 88 patients with diffuse and “benign” perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg*. 2014 Jul;75(4):299–304.
486. van Gijn J, van Dongen KJ, Vermeulen M, Hijdra A. Perimesencephalic hemorrhage: a nonaneurysmal and benign form of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1985 Apr;35(4):493–7.
487. Kapapa T, Tjahjadi M, König R, Wirtz CR, Woischneck D. Which clinical variable influences health-related quality of life the most after spontaneous subarachnoid hemorrhage? Hunt and Hess scale, Fisher score, World Federation of Neurosurgeons score, Brussels coma score, and Glasgow coma score compared. *World Neurosurg*. 2013 Dec;80(6):853–8.
488. Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke J Cereb Circ*. 2011 Apr;42(4):924–9.
489. Cossu G, Messerer M, Oddo M, Daniel RT. To look beyond vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *BioMed Res Int*. 2014;2014:628597.
490. Mocco J, Ransom ER, Komotar RJ, Schmidt JM, Sciacca RR, Mayer SA, et al. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2006 Sep;59(3):529–38; discussion 529–38.
491. Juvela S. Prehemorrhage risk factors for fatal intracranial aneurysm rupture. *Stroke J Cereb Circ*. 2003 Aug;34(8):1852–7.
492. Ohman J, Heiskanen O. Timing of operation for ruptured supratentorial aneurysms: a prospective randomized study. *J Neurosurg*. 1989 Jan;70(1):55–60.
493. de Gans K, Nieuwkamp DJ, Rinkel GJE, Algra A. Timing of aneurysm surgery in subarachnoid hemorrhage: a systematic review of the literature. *Neurosurgery*. 2002 Feb;50(2):336–40; discussion 340–2.

494. Dalbayrak S, Altas M, Arslan R. The effects of timing of aneurysm surgery on vasospasm and mortality in patients with subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurol Belg*. 2011 Dec;111(4):317–20.
495. Lawson MF, Chi Y-Y, Velat GJ, Mocco JD, Hoh BL. Timing of aneurysm surgery: the International Cooperative Study revisited in the era of endovascular coiling. *J Neurointerventional Surg*. 2010 Jun;2(2):131–4.
496. Cross DT, Tirschwell DL, Clark MA, Tuden D, Derdeyn CP, Moran CJ, et al. Mortality rates after subarachnoid hemorrhage: variations according to hospital case volume in 18 states. *J Neurosurg*. 2003 Nov;99(5):810–7.
497. Siddiq F, Chaudhry SA, Tummala RP, Suri MFK, Qureshi AI. Factors and outcomes associated with early and delayed aneurysm treatment in subarachnoid hemorrhage patients in the United States. *Neurosurgery*. 2012 Sep;71(3):670–7; discussion 677–8.
498. Dorhout Mees SM, Molyneux AJ, Kerr RS, Algra A, Rinkel GJE. Timing of aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage: relationship with delayed cerebral ischemia and poor outcome. *Stroke J Cereb Circ*. 2012 Aug;43(8):2126–9.
499. Wong GKC, Boet R, Ng SCP, Chan M, Gin T, Zee B, et al. Ultra-early (within 24 hours) aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2012 Feb;77(2):311–5.
500. Wilson TJ, Saadeh Y, Stetler WR, Pandey AS, Gemmete JJ, Chaudhary N, et al. Transfer time to a high-volume center for patients with subarachnoid hemorrhage does not affect outcomes. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2015 Feb;24(2):416–23.
501. Brain Trauma Foundation, American Association of Neurological Surgeons, Congress of Neurological Surgeons, Joint Section on Neurotrauma and Critical Care, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. I. Blood pressure and oxygenation. *J Neurotrauma*. 2007;24 Suppl 1:S7–13.
502. Gu D-Q, Zhang X, Luo B, Long X-A, Duan C-Z. Impact of ultra-early coiling on clinical outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in elderly patients. *Acad Radiol*. 2012 Jan;19(1):3–7.
503. Phillips TJ, Dowling RJ, Yan B, Laidlaw JD, Mitchell PJ. Does treatment of ruptured intracranial aneurysms within 24 hours improve clinical outcome? *Stroke J Cereb Circ*. 2011 Jul;42(7):1936–45.
