



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Predicción de la Isquemia Cerebral Tardía en la
Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática mediante
Escalas Radiológicas**

D. Giorgio Barbieri

2019



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

Predicción de la isquemia cerebral tardía en la
hemorragia subaracnoidea aneurismática mediante
escalas radiológicas

Directores:

Dr. Juan de Dios Berna Serna

Dr. Guillermo Parrilla Reverter

D Giorgio Barbieri

2019

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, deseo expresar mi agradecimiento al Doctor Guillermo Parrilla, director de esta tesis. Fue el primero que creyó en este proyecto, me orientó en las decisiones y me animó para que concluyera esta investigación.

Agradezco al Doctor Juan de Dios Berna, por su colaboración y confianza en este trabajo. Debo reconocer también su amabilidad y disponibilidad durante mi residencia como radiólogo, durante la cual tuve su inestimable ayuda para la investigación y en la docencia.

También debo agradecer de manera especial a toda la sección de Neurorradiología Intervencionista del Hospital Virgen de la Arrixaca. No solamente me ayudaron en el desarrollo de esta tesis, sino también me ofrecieron la posibilidad de formarme como neurorradiólogo y me hicieron sentir parte de un grupo de trabajo extraordinario.

Quiero incluir a todos los adjuntos y residentes de radiología y neurología que fueron parte fundamental de mi formación y al Doctor José Ignacio Gallego por su inagotable paciencia.

Gracias a mi familia italiana y española, por su motivación y apoyo incondicional, indispensables en los momentos difíciles de esta profesión. Gracias a mi hermano, que siempre ha confiado en mi obstinación para conseguir los objetivos. Sobretudo gracias a mi mujer, que ha sido mi principal fuente de motivación. Gracias por el tiempo que me ha concedido y por su apoyo incondicional. Sin sus inestimables consejos este trabajo no hubiese sido posible.



ÍNDICE

<u>RESUMEN</u>	1
<u>I. INTRODUCCIÓN</u>	7
1. ANEURISMAS INTRACRANEALES	9
1.1. Concepto y fisiopatología	9
1.2. Epidemiología	11
1.3. Clasificación	12
1.4. Diagnóstico y seguimiento radiológico	24
2. ROTURA ANEURISMÁTICA Y HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA	35
2.1. Concepto y fisiopatología	35
2.2. Epidemiología	36
2.3. Presentación clínica	37
2.4. Diagnóstico de la HSA	38
2.5. Complicaciones de la HSA	39
3. ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA	44
3.1. Concepto y recuerdo histórico	44
3.2. Fisiopatología	46
3.3. Epidemiología	51
3.4. Factores de riesgo	52
3.5. Manifestaciones clínicas	62
3.6. Criterios diagnósticos y clasificación	63
3.7. Valoración radiológica del vasoespasmio angiográfico cerebral	65
3.8. Monitorización	68
3.9. Prevención de la isquemia cerebral tardía	73
3.10. Tratamiento de la isquemia tardía	75
3.11. Protocolo de actuación en la isquemia cerebral tardía	83
4. PREDICCIÓN DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA	87

5. PRONÓSTICO FUNCIONAL EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA.....	97
<u>II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS</u>	101
<u>III. HIPÓTESIS</u>	105
<u>IV. OBJETIVOS</u>	109
<u>V. MATERIAL Y MÉTODO</u>	113
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	115
2. POBLACIÓN ESTUDIADA	115
3. VARIABLES DEL ESTUDIO	117
3.1. Variable dependiente o de resultado	117
3.2. Variables independientes	118
4. MANEJO DE LA HSA EN EL HCUVA	127
4.1. Protocolo de neuroimagen.....	127
4.2. Protocolo de tratamiento de los aneurismas.....	128
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	130
6. IMPLICACIONES ÉTICAS Y LEGALES.....	135

<u>VI. RESULTADOS</u>	137
1. SELECCIÓN DEL GRUPO FINAL DE PACIENTES.....	139
2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN	141
2.1. Características clínico - epidemiológicas y demográficas	141
2.2. Características del grupo de pacientes tratados vía endovascular	151
2.3. Grado clínico al ingreso y situación funcional al alta	154
2.4. Grado radiológico al ingreso	159
3. FACTORES ASOCIADOS CON EL PRONÓSTICO.....	163
3.1. Relación entre el grado radiológico y el pronóstico	163
3.2. Factores clínicos relacionados con el pronóstico	172
4. ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA.....	177
4.1. Incidencia.....	177
4.2. Análisis bivariante entre el grado radiológico y la ICT.....	178
4.3. Análisis bivariante entre la situación clínica y la ICT.....	198
4.4. Análisis bivariante entre otros factores clínicos y la ICT.....	199
5. COMPARACIÓN DE LAS ESCALAS EN EL PRONÓSTICO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA	203
5.1. Análisis de la concordancia entre escalas	203
5.2. Precisión diagnóstica de las escalas	228
6. COMPARACIÓN ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS ENDOVASCULARMENTE Y LOS OPERADOS	237
7. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	243
7.1. Análisis de regresión logística	243
7.2. Regresión logística para la escala Vasograde	245

<u>VII. DISCUSIÓN</u>	251
1. CONSIDERACIONES GENERALES.....	253
2. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	255
3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS.....	256
3.1. Características generales de la muestra.....	256
3.2. Incidencia de la isquemia cerebral tardía.....	260
3.3. Distribución de la severidad radiológica y clínica al ingreso.....	261
4. PREDICCIÓN DE LA ICT SEGÚN LAS ESCALAS DE RIESGO.....	264
4.1. Progresividad de las escalas en el pronóstico de la ICT.....	264
4.2. Concordancia entre escalas para la ocurrencia de ICT.....	267
4.3. Precisión diagnóstica de las escalas.....	268
5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE	271
<u>VIII. CONCLUSIONES</u>	273
<u>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	277

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.1. Anatomía microscópica de un aneurisma intracraneal.....	9
Figura 1.2. Caracterización morfológica de los aneurismas intracraneales.....	11
Figura 1.3. Elementos de un aneurisma.....	13
Figura 1.4. Medidas de un aneurisma.....	14
Figura 1.5. Relación del aneurisma respecto al vaso portador.....	14
Figura 1.6. Lobulaciones de un aneurisma.....	15
Figura 1.7. Aneurisma en ampolla.....	17
Figura 1.8. Clasificación de Raymond-Roy modificada.....	28
Figura 1.9. Protocolo de seguimiento para aneurismas clipados.....	33
Figura 1.10. Protocolo de seguimiento para aneurismas embolizados.....	34
Figura 1.11. Evolución de la hiperdensidad en el espacio subaracnoideo.....	38
Figura 1.12. Índice bicaudado.....	42
Figura 1.13. Línea temporal de la ICT.....	47
Figura 1.14. Cambios histológicos en las arterias cerebrales.....	51
Figura 1.15. Vasoespasmo angiográfico.....	65
Figura 1.16. Tratamiento hipertensivo en la ICT.....	78
Figura 1.17. Protocolo de tratamiento de la ICT.....	84
Figura 1.18. Monitorización de la ICT en pacientes con HSA de bajo grado....	85
Figura 1.19. Monitorización de la ICT en pacientes con HSA de alto grado....	86
Figura 1.20. Estudio de Fisher sobre la ICT.....	89
Figura 1.21. Estudio de Kramer sobre la ICT.....	95
Figura 1.22. Estudio de Dengler sobre la ICT.....	96
Figura 5.1. Cisternas cerebrales.....	124
Figura 5.2. Cisternas analizadas en la escala de Hijdra original.....	124
Figura 6.1. Selección del grupo final de pacientes.....	139
Figura 6.2. Distribución por edad de los pacientes.....	141
Figura 6.3. Distribución por sexo de los pacientes.....	142
Figura 6.4. Pirámide de población por edad y sexo.....	142
Figura 6.5. Distribución del número de aneurismas por paciente.....	144
Figura 6.6. Localización anatómica agrupada de los aneurismas.....	145