504. Robbert M, Germans MR, Hoogmoed J, van Straaten HAS, Coert BA, Peter Vandertop W, et al. Time intervals from aneurysmal subarachnoid hemorrhage to treatment and factors contributing to delay. *J Neurol*. 2014 Mar;261(3):473–9.
505. Sampson TR, Dhar R, Diringier MN. Factors associated with the development of anemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010 Feb;12(1):4–9.
506. Kurtz P, Schmidt JM, Claassen J, Carrera E, Fernandez L, Helbok R, et al. Anemia is associated with metabolic distress and brain tissue hypoxia after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010 Aug;13(1):10–6.
507. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill—current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004 Jan;32(1):39–52.
508. Kramer AH, Zygun DA, Bleck TP, Dumont AS, Kassell NF, Nathan B. Relationship between hemoglobin concentrations and outcomes across subgroups of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2009;10(2):157–65.

509. WHO: World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral nutrition information system. 2011.
510. Vincent JL, Baron J-F, Reinhart K, Gattinoni L, Thijs L, Webb A, et al. Anemia and blood transfusion in critically ill patients. *JAMA*. 2002 Sep 25;288(12):1499–507.
511. Malone DL, Dunne J, Tracy JK, Putnam AT, Scalea TM, Napolitano LM. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma*. 2003 May;54(5):898–905; discussion 905–7.
512. 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 Dec;37(12):3124–57.
513. Oddo M, Milby A, Chen I, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E, et al. Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2009 Apr;40(4):1275–81.
514. Le Roux PD, Participants in the International Multi-disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Anemia and transfusion after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011 Sep;15(2):342–53.
515. 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 Feb 11;340(6):409–17.
516. Kramer AH, Gurka MJ, Nathan B, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. Complications associated with anemia and blood transfusion in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2008 Jul;36(7):2070–5.
517. 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 Dec;13(3):313–20.
518. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008 Sep;36(9):2667–74.
519. Kramer AH, Diringner MN, Suarez JJ, Naidech AM, Macdonald LR, Le Roux PD. Red blood cell transfusion in patients with subarachnoid hemorrhage: a multidisciplinary North American survey. *Crit Care Lond Engl*. 2011;15(1):R30.
520. van der Kooij MA, Groenendaal F, Kavelaars A, Heijnen CJ, van Bel F. Neuroprotective properties and mechanisms of erythropoietin in in vitro and in vivo experimental models for hypoxia/ischemia. *Brain Res Rev*. 2008 Nov;59(1):22–33.
521. Grasso G, Buemi M, Alafaci C, Sfacteria A, Passalacqua M, Sturiale A, et al. Beneficial effects of systemic administration of recombinant human erythropoietin in rabbits subjected to subarachnoid hemorrhage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002 Apr 16;99(8):5627–31.
522. Tseng M-Y, Hutchinson PJ, Richards HK, Czosnyka M, Pickard JD, Erber WN, et al. Acute systemic erythropoietin therapy to reduce delayed ischemic deficits following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a Phase II randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clinical article. J Neurosurg*. 2009 Jul;111(1):171–80.
523. Güresir E, Vasiliadis N, Konczalla J, Raab P, Hattingen E, Seifert V, et al. Erythropoietin prevents delayed hemodynamic dysfunction after subarachnoid hemorrhage in a randomized controlled experimental setting. *J Neurol Sci*. 2013 Sep 15;332(1-2):128–35.

524. Zygun DA, Nortje J, Hutchinson PJ, Timofeev I, Menon DK, Gupta AK. The effect of red blood cell transfusion on cerebral oxygenation and metabolism after severe traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 2009 Mar;37(3):1074–8.
525. Leal-Noval SR, Rincón-Ferrari MD, Marin-Niebla A, Cayuela A, Arellano-Orden V, Marín-Caballeros A, et al. Transfusion of erythrocyte concentrates produces a variable increment on cerebral oxygenation in patients with severe traumatic brain injury: a preliminary study. *Intensive Care Med.* 2006 Nov;32(11):1733–40.
526. Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Diringner MN. Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2009 Sep;40(9):3039–44.
527. Dumont AS, Dumont RJ, Chow MM, Lin C-L, Calisaneller T, Ley KF, et al. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: putative role of inflammation. *Neurosurgery.* 2003 Jul;53(1):123–33; discussion 133–5.