Figura 6.7. Lateralidad de los aneurismas.....	147
Figura 6.8. Demora del tratamiento.....	148
Figura 6.9. Estancia hospitalaria.....	148
Figura 6.10. Procedimiento empleado en el tratamiento de los aneurismas....	149
Figura 6.11. Presencia de complicaciones relacionadas con la HSA.....	150
Figura 6.12. Técnica endovascular utilizada.....	151
Figura 6.13. Resultado angiográfico inmediato.....	153
Figura 6.14. Grado clínico según la escala GCS reagrupada.....	155
Figura 6.15. Grado clínico según la escala WFNS agrupada.....	156
Figura 6.16. Situación funcional al alta en base a la escala GOS.....	157
Figura 6.17. Situación funcional al alta en base a la escala GOS agrupada....	158
Figura 6.18. Coágulo cisternal ocupante espacio.....	161
Figura 6.19. Presencia de sangre en el sistema ventricular.....	162
Figura 6.20. Situación funcional al alta en base a la escala de Fisher Modificada agrupada.....	163
Figura 6.21. Situación funcional según la escala de Barrow.....	165
Figura 6.22. Situación funcional según la escala de Vasograde.....	166
Figura 6.23. Tasa de mortalidad en base a la escala Vasograde.....	167
Figura 6.24. Puntuación en la escala de Hijdra Modificada según la situación funcional al alta.....	168
Figura 6.25. Puntuación en la escala de Graeb Modificada según la situación funcional al alta.....	169
Figura 6.26. Situación funcional en base a la presencia de coagulo cisternal ocupante espacio.....	171
Figura 6.27. Situación funcional en base a la presencia de complicaciones de la HSA.....	173
Figura 6.28. Situación funcional en base a la escala WFNS agrupada.....	175
Figura 6.29. Tasa de isquemia cerebral tardía.....	177
Figura 6.30. Evolución radiológica de la ICT.....	177
Figura 6.31. Número de pacientes por cada grado de la escala de Fisher.....	179
Figura 6.32. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Fisher.....	179
Figura 6.33. Número de pacientes por cada grado de la escala de Barrow.....	181
Figura 6.34. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Barrow.....	181
Figura 6.35. Número de pacientes por cada grado de la escala Vasograde....	184

Figura 6.36. Tasa de ICT por cada grado de la escala Vasograde.....	184
Figura 6.37. Número de pacientes según la escala de Fisher Modificada.....	186
Figura 6.38. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Fisher Modificada...	186
Figura 6.39. Tasa de ICT según la escala de Eagles.....	191
Figura 6.40. Puntuación en la escala de Hijdra Modificada según la presencia de ICT.....	192
Figura 6.41. Curva ROC para la predicción de la ICT según la escala de Hijdra Modificada.....	193
Figura 6.42. Tasa de ICT en base al número de cisternas con coágulo ocupante espacio.....	197
Figura 6.43. Número de pacientes con y sin ICT según la escala WFNS agrupada.....	199
Figura 6.44. Tasa de ICT en base a la localización anatómica de los aneurismas.....	201
Figura 6.45 Curva ROC para la escala de Fisher Original.....	229
Figura 6.46 Curva ROC para la escala de Fisher Modificada.....	231
Figura 6.47 Curva ROC para la escala de Barrow.....	232
Figura 6.48 Curva ROC para la escala de Eagles.....	234
Figura 6.49 Curva ROC para la escala de Vasograde.....	235
Figura 6.50 Edad según el tipo de tratamiento utilizado.....	237
Figura 6.51 Grado de oclusión aneurismática en la angiografía de control.....	242

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Factores de riesgo asociados a rotura de aneurismática.....	20
Tabla 1.2. Estudios incluidos en el metanálisis PHASES.....	22
Tabla 1.3. Seguimiento radiológico de los aneurismas tratados.....	27
Tabla 1.4. Clasificación de Raymond-Roy modificada.....	28
Tabla 1.5. Grado de oclusión aneurismática respecto a estudios previos.....	30
Tabla 1.6. Escala de Hunt y Hess.....	54
Tabla 1.7. Escala de Coma de Glasgow.....	55
Tabla 1.8. Deterioro neurológico según la Escala de Coma de Glasgow.....	56
Tabla 1.9. Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos.....	57
Tabla 1.10. Definición de la isquemia cerebral tardía.....	64
Tabla 1.11. Grados de vasoespasmo angiográfico cerebral según Kassell.....	66
Tabla 1.12. Grados de vasoespasmo angiográfico cerebral según Kerz.....	67
Tabla 1.13. Tratamientos recomendados en la ICT.....	76
Tabla 1.14. Escala de Fisher.....	88
Tabla 1.15. Escala de Fisher revisada.....	91
Tabla 1.16. Escala de Fisher Modificada.....	92
Tabla 1.17. Escala del Instituto Neurológico de Barrow (BNI).....	92
Tabla 1.18. Escala de Graeb Modificada.....	93
Tabla 1.19. Escala de Eagles.....	93
Tabla 1.20. Escala de Vasograde.....	94
Tabla 1.21. Escala FRESH.....	98
Tabla 1.22. Escala de Resultados de Glasgow (GOS).....	99
Tabla 5.1. Graduación en la escala de Hidra Modificada.....	123
Tabla 5.2. Cisternas analizadas en la escala de Hidra Modificada.....	125
Tabla 6.1. Pacientes que debutaron con ICT.....	140
Tabla 6.2. Características demográficas y clínico-epidemiológicas.....	143
Tabla 6.3. Distribución del número de aneurisma por paciente.....	144
Tabla 6.4. Localización anatómica detallada de los aneurismas.....	146
Tabla 6.5. Tamaño de los aneurismas.....	147
Tabla 6.6. Tamaño de los hematomas intraparenquimatosos.....	149

Tabla 6.7. Tasa de complicaciones de la HSA.....	150
Tabla 6.8. Técnica endovascular utilizada.....	151
Tabla 6.9. Complicaciones en los tratamientos endovasculares.....	152
Tabla 6.10. Resultado angiográfico inmediato.....	152
Tabla 6.11. Grado clínico según la escala GCS.....	154
Tabla 6.12. Grado clínico según la escala GCS reagrupada.....	154
Tabla 6.13. Grado clínico según la escala WFNS.....	155
Tabla 6.14. Grado clínico según la escala WFNS agrupada.....	156
Tabla 6.15. Situación funcional al alta en base a la escala GOS.....	157
Tabla 6.16. Grados de severidad de la HSA.....	159
Tabla 6.17. Coágulo cisternal ocupante espacio.....	161
Tabla 6.18. Situación funcional al alta en base a la escala de Fisher Modificada agrupada.....	163
Tabla 6.19. Situación funcional según la escala de Barrow.....	164
Tabla 6.20. Situación funcional según la escala de Vasograde.....	166
Tabla 6.21. Tasa de mortalidad en base a la escala Vasograde.....	167
Tabla 6.22. Puntuación en la escala de Híjdra Modificada según la situación funcional al alta.....	168
Tabla 6.23. Puntuación en la escala de Graeb Modificada según la situación funcional al alta.....	169
Tabla 6.24. Situación funcional en base a la presencia de coágulo cisternal ocupante espacio.....	170
Tabla 6.25. Situación funcional en base a la presencia de complicaciones de la HSA.....	172
Tabla 6.26. Situación funcional en base a la escala WFNS.....	173
Tabla 6.27. Situación funcional en base a la escala WFNS agrupada.....	174
Tabla 6.28. Asociación entre los grados agrupados de la escala WFNS y una buena recuperación funcional.....	176
Tabla 6.29. Asociación entre los grados agrupados de la escala WFNS y la mortalidad.....	176
Tabla 6.30. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Fisher.....	178
Tabla 6.31. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Barrow.....	180
Tabla 6.32. Tasa de ICT según la escala de Barrow agrupada.....	182
Tabla 6.33. Tasa de ICT en el grado máximo de la escala de Barrow.....	183

Tabla 6.34. Tasa de ICT por cada grado de la escala Vasograde.....	183
Tabla 6.35. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Fisher Modificada.....	185
Tabla 6.36. Tasa de ICT según la escala de Fisher Modificada agrupada.....	187
Tabla 6.37. Puntuación en la escala de Graeb Modificada según la presentación de ICT.....	188
Tabla 6.38. Grado de hemorragia intraventricular al ingreso.....	189
Tabla 6.39. Tasa de ICT según la escala de Graeb Modificada agrupada.....	189
Tabla 6.40. Grados según la escala de Eagles.....	190
Tabla 6.41. Tasa de ICT según la escala de Eagles.....	191
Tabla 6.42. Puntuación en la escala de Hija Modificada según la presencia de ICT.....	192
Tabla 6.43. Punto de corte óptimo según la curva ROC de la escala de Hija Modificada.....	194
Tabla 6.44. Tasa de ICT en base a la presencia de coágulos cisternales ocupantes espacio.....	195
Tabla 6.45. Tasa de ICT en base al número de cisternas con coágulo ocupante espacio.....	196
Tabla 6.46. Tasa de ICT en base a la presencia de hemorragia intraparenquimatosa.....	197
Tabla 6.47. Tasa de ICT según la escala WFNS agrupada.....	198
Tabla 6.48. Características clínico-epidemiológicas y demográficas en base a la presentación de ICT.....	200
Tabla 6.49. Tasas de ICT en base a la edad agrupada.....	200
Tabla 6.50. Tasa de ICT en base a la localización anatómica de los aneurismas.....	201
Tabla 6.51. Tasa de ICT en base a la localización anatómica de los aneurismas dicotomizada.....	202
Tabla 6.52 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y Fisher Modificada para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	204
Tabla 6.53 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher y Fisher modificada para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	204
Tabla 6.54 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Barrow para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	205

Tabla 6.55 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Barrow para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	206
Tabla 6.56 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Eagles para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	207
Tabla 6.57 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Eagles para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	208
Tabla 6.58 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	209
Tabla 6.59 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher y de Vasograde para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	209
Tabla 6.60 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Barrow para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	210
Tabla 6.61 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Barrow para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	211
Tabla 6.62 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Barrow dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió ICT.....	211
Tabla 6.63 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Barrow dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió ICT.....	212
Tabla 6.64 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Eagles para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	213
Tabla 6.65 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher modificada y de Eagle para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	213
Tabla 6.66 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Eagles dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió ICT.....	214
Tabla 6.67 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Eagles dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió ICT.....	214
Tabla 6.68 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	215
Tabla 6.69 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Vasograde para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	216
Tabla 6.70 Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió ICT.....	216
Tabla 6.71 Tabla de frecuencias entre la escala de Fisher Modificada y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió ICT.....	217

Tabla 6.72	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Eagles para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	218
Tabla 6.73	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Eagles para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	219
Tabla 6.74	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Eagles dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	219
Tabla 6.75	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Eagles dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	220
Tabla 6.76	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	221
Tabla 6.77	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Vasograde para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	221
Tabla 6.78	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió ICT.....	222
Tabla 6.79	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió ICT.....	223
Tabla 6.80	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Eagles y de Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.....	223
Tabla 6.81	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Eagles y de Vasograde para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.....	224
Tabla 6.82	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Eagles y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió ICT.....	224
Tabla 6.83	Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Eagles y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió ICT.....	225
Tabla 6.84	Resumen de la concordancia entre las escala.....	226
Tabla 6.85	Resumen de la concordancia entre las escalas dicotomizadas.....	227
Tabla 6.86	Sensibilidad y especificidad de la escala de Fisher Original.....	228
Tabla 6.87	Sensibilidad y especificidad de la escala de Fisher Modificada.....	230
Tabla 6.88	Sensibilidad y especificidad de la escala de Barrow.....	232
Tabla 6.89	Sensibilidad y especificidad de la escala de Eagles.....	233
Tabla 6.90	Sensibilidad y especificidad de la escala de Vasograde.....	235
Tabla 6.91	Resumen de los resultados obtenidos por las cinco escalas en los análisis de su precisión diagnóstica para predecir la ocurrencia de ICT.....	236
Tabla 6.92	Características epidemiológicas en base al tipo de tratamiento.....	237

Tabla 6.93 Estancia y demora media en base al tipo de tratamiento.....	238
Tabla 6.94 Grado clínico al ingreso y situación funcional al alta en base al tipo de tratamiento.....	238
Tabla 6.95 Tasa de ICT en base al tipo de tratamiento.....	239
Tabla 6.96 Tasa de resangrado en base al tipo de tratamiento.....	239
Tabla 6.97 Grado radiológico respecto al tipo de tratamiento.....	240
Tabla 6.98 Tasa de retratamiento en base al tipo de tratamiento.....	241
Tabla 6.99 Factores asociados a ICT según los análisis bivariantes.....	244
Tabla 6.100 Códigos aplicados a las dos variables ficticias en que se descompuso la escala de Vasograde.....	245
Tabla 6.101 Resultados del análisis de regresión logística binaria para la escala de Vasograde.....	246
Tabla 6.102 Concordancias y discordancias entre las frecuencias observadas y las pronosticadas con el modelo de regresión logística para el evento ICT con la escala de Vasograde.....	246
Tabla 6.103 Resultados de los análisis de regresión logística multivariantes para la escala de Vasograde.....	248
Tabla 6.104 Concordancias y discordancias entre las frecuencias observadas y las pronosticadas con el modelo de regresión logística para el Modelo 1.....	249

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- AB: arteria basilar.
- ABC: área bajo la curva.
- ACA: arteria cerebral anterior.
- AChoA: arteria coroidea anterior.
- ACI: arteria carótida interna.
- ACM: arteria cerebral media.
- ACoMA: arteria comunicante anterior.
- ACoMP: arteria comunicante posterior.
- ACP: arteria cerebral posterior.
- ACV: accidente cerebrovascular.
- AHA: American Heart Association.
- AngioRM: angiografía por resonancia magnética
- AngioTC: angiografía por tomografía computarizada.
- AR: aspect ratio.
- AR3D: angiografía rotacional 3D.
- ASD: arteriografía por sustracción digital.
- AV: arteria vertebral.
- BNI: escala de Instituto Neurológico de Barrow.
- CoSO₂: saturación de oxígeno cortical.
- DCP: depresión cortical propagada.
- DE: desviación estándar.
- DM: diabetes mellitus.
- DTC: Doppler transcraneal.
- EEG: electroencefalografía.
- FAV: fistula arteriovenosa.
- GCS: escala de Coma de Glasgow.
- GOS: Glasgow Outcome Score.
- HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca.
- HH: escala de Hunt y Hess.
- HIV: hemorragia intraventricular.
- HSA: hemorragia subaracnoidea.

HTA: hipertensión arterial.

IBC: índice bicaudado.

ICT: isquemia cerebral tardía.

LCR: líquido cefalorraquídeo.

MAV: malformación arteriovenosa.

mFS: escala de Fisher Modificada.

mGS: escala de Graeb Modificada.

mHS: puntuación en la escala de Hijdra Modificada.

MIP: maximum intensity projection.

MPR: multiplanar reformation.

mRR: escala de Raymond-Roy modificada.

NIRS: Near Infrared Spectroscopy.

OR: Odds Ratio.

PACS: picture archiving and communication system.

PIC: presión intracraneal.

PICA: arteria cerebelosa posteroinferior.

PPC: presión de perfusión cerebral.

PRx: índice de reactividad a la presión.

PtiO₂: presión tisular de oxígeno.

RIS: sistema de información radiológico.

RM: resonancia magnética.

ROC: receiver operating characteristic curves.

RV: razón de verosimilitudes.

SIRS: systemic inflammatory response.

SjvO₂: oximetría venosa yugular.

TA: tensión arterial.

TC-perfusión: perfusión cerebral por tomografía computarizada.

TOF: time of flight.

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

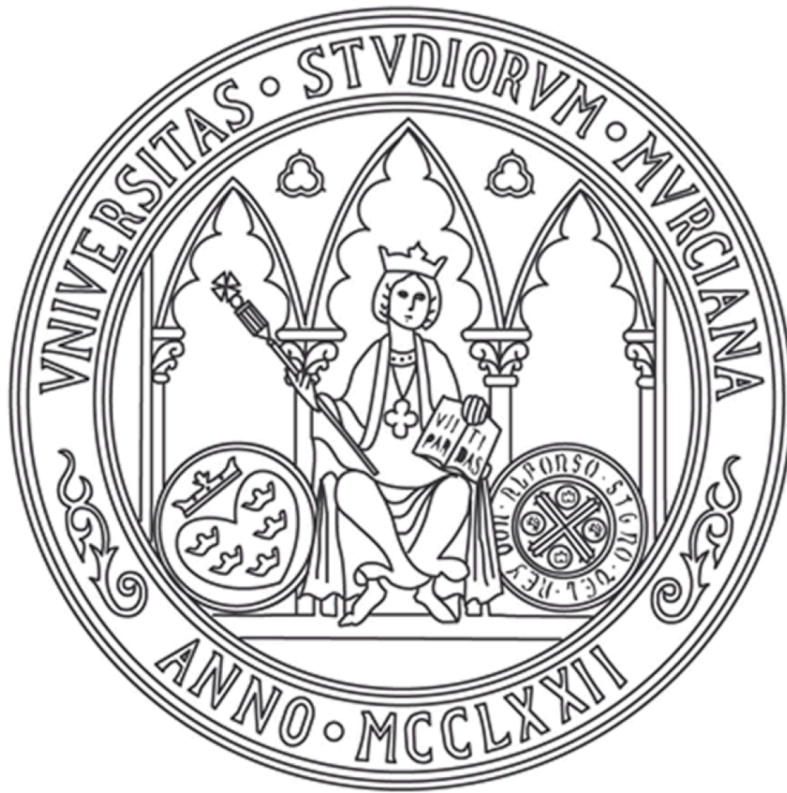
VR: volume rendering.

WFNS: escala World Federation of Neurosurgical Societies.

WFNSr: escala World Federation of Neurosurgical Societies post-resucitación.

WL: window level.

WW: window width.



RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Aproximadamente el 20% de los pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA) aneurismática sufren isquemia cerebral tardía (ICT), la cual representa la primera causa de muerte y discapacidad tratable en estos pacientes. Distintos estudios han propuesto marcadores para predecir esta complicación, siendo la cantidad y la distribución de la sangre en la exploración inicial de TC sin contraste, el principal factor asociado. Se han desarrollado numerosas escalas radiológicas de riesgo, aunque su capacidad predictiva ha sido escasamente estudiada y comparada.