528. Fransen E, Maessen J, Dentener M, Senden N, Buurman W. Impact of blood transfusions on inflammatory mediator release in patients undergoing cardiac surgery. *Chest.* 1999 Nov;116(5):1233–9.
529. Blajchman MA. Transfusion-associated immunomodulation and universal white cell reduction: are we putting the cart before the horse? *Transfusion (Paris).* 1999 Jul;39(7):665–70.
530. Gow AJ, Stamler JS. Reactions between nitric oxide and haemoglobin under physiological conditions. *Nature.* 1998 Jan 8;391(6663):169–73.
531. Hill GE, Frawley WH, Griffith KE, Forestner JE, Minei JP. Allogeneic blood transfusion increases the risk of postoperative bacterial infection: a meta-analysis. *J Trauma.* 2003 May;54(5):908–14.
532. Vamvakas EC, Blajchman MA. Deleterious clinical effects of transfusion-associated immunomodulation: fact or fiction? *Blood.* 2001 Mar 1;97(5):1180–95.
533. Shorr AF, Duh M-S, Kelly KM, Kollef MH, CRIT Study Group. Red blood cell transfusion and ventilator-associated pneumonia: A potential link? *Crit Care Med.* 2004 Mar;32(3):666–74.
534. Moore FA, Moore EE, Sauaia A. Blood transfusion. An independent risk factor for postinjury multiple organ failure. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1997 Jun;132(6):620–4; discussion 624–5.
535. Taylor RW, O'Brien J, Trottier SJ, Manganaro L, Cytron M, Lesko MF, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2006 Sep;34(9):2302–8; quiz 2309.
536. Levine J, Kofke A, Cen L, Chen Z, Faerber J, Elliott JP, et al. Red blood cell transfusion is associated with infection and extracerebral complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2010 Feb;66(2):312–8; discussion 318.
537. Kumar MA, Boland TA, Baiou M, Moussouttas M, Herman JH, Bell RD, et al. Red blood cell transfusion increases the risk of thrombotic events in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014 Feb;20(1):84–90.
538. Juvela S, Siironen J. D-dimer as an independent predictor for poor outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2006 Jun;37(6):1451–6.
539. Stein SC, Browne KD, Chen X-H, Smith DH, Graham DI. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study. *Neurosurgery.* 2006 Oct;59(4):781–7; discussion 787–8.

540. Tsai AG, Hofmann A, Cabrales P, Intaglietta M. Perfusion vs. oxygen delivery in transfusion with “fresh” and “old” red blood cells: the experimental evidence. *Transfus Apher Sci Off J World Apher Assoc Off J Eur Soc Haemapheresis*. 2010 Aug;43(1):69–78.
541. Festic E, Rabinstein AA, Freeman WD, Mauricio EA, Robinson MT, Mandrekar J, et al. Blood transfusion is an important predictor of hospital mortality among patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2013 Apr;18(2):209–15.
542. Kissoon NR, Mandrekar JN, Fugate JE, Lanzino G, Wijdicks EFM, Rabinstein AA. Positive Fluid Balance Is Associated With Poor Outcomes in Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis Off J Natl Stroke Assoc*. 2015 Oct;24(10):2245–51.
543. Stein M, Brokmeier L, Herrmann J, Scharbrodt W, Schreiber V, Bender M, et al. Mean hemoglobin concentration after acute subarachnoid hemorrhage and the relation to outcome, mortality, vasospasm, and brain infarction. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2015 Mar;22(3):530–4.
544. Etminan N, Beseoglu K, Steiger H-J, Hänggi D. The impact of hypertension and nicotine on the size of ruptured intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jan;82(1):4–7.
545. Nanda A, Vannemreddy P. Management of intracranial aneurysms: factors that influence clinical grade and surgical outcome. *South Med J*. 2003 Mar;96(3):259–63.
546. 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 Mar;54(3):566–75; discussion 575–6.
547. Le Roux PD, Elliott JP, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Predicting outcome in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage: a retrospective review of 159 aggressively managed cases. *J Neurosurg*. 1996 Jul;85(1):39–49.
548. Ohashi Y, Horikoshi T, Sugita M, Yagishita T, Nukui H. Size of cerebral aneurysms and related factors in patients with subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 2004 Mar;61(3):239–45; discussion 245–7.