MATERIAL Y MÉTODO:

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico durante un periodo de cuatro años sobre pacientes con HSA aneurismática atendidos de forma consecutiva en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Se valoró la cantidad y la distribución de la sangre presente en el sistema cisternal y ventricular aplicando a las TC realizadas al ingreso cinco escalas radiológicas: de Fisher, de Fisher modificada, de Eagles, de Vasograde y de Barrow. Se compararon su capacidad predictiva, así como su progresividad y concordancia entre escalas. Se realizó un análisis comparativo de los pacientes que presentaron ICT, para determinar qué otras variables radiológicas y clínicas representaban factores de riesgo independientes para la ICT. Se analizó también la capacidad predictiva de una versión modificada de la escala de Hijdra.

RESULTADOS:

La población estudiada fue de 147 pacientes y de éstos el 21,8% desarrollaron ICT. La escala de Barrow presentó la mayor capacidad predictiva y la categoría III se perfiló como la que mejor predecía la aparición de ICT, con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 65,2%. Mostraron una asociación estadísticamente significativa para la ICT en el análisis bivariante: el grado de

severidad radiológica según la escala de Fisher Modificada; el grado de severidad clínica según la escala WFNS; la cantidad de sangre en el sistema ventricular según la escala de Graeb Modificada; la presencia de coágulos cisternales ocupantes espacio o con un espesor superior a 15 milímetros y la localización del aneurisma. Después de ajustar estos factores en un modelo multivariante, solo el grado de severidad radiológica según la escala de Fisher Modificada seguía siendo predictivo para la ICT. Un valor de 11,5 en la escala de Hijdra Modificada fue la puntuación más adecuada para detectar la ICT, con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 50,4%.

CONCLUSIONES:

Entre las escalas analizadas, la de Barrow es la que presenta la mayor capacidad predictiva con una sensibilidad y especificidad moderada. Los factores clínicos y radiológicos presentes en el momento del ingreso resultan escasamente útiles para mejorar la capacidad predictiva de las escalas de riesgo. La escala de Hijdra Modificada presenta una baja capacidad predictiva.

ABSTRACT**BACKGROUND:**

Delayed cerebral ischemia (DCI) is the leading treatable cause of death and disability in around 20% of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage (SAH). Several studies have proposed markers to predict this complication, with the main associated factor being the amount and distribution of blood in the initial unenhanced computed tomography (CT) scan. While numerous radiological risk scales have been developed, their predictive capabilities have not been widely studied and compared.

METHOD:

This observational retrospective and single-centre four-year study included patients with aneurysmal SAH consecutively attended to in the Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Spain). The amount and distribution of ventricular and cisternal blood were measured by applying five radiological scales to CT scans performed on admission: Fisher, modified Fisher, Eagles, Vasograde and Barrow scales. Its predictive ability, progressiveness and between-scale agreement were analysed and compared. Patients were also comparatively analysed in terms of DCI presentation to identify which other radiological and clinical variables were possible independent risk factors for DCI. The predictive capacity of a modified version of the Hidra scale was also analyzed.

RESULTS:

The study population was 147 patients, of whom 21.8% developed DCI. The Barrow scale presented the highest predictive capacity and category III was outlined as the one that best predicted the occurrence of ICT, with a sensitivity of 75% and a specificity of 65.2%. The degree of radiological severity according to the Modified Fisher scale, the degree of clinical severity according to the WFNS scale, the amount of blood in the ventricular system according to the Modified

Graeb scale, the presence of space occupying cisternal clots or with a thickness greater than 15 millimeters and the location of the aneurysm showed a statistically significant association for ICT in the bivariate analysis. After adjusting these factors in a multivariate model, only the degree of radiological severity according to the Modified Fisher scale was still predictive for ICT. A value of 11.5 on the Modified Hijdra scale was the most appropriate score to detect ICT, with a sensitivity of 75% and a specificity of 50.4%.

CONCLUSIONS:

Among the scales analyzed, Barrow's is the one that presents the greatest predictive capacity with moderate sensitivity and specificity. The clinical and radiological factors present at the time of admission are scarcely useful for improving the predictive capacity of risk scales. The Modified Hijdra scale has a low predictive capacity.



I. INTRODUCCIÓN

1. ANEURISMAS INTRACRANEALES

1.1 CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

El vocablo aneurisma procede etimológicamente del griego “anéryisma” (*ἀνεύρισμα*). Proviene del verbo aneurynein (dilatar) que es una palabra compuesta entre *ἀνά* (aná, encima o desmesurado) y *εύρος* (eurús, amplio), por lo que el significado del término se puede interpretar como dilatación excesiva. Los aneurismas intracraneales son dilataciones anormales de las arterias cerebrales, y se deben a una lesión estructural focal de la pared arterial caracterizada por presentar una menor resistencia. Habitualmente son asintomáticos y diagnosticados de forma incidental, siendo la hemorragia subaracnoidea (HSA) su manifestación clínica más característica y temible. La gran mayoría de los aneurismas intracraneales no son un trastorno congénito. Representan lesiones adquiridas en las que participan factores genéticos y daños ambientales cumulativos (stress hemodinámico, inflamación, tóxicos ambientales). Se forman durante el curso de la vida y son especialmente infrecuentes en los menores de 20 años (Chason et al., 1958; Jeon et al., 2011). Existen algunas condiciones que predisponen a la formación de estos aneurismas intracraneales, entre las que se encuentran la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, las variantes anatómicas del polígono de Willis y los antecedentes familiares de aneurismas cerebrales (familiares de primer grado). También la hipertensión arterial y el tabaquismo son posibles factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas cerebrales (Etminan et al., 2016). Las paredes de las arterias intracraneales presentan una estructura diferente respecto a las arterias extracraneales de tamaño similar. Generalmente poseen un espesor más fino porque carecen de lámina elástica externa y además presentan una túnica media y una capa adventicia más delgada. La lamina elástica interna, interpuesta entre la íntima y la media, es responsable de mantener la elasticidad de los vasos intracraneales y su pérdida o deterioro puede generarse por estrés hemodinámico a nivel de las bifurcaciones arteriales, que

son los puntos más característicos para la formación de los aneurismas. Posteriormente a la rotura de la lámina elástica interna, puede generarse un daño estructural progresivo de la pared arterial, caracterizado por alteración y adelgazamiento de la capa media por pérdida de las células musculares lisas, así como hiperplasia y disfunción de la íntima. Estos cambios histológicos predisponen a la formación de los aneurismas y son más marcados en el fondo del saco aneurismático debido a que en esta zona existe una mayor presión del flujo sanguíneo. La pared aneurismática suele estar compuesta por una capa íntima con un endotelio disfuncional, una capa media adelgazada y una adventicia (Figura 1.1).

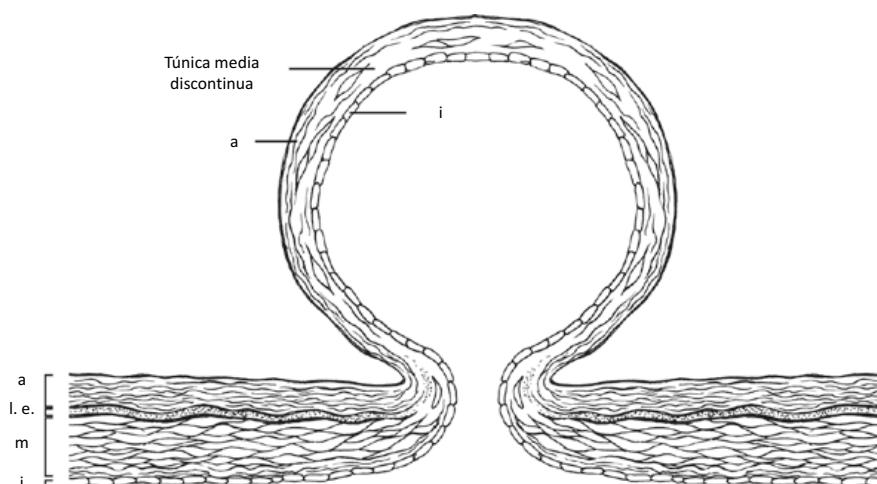


Figura 1.1. Anatomía microscópica de un aneurisma intracraneal. En la pared del aneurisma no existe lamina elástica y la media es anormal, presentando zonas de discontinuidad, especialmente en la región de la cúpula. a: adventicia; l.e: lamina elástica; m: túnica media; i: íntima. Tomada de Harrigan et al., 2018.

La evolución de los aneurismas intracraneales es difícilmente predecible. Pueden permanecer estable durante mucho tiempo y nunca llegar a detectarse o romperse al poco tiempo de originarse. Cuando cambian de morfología o aumentan de tamaño lo hacen de forma discontinua y no progresiva (Etminan et al., 2016).

1.2 EPIDEMIOLOGÍA

En base a estudios anatomopatológicos y radiológicos, los aneurismas intracraneales asintomáticos presentan una prevalencia del 2-5% en la población adulta (Vlak et al., 2011; Rinkel et al., 1998; Chason et al., 1958). Esto significa que, en el mundo, aproximadamente 168 millones de personas pueden tener este tipo de anomalía (Hackenberg et al., 2018). Generalmente se desarrollan después de la segunda década de la vida, la mayoría de las veces entre la cuarta y la sexta, y son ligeramente más frecuentes en mujeres que en hombres (Etminan et al., 2016). Entre el 50% y el 80% de estos aneurismas, nunca se romperán a lo largo de la vida de una persona. Por el contrario, el riesgo acumulado de rotura de aneurisma en personas jóvenes alcanza el 30,1% después de 30 años de seguimiento (Juvella et al., 2013). La gran mayoría de los aneurismas saculares se visualizan en el polígono de Willis. En los estudios de autopsia hasta el 85% de los aneurismas están localizados en la circulación anterior. Los sitios más frecuentes de aneurismas sintomáticos son la unión entre la arteria comunicante anterior y el segmento A2 de la arteria cerebral anterior (aneurisma de la AcomA 34-36%), el origen de la arteria comunicante posterior (aneurisma de la AcomP 38-41%), y la bifurcación de la arteria cerebral media (bifurcación de la ACM 20-21%) (Schievink et al., 1997; Chung et al., 2012). Hasta el 63% de los aneurismas del territorio posterior están localizados en la bifurcación de la arteria basilar (top basilar) (Rhoton et al., 2002). La incidencia de aneurismas múltiples es de aproximadamente un 20-30% (Ellamushi et al., 2001; Juvella et al., 2000).

1.3 CLASIFICACIÓN

Los aneurismas intracraneales pueden ser clasificados en base a su etiología, al tamaño, a la localización y a la forma. Este último criterio, es indispensable para la planificación del tratamiento y junto con el tamaño y la localización, son los elementos más importantes para determinar los factores causantes. Morfológicamente, los aneurismas intracraneales pueden ser clasificados en saculares y no saculares (Figura 1.2).

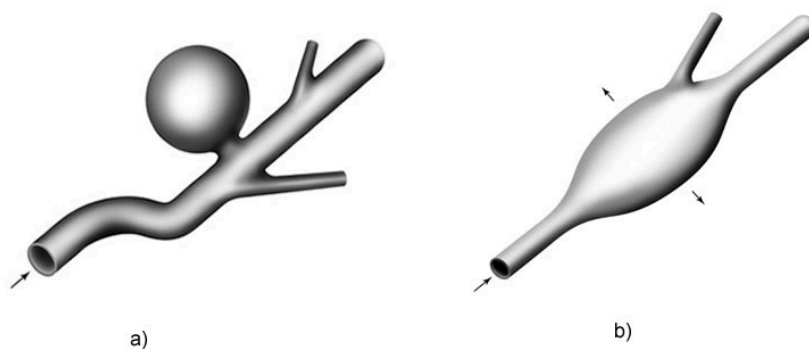


Figura 1.2. Caracterización morfológica de los aneurismas intracraneales:
a) saculares, b) no saculares. Tomada de Zárate, 2004.

a. ANEURISMAS SACULARES CLÁSICOS

Los aneurismas saculares, representan la gran mayoría de los aneurismas intracraneales. Se definen como una dilatación focal que afecta solo a parte de la circunferencia y asocia una eversión de la pared vascular. Habitualmente se desarrollan en las zonas de ramificación o bifurcación arterial, principalmente en los vasos del polígono de Willis y suelen presentar una etiología multifactorial. El cuerpo del aneurisma, de morfología esférica simple o compleja, conecta con el vaso portador mediante un punto de entrada claramente delimitable (anatómicamente o mediante prueba angiográfica), que se define como cuello aneurismático, desde el cual la sangre entra y sale. El fondo de un aneurisma es

la porción más distal del saco y representa la zona con mayores tasas de rotura (Figura 1.3).

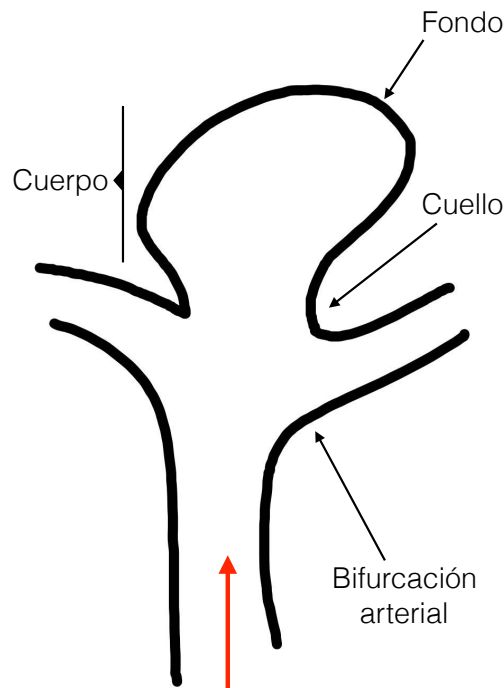


Figura 1.3. Elementos de un aneurisma. Cuello: punto de unión del aneurisma con el vaso portador. Fondo: es la porción más distal del aneurisma. Cuerpo: porción del aneurisma entre el cuello y el fondo del saco.

Se ha demostrado que, analizando determinados factores geométricos de los aneurismas, es posible predecir la necesidad de utilizar técnicas asistidas para el tratamiento endovascular de los aneurismas intracraneales. El aspect ratio (AR) o relación de aspecto, es la proporción entre el domo y el cuello de un aneurisma. El domo es la altura máxima del aneurisma, medida perpendicularmente al cuello (Figura 1.4). Los aneurismas con un $AR < 1.2$ se asocian con una baja probabilidad de oclusión satisfactoria con técnica de coiling simple, mientras que en los que presentan un $AR > 1.6$, la probabilidad de éxito es alta.

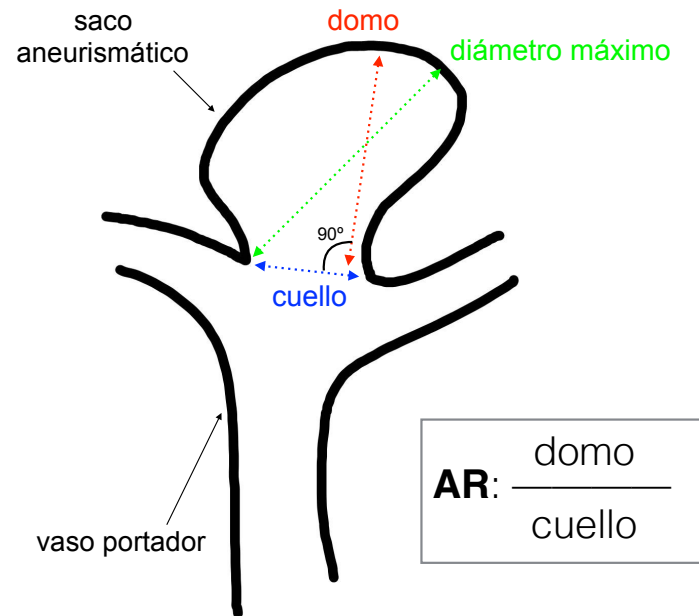


Figura 1.4. Medidas de un aneurisma. Domo: distancia entre el cuello y el fondo, medido perpendicularmente al cuello; AR: aspect ratio.

Los aneurismas saculares pueden ser clasificados anatómicamente según su relación respecto al vaso portador, como de pared lateral, de bifurcación o terminal (Figura 1.5).

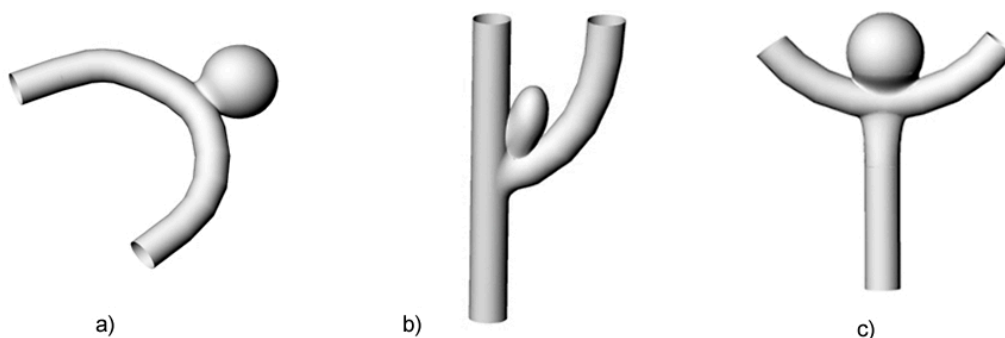


Figura 1.5. Relación del aneurisma respecto al vaso portador: a) Pared lateral, b) Bifurcación, c) Terminal. Tomada de Zárate 2004.