549. Taylor CL, Steele D, Kopitnik TA, Samson DS, Purdy PD. Outcome after subarachnoid hemorrhage from a very small aneurysm: a case-control series. *J Neurosurg*. 2004 Apr;100(4):623–5.
550. Martini RP, Deem S, Brown M, Souter MJ, Yanez ND, Daniel S, et al. The association between fluid balance and outcomes after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012 Oct;17(2):191–8.
551. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2012 Jan;116(1):135–44.
552. Brisman JL, Niimi Y, Song JK, Berenstein A. Aneurysmal rupture during coiling: low incidence and good outcomes at a single large volume center. *Neurosurgery*. 2005 Dec;57(6):1103–9; discussion 1103–9.
553. Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Treatment modality and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2014 Dec;82(6):e725–30.
554. Koh KM, Ng Z, Low SY, Chua HZ, Chou N, Low SW, et al. Management of ruptured intracranial aneurysms in the post-ISAT era: outcome of surgical clipping versus endovascular coiling in a Singapore tertiary institution. *Singapore Med J*. 2013 Jun;54(6):332–8.

555. Vanninen R, Koivisto T, Saari T, Hernesniemi J, Vapalahti M. Ruptured intracranial aneurysms: acute endovascular treatment with electrolytically detachable coils--a prospective randomized study. *Radiology*. 1999 May;211(2):325–36.
556. Bekelis K, Missios S, Coy S, Rahmani R, Singer RJ, MacKenzie TA. Surgical Clipping versus Endovascular Intervention for the Treatment of Subarachnoid Hemorrhage Patients in New York State. *PloS One*. 2015;10(9):e0137946.
557. Sarmiento JM, Mukherjee D, Nosova K, Schievink WI, Alexander MJ, Patil CG, et al. Predictors of treatment delay in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Neurol Surg Part Cent Eur Neurosurg*. 2015 Jan;76(1):46–55.
558. Brilstra EH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia, and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1656–60.
559. Wijdevicks EF, Vermeulen M, Murray GD, Hijdra A, van Gijn J. The effects of treating hypertension following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 1990;92(2):111–7.
560. Philippon J, Grob R, Dageou F, Guggiari M, Rivierez M, Viars P. Prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. A controlled study with nimodipine. *Acta Neurochir (Wien)*. 1986;82(3-4):110–4.
561. Treggiari-Venzi MM, Suter PM, Romand JA. Review of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a problem of neurointensive care. *Neurosurgery*. 2001 Feb;48(2):249–61; discussion 261–2.
562. Biller J, Godersky JC, Adams HP. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1988 Oct;19(10):1300–5.
563. Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, et al. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 2004 Aug;35(8):1862–6.
564. Spallone A, Gagliardi FM. Hydrocephalus following aneurysmal SAH. *Zentralblatt Für Neurochir*. 1983;44(2):141–50.
565. Tapaninaho A, Hernesniemi J, Vapalahti M, Niskanen M, Kari A, Luukkonen M, et al. Shunt-dependent hydrocephalus after subarachnoid haemorrhage and aneurysm surgery: timing of surgery is not a risk factor. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;123(3-4):118–24.
566. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJE. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet Lond Engl*. 2007 Jan 27;369(9558):306–18.
567. Treggiari MM, Walder B, Suter PM, Romand J-A. Systematic review of the prevention of delayed ischemic neurological deficits with hypertension, hypervolemia, and hemodilution therapy following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003 May;98(5):978–84.
568. Jost SC, Diringner MN, Zazulia AR, Videen TO, Aiyagari V, Grubb RL, et al. Effect of normal saline bolus on cerebral blood flow in regions with low baseline flow in patients with vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2005 Jul;103(1):25–30.
569. Mori K, Arai H, Nakajima K, Tajima A, Maeda M. Hemorheological and hemodynamic analysis of hypervolemic hemodilution therapy for cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ*. 1995 Sep;26(9):1620–6.

570. Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, Taki Y, Suzuki A, Ishikawa T. Early intensive versus minimally invasive approach to postoperative hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke J Cereb Circ.* 2014 May;45(5):1280–4.
571. 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 J Cereb Circ.* 2000 Feb;31(2):383–91.
572. Ibrahim GM, Macdonald RL. The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis. *Neurocrit Care.* 2013 Oct;19(2):140–9.