Las lobulaciones, definidas también como mamelones, pseudosacos, burbujas o tetones de Murphy, son estructuras anatómicas en forma de pequeñas protrusiones que dependen del saco principal (Figura 1.6). Habitualmente se

ubican en las porciones más distales del saco o en el fondo del aneurisma. En los aneurismas incidentales se asocian con mayor riesgo de rotura y en los aneurismas rotos suelen corresponder con el punto de sangrado (Cebral et al., 2010).

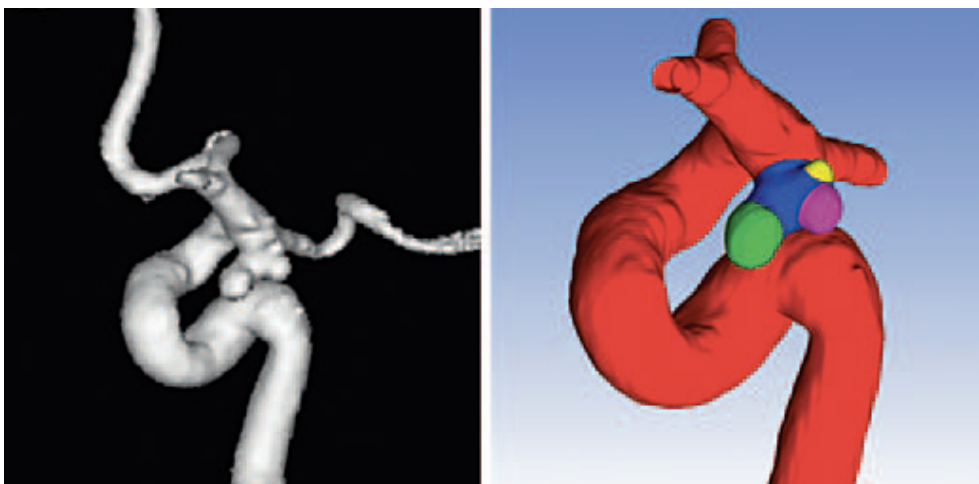


Figura 1.6. Lobulaciones de un aneurisma. La imagen de la izquierda representa un aneurisma de la AcomP visualizado mediante una angiografía rotacional 3D. La imagen de la derecha es una representación de las partes del aneurisma. En rojo: el vaso portador y sus ramas; en azul el saco principal; en amarillo, verde y violeta las lobulaciones. Tomada de Zhang et al., 2011.

b. ANEURISMAS NO SACULARES O FUSIFORMES

Los aneurismas no saculares o fusiformes se definen como una dilatación arterial circunferencial en forma de huso que no presenta un cuello claramente definido, por lo que los puntos de entrada y salida de la sangre están separados longitudinalmente. Estos aneurismas suelen manifestarse en los segmentos arteriales que no presentan ramificaciones. Clásicamente, los aneurismas no saculares están clasificados en base a su fisiopatología de la siguiente forma (Krings et al., 2011; Mizutani et al., 2000):

- Aneurisma disecante: se originan secundariamente a la rotura de la íntima y a la formación de un hematoma entre las capas de la pared arterial. Radiológicamente se presentan más frecuentemente con morfología fusiforme, y pueden asociar zonas de estenosis arterial. En ocasiones pueden manifestarse con un aspecto redondeado sin un cuello

claramente delimitable. Clínicamente pueden causar isquemia cerebral (por fenómenos hemodinámicos o tromboembólicos) o rotura arterial y HSA.

- Aneurisma fusiforme o ectasia segmentaria: se caracteriza por una luz arterial dilatada y una pared adelgazada. Puede asociar elongación y tortuosidad de los vasos intracraneales, afectando a más de una arteria o a un territorio vascular completo. En este caso se define como aneurisma dolicoectásico, implicando principalmente al territorio vertebrobasilar. Cuando se manifiestan clínicamente, suelen ocasionar síntomas compresivos o fenómenos isquémicos, siendo menos frecuente la rotura. Para este tipo de aneurisma, han sido utilizados numerosos términos, entre los que destacan mega-dolicoarteria, aneurisma cirsoide, arteriopatía dilatativa y aneurisma aterosclerótico. Este último término puede ser engañoso, dado que la aterosclerosis es una arteriopatía totalmente diferente y se manifiesta con una pared vascular engrosada y una luz arterial reducida debido a que existe hiperplasia de la íntima y depósitos ateromatosos.

c. OTROS TIPOS DE ANEURISMAS

Ocasionalmente, la causa de los aneurismas es unifactorial y fácilmente identificable, por lo que estos casos vienen clasificados en base a su etiología, incluyendo los traumatismos (pseudoaneurismas traumáticos), la radiación (aneurismas rádicos), la infección (aneurismas micóticos), las vasculopatías (aneurismas inflamatorios), las metástasis tumorales (aneurismas oncóticos), el abuso de drogas y los relacionados en el alto flujo asociado a las malformaciones o fístulas arteriovenosas (aneurismas de flujo). Los aneurismas en ampollas de sangre o tipo “blíster”, no son verdaderos aneurismas, debido a que carecen de pared arterial (figura 1.7). Estos suelen generarse directamente desde un defecto focal en vaso y son delimitados por una membrana de fibrina por lo que pueden ser clasificados como pseudoaneurismas. Están ubicados en los segmentos sin ramificaciones de las arterias intracraneales. Su localización más típica es la pared dorsal de la carótida interna supraclinoidea, aunque pueden presentarse en otros territorios (ACM, ACA y arteria basilar). Estas lesiones constituyen el 1-

2% de los aneurismas rotos y suelen presentarse con HSA de alto grado (Gonzalez et al., 2014). Morfológicamente se caracterizan por tener un cuello ancho y un aspecto de media esfera con un tamaño entre 2 y 3 milímetros (Figura 1.7), por lo que raramente pueden ser visualizados en AngioTC (Gaughen et al., 2009). Se sabe que estas lesiones pueden aumentar rápidamente de tamaño o modificar su aspecto en los controles angiográficos. Respecto a los aneurismas saculares tienen mayores tasas de resangrado y un alto riesgo de rotura intraoperatorio, siendo complejo el tratamiento endovascular en fase aguda debido a la morfología desfavorable. Su etiología no es clara, aunque se ha asociado frecuentemente con la disección del vaso portador (Ishikawa et al., 1997).



Figura 1.7. Aneurisma en ampolla. Tomada de Abe et al., 1998.

d. ANEURISMAS EN EDAD PEDIÁTRICA

Entre el 0,5% y 4,6% de los aneurismas intracraneales se presentan en edad pediátrica. La mayoría de estos aneurismas son clínicamente sintomáticos y se manifiestan después de una HSA (56%), de un traumatismo (11%), por efecto de masa local (33%), con cefalea inespecífica o por una isquemia cerebral (Gemmete et al., 2013; Ghali et al., 2017). El pronóstico clínico de los pacientes pediátricos con HSA es mucho mejor respecto a los adultos, y el riesgo de isquemia cerebral tardía es significativamente menor (Beez et al., 2016). Respecto a la edad adulta, los aneurismas saculares clásicos o de origen idiopático son menos frecuentes, siendo más comunes los fusiformes, los de origen post-traumático, los micóticos, los gigantes y los secundarios a disección

espontánea. Los aneurismas de origen post-traumático representan hasta el 40% de los aneurismas en edad pediátrica. Suelen manifestarse clínicamente con una HSA, aproximadamente 4 semanas después de un traumatismo craneoencefálico. La localización más frecuente en estos aneurismas, son las ramas distales de la ACA adyacente a la hoz (40%), los vasos del polígono de Willis que contactan con la base del cráneo (35%) o las ramas corticales (25%) (Gammete et al., 2013). Los aneurismas micóticos suelen ser de origen bacteriano, representan hasta el 15% respecto al total de los aneurismas en edad pediátrica y suelen presentarse en ramas arteriales periféricas. Las bacterias más frecuentemente aisladas son el estafilococo o el estreptococo, habituales en pacientes con una endocarditis asociada a una cardiopatía. Los aneurismas secundarios a disección espontánea son hasta 4 veces más frecuentes respecto a la edad adulta y presentan la misma incidencia en la circulación anterior que en la posterior. En esta edad es poco habitual observar aneurismas múltiples (menor al 8,7%), mientras que los de tamaño gigante (> 25 mm) son relativamente frecuentes (25-45%) (Beez 2016 et al.,). Debido a que la literatura publicada sobre este tema es muy escasa, no se han creado protocolos de manejo por parte de las asociaciones científicas. En la gran mayoría de los casos, los aneurismas sintomáticos suelen tratarse de forma endovascular o con clipaje, debido a que el riesgo acumulado a lo largo de la vida de estos pacientes es elevado. Algunos autores han descrito que hasta el 16% de los aneurismas en edad pediátrica, se ocluyen de forma espontánea por trombosis intrasacular (Ghali et al., 2017), por lo que, en los casos con alto riesgo quirúrgico, el manejo conservador podría ser una opción. En los aneurismas saculares incidentales, las decisiones de tratamiento deben ser valoradas para cada caso en un comité multidisciplinar. Respecto a los adultos, los aneurismas intracraneales en edad pediátrica, se asocian más frecuentemente con determinados factores de riesgo subyacentes (hasta en el 10%), entre las que se encuentran la enfermedad renal poliquística autosómica dominante, los trastornos cardíacos congénitos y las alteraciones de grandes vasos, las enfermedades del tejido conectivo, la inmunosupresión primaria o secundaria, los trastornos hematológicos (como la anemia de células falciformes), las facomatosis, las enfermedades inflamatorias e autoinmunes (Beez et al., 2016). Estas condiciones predisponentes, deber ser investigadas antes de establecer el manejo terapéutico. Es indispensable

realizar una historia clínica detallada investigando los síntomas de presentación, los antecedentes personales y familiares. En estos pacientes es recomendable realizar una analítica de sangre con marcadores de vasculitis (P-ANCA, C-ANCA), una RM cerebral, una valoración cardiológica con ecocardiografía y electrocardiograma, además de una ecografía abdominal y de aorta.

e. ANEURISMAS SACULARES NO ROTOS ASINTOMÁTICOS O INCIDENTALES

Los aneurismas saculares intracraneales no rotos y asintomáticos son relativamente comunes en la población general (aproximadamente en el 2-5% de la población adulta). La mayoría de estos aneurismas se detectan de forma incidental y cada vez con mayor frecuencia debido al uso generalizado de la neuroimagen para indagar determinados síntomas inespecíficos, como la cefalea y el vértigo. Algunos estudios publicados en el pasado encontraron que la gran mayoría de estos aneurismas nunca se rompen, mientras una pequeña parte se manifiesta con una HSA. Estos estudios descubrieron que los aneurismas de pequeño tamaño tienen generalmente un riesgo de ruptura muy bajo. Sin embargo, la mayoría de los casos de HSA están causados por la ruptura de pequeños aneurismas, debido a que los aneurismas pequeños son altamente prevalentes (Malhotra et al., 2017). Para los aneurismas incidentales, existen dos opciones de manejo totalmente diferentes y que generan controversias: intervenir de forma preventiva o elegir un manejo conservador. La decisión a favor o en contra de la intervención debe ser individualizada para cada caso y discutida por un comité científico multidisciplinar, debido a que la insuficiente evidencia científica actual no permite crear guías ni protocolo de actuación. En la elección sobre el manejo más adecuado para estos aneurismas, deben considerarse factores inherentes al paciente, el riesgo estimado de rotura espontánea del aneurisma y el riesgo atribuible al tratamiento. Debido a que el riesgo de rotura es acumulativo en el tiempo, resulta necesario considerar la edad y la esperanza de vida del paciente. También es importante tener en cuenta el riesgo de complicaciones severa de la intervención, que actualmente se estima del 5,4% para el tratamiento endovascular para los aneurismas incidentales (Naggara et al., 2010; Pierot et al., 2008). Esta tasa sigue siendo significativa a

pesar de que disminuye progresivamente en el tiempo a medida que mejoran las técnicas y los dispositivos de tratamiento. Diversos estudios han sugerido determinados factores independientes asociados a un mayor riesgo de ruptura de los aneurismas incidentales (Tabla 1.1).

Tabla 1.1. Factores de riesgo asociados a rotura aneurismática.

Factor de riesgo	Aumento del riesgo	Nivel de evidencia	Estudio
Hipertensión arterial	HR 1.3	Ila	Greving 2014 Feiging 2005
Abuso de alcohol	RR 2.1	Ila	Feiging 2005
Tabaquismo	HR 2.4	Ila	Feiging 2005
HSA previa	HR 1.4	Ila	Greving 2014
HSA familiar	17 veces	IIb	Broderick 2009
Crecimiento del aneurisma	12 veces	Ila	Backes 2015
Morfología irregular	HR 1.63	IIb	Morita 2012 Lindgren 2016
Aneurismas múltiples	HR 4,87	IIb	Sonobe 2010
Tamaño del aneurisma		Ila	Greving 2014
< 5.0 mm	referencia		
5.0-6.9 mm	HR 1.1		
7-9.9 mm	HR 2.3		
10.0-19.9 mm	HR 5.5		
≥ 20 mm	HR 20.8		
Localización del aneurisma		Ila	Greving 2014
ACM	referencia		
ACI	HR 0.5		
AComA y ACA	HR 1.7		
AV, AB, ACP	HR 1.8		
AComP	HR 2.0		
Área geográfica		Ila	Greving 2014
Japón	HR 2.7		
Finlandia	HR 3.6		

AComA: arteria comunicante anterior; AComP: arteria comunicante posterior; ACM: Arteria cerebral media; ACI: arteria carótida interna; ACM: arteria cerebral media; AB: arteria basilar; AV: arteria vertebral. HR: cociente de riesgo (hazard ratio); RR: riesgo relativo; OR: odds ratio.

Adaptada de Hackenberg et al., 2018.

Los principales indicadores de riesgo para la hemorragia subaracnoidea incluyen el tamaño y la localización del aneurisma. Entre los factores que influyen en la tasa de ruptura, el tamaño del aneurisma es el más estudiado, con mayores riesgos para los aneurismas más grandes. Los aneurismas con un diámetro inferior a 7 milímetros presentan un riesgo de rotura muy bajo. A partir de los 7 milímetros, el riesgo de rotura es considerablemente alto y aumenta progresivamente con el tamaño del aneurisma. La localización del aneurisma también afecta al riesgo de ruptura, presentando los de la circulación posterior mayor tendencia respecto a los de la circulación anterior. Se ha observado un riesgo elevado para los aneurismas localizados en la AComA, en la ACA o en la AComP. Los aneurismas de la ACI y de la ACM presentan el menor riesgo de rotura. La tasa de ruptura de los aneurismas incidentales es menor del 1% por año (Korja et al., 2014) y es variable según el área geográfica (entre el 0,5% y el 1,4%) presentando los finlandeses y los japoneses mayores tasas de rotura respecto al resto de las regiones analizadas. El antecedente personal de hipertensión arterial, un episodio previo de HSA por rotura de otro aneurisma y el diagnóstico del aneurisma a unas edades más avanzadas (> 70 años), también incrementan el riesgo de rotura. El mayor metaanálisis sobre el riesgo de ruptura de los aneurismas incidentales realizado hasta la fecha incluye datos obtenidos desde seis estudios de cohorte prospectivos realizado en los EE. UU., Canadá, Europa, Holanda, Finlandia y Japón (ver tabla x). Se incluyeron datos de 8.382 pacientes y un total de 10.272 aneurismas (Graving et al., 2014). El estudio identificó seis principales factores de riesgo independientes para la ruptura del aneurisma: área geográfica del paciente (Population), antecedentes de hipertensión arterial (Hypertension), edad (Age), tamaño del aneurisma (Size of aneurysm), HSA previa de otro aneurisma (Early SAH from another aneurysm) y localización del aneurisma (Site of the aneurysm). En base a estos seis factores de riesgo, ha sido desarrollada la escala PHASES (Tabla 1.2), un modelo de puntuación para la predicción del riesgo de ruptura de aneurisma sacular intracraneal no roto y asintomático (Greving et al., 2014). Esta escala proporciona una estimación del riesgo de ruptura aneurismática a los 5 años, con un valor variable comprendido entre un mínimo del 0,3% y un máximo del 17,8%.

Tabla 1.2. Estudios incluido en el metanálisis PHASES.

Estudio	País	Periodo de inclusión	nº de pacientes
ISUIA	USA, Europa	1991-98	1691
Juvela	Finlandia	1956-78	142
SUAVe	Japón	2000-04	374
Ishibashi	Japón	2003-06	419
Wermer	Holanda	2002-04	93
UCAS	Japón	2001-04	5720

Estudios de cohorte prospectivos, sobre el riesgo de rotura de aneurismas intracraneales, incluidos en la revisión de metanálisis realizada por Greving y colaboradores para elaborar la escala de riesgo PHASES. Adaptada de Greving et al., 2014.

Otros factores de riesgo con alto grado de asociación para la ruptura del aneurisma, no se incluyeron en el conjunto de datos de PHASES. Estos factores de riesgo no se definieron de manera homogénea en todos los estudios prospectivos de cohortes, por lo que no se pudieron agrupar e incluir en el modelo de predicción de PHASES. En un estudio realizado en Finlandia, los fumadores activos tenían el triple de episodios de ruptura respecto a los pacientes que nunca habían fumado o los que habían dejado de fumar (Korja et al., 2014). Los antecedentes familiares de HSA aneurismática o el diagnóstico de aneurismas intracraneales no rotos, también se consideran un factor de riesgo para el desarrollo y la rotura de aneurismas intracraneales. En el caso de tener dos o más familiares de primer grado con aneurismas intracraneales no rotos o con episodios previos de HSA, la posibilidad de presentar un aneurisma intracraneal es del 10-20% (Etminan et al., 2016; Cho et al., 2018). La tasa de ruptura en las personas que presentan dos o más familiares de primer grado con un aneurisma intracraneal no roto aumenta hasta 17 veces respecto a los pacientes sin antecedentes familiares de aneurismas intracraneales (Broderick et al., 2009; Brown et al., 2008). El riesgo de HSA aumenta de forma discreta en individuos con 1 familiar de primer grado con antecedentes de HSA (hasta 5 veces mayor), y de forma muy considerable en aquellos con 2 o más familiares de primer grado afectados (odds ratio de 51) (Babu et al., 2018). La morfología irregular del aneurisma (Dhar et al., 2008), como la presencia de lobulaciones, se identificó como un factor de riesgo significativo e independiente para la ruptura del aneurisma en un gran estudio de cohorte japonés del año 2012. En este estudio, los aneurismas con una lobulación tenían un riesgo 1.6 veces mayor en

comparación con los aneurismas de morfología regular (Morita et al., 2012). Hasta un 12% de los aneurismas intracraneales saculares crecen de tamaño con el tiempo en un plazo de 2,2 años y esto se asocia con un mayor riesgo de rotura, que puede incrementarse hasta 12 veces respecto a los aneurismas que se mantienen morfológicamente estables (Backes et al., 2015; Etminan et al., 2016; Malhotra et al., 2017). Otros factores de riesgo, con menor grado de asociación respecto al riesgo de rotura, son la presencia de aneurismas múltiples (Sonobe et al., 2010) y el sexo femenino (Hackenberg et al., 2018). La escala UIATS (Unruptured Intracranial Aneurysm Treatment Score) para el tratamiento del aneurisma intracraneal no roto (Etminan et al., 2015) ha sido realizada mediante un proceso de consenso entre un grupo interdisciplinario de expertos en aneurismas intracraneales no rotos (consenso de Delphi). Consiste de un sistema de puntuación que se ha desarrollado para realizar un balance objetivo entre el riesgo de rotura y el riesgo de complicaciones relacionado con el tratamiento. La escala UIATS consiste de 2 columnas que contienen diversos factores relevantes a favor o en contra de la reparación de un aneurisma no roto (Tabla 8). A cada factor se le asigna un valor numérico proporcional a la importancia que se le atribuye en la literatura científica (entre 0 y 5). La suma de estas puntuaciones individuales da como resultado una cifra numérica para cada columna: uno que favorece el tratamiento del aneurisma (quirúrgico o endovascular) y otro que favorece el manejo conservador. Si la diferencia de puntuación es ≥ 3 puntos, la columna con la puntuación más alta proporcionaría la recomendación para el manejo individual del paciente. Si la diferencia es < 3 puntos, no puede realizarse una recomendación firme respecto a la actitud a seguir. Los factores en contra de un tratamiento preventivo del aneurisma y a favor de un manejo conservador son: los riesgos relacionados con la complejidad de la intervención del aneurisma, la edad avanzada, la presencia comorbilidad médica que pueda condicionar el postoperatorio y una expectativa de vida reducida por otras enfermedades. Ante un aneurisma con bajo riesgo de rotura en un paciente de edad avanzada, con mala perspectiva de vida o con alto riesgo quirúrgico, se recomienda el manejo conservador, que consiste en realizar un seguimiento mediante control de imagen periódico y controlar los factores de riesgo modificables (Andreasen et al., 2013).

1.4 DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO RADIOLÓGICO

La arteriografía cerebral por sustracción digital (ASD) es la prueba de imagen de referencia para el diagnóstico y el seguimiento de los aneurismas cerebrales porque respecto a las otras técnicas disponibles, presenta una mayor resolución espacial, aporta información dinámica sobre el flujo cerebral y su calidad de imagen no viene limitada por posibles artefactos metálicos de los dispositivos empleados en el tratamiento (como coils, stents o clips quirúrgicos). Respecto a otras técnicas permite una correcta caracterización morfológica del saco aneurismático, indispensable para una planificación del tratamiento endovascular o quirúrgico. Además, con la ASD es posible establecer la relación anatómica con las estructuras vasculares adyacentes no visibles con otras técnicas, como en el caso de las pequeñas ramas que nacen desde el saco aneurismático. No visualizar estas pequeñas estructuras vasculares puede implicar una planificación incorrecta del tratamiento y generar complicaciones isquémicas con repercusión clínica severa. Recientemente, la angiografía rotacional 3D (AR3D) ha demostrado una mayor tasa de detección, así como una mejor visualización y caracterización de los aneurismas intracraneales (Bechan et al., 2015). Como contrapartida, la ASD es una técnica invasiva que presenta un riesgo de complicaciones tromboembólicas cerebrales de hasta el 0,3%. La Angio-TC puede ser una técnica adecuada en la detección, pero no en la caracterización de los aneurismas intracraneales. Los avances tecnológicos en la angiografía por TC multi-detector han proporcionado una mayor resolución espacial y disminución de tiempo de exploración, lo que hace que se convierta en un método de imagen útil para la evaluación urgente de pacientes con sospecha de aneurismas intracraneales. La Angio-TC tiene la ventaja de ser menos costosa, no invasiva, más rápida y accesible respecto a la ASD. Permite visualizar calcificaciones de la pared y trombos intra-saculares, que son informaciones importantes en la planificación del tratamiento. Además, ayuda a determinar la orientación del aneurisma respecto a los hematomas intraparenquimatosos, por lo que se puede obtener información indirecta sobre el posible punto de rotura del aneurisma. La sensibilidad y la especificidad de esta prueba pueden ser de hasta el 97%, especialmente en el contexto clínico

de una HSA, cuando es realizada en condiciones ideales, por radiólogos expertos y con equipos multi-detectores modernos. Aunque estas cifras puedan parecer altas, no son suficientes teniendo en cuenta de que se trata de una patología sumamente grave con un pronóstico estrechamente relacionado con la rapidez de su diagnóstico. Se ha descrito que esta técnica presenta menor sensibilidad diagnóstica en la detección de aneurismas de pequeño tamaño (4 mm o más pequeños) y cerca de la base del cráneo, debido a la cercanía de estructuras óseas (Bechan et al., 2015). Las condiciones ideales que permiten una adecuada evaluación de los Angio-TC incluyen una correcta adquisición del estudio, disponer de técnicas de sustracción ósea y la utilización sistemática de métodos de post-procesado MPR, MIP y VR. En caso de que no sea posible emplear técnicas de sustracción ósea, es importante utilizar un nivel y amplitud de ventana adecuada, que nos permita diferenciar el hueso de los vasos contrastados y realizar una evaluación detallada de los "puntos ciegos" anatómicos, localizados principalmente en la porción terminal de la arteria carótida interna. En la mayoría de los centros que cuentan con Neurorradiología Intervencionista, cuando es necesario caracterizar un aneurisma intracraneal, habitualmente se realizan ambas técnicas angiográficas, ASD y Angio-TC, dado que aportan informaciones complementarias. La Angio-TC no es una técnica adecuada para el seguimiento radiológico de los aneurismas sujetos a tratamiento con coils o clips. La principal limitación de esta técnica es debida a la formación de artefactos de imagen generados por estos dispositivos metálicos de alta densidad que se manifiestan con unas líneas hiperdensas distribuidas en forma radial y que se originan desde el objeto metálico, dando un aspecto de "rayos de sol". Esta falsa imagen causada por la interacción del material metálico con el equipo de TC dificulta la valoración del aneurisma y de la región adyacente, por lo que no permite determinar si existen residuos ni alteraciones en el vaso portador, aunque sí aporta información sobre el estado de la vascularización más distal y sobre la presencia de determinadas complicaciones. En los aneurismas clipados, la AngioTC puede detectar la presencia de restos aneurismáticos con una sensibilidad del 50% y una especificidad de hasta el 100% (Thines et al., 2010). Algunos autores han descrito que los clips de titanio podrían producir menos artefactos en las imágenes obtenidas con tomografía, por lo que la sensibilidad diagnóstica de la AngioTC podría aumentar en estos

casos (Chan et al., 2008). La angioRM 3D-TOF (Time of Flight) sin contraste, es la secuencia angiográfica por RM más utilizada para la detección y seguimiento de los aneurismas cerebrales. Respecto a la Angio-TC, presenta menor resolución espacial, pero no precisa administración de contraste y no utiliza radiación. En un estudio de metaanálisis reciente (Sailer et al., 2014), esta técnica ha demostrado una sensibilidad del 95% y una especificidad del 89% en la detección de aneurismas. La AngioRM no es una técnica adecuada para el seguimiento de los aneurismas operados quirúrgicamente mientras que se ha demostrado su utilidad para valorar la evolución de los aneurismas embolizados con coils (Lubicz et al., 2007; Thamburaj et al., 2016). Los clips quirúrgicos determinan una distorsión de la imagen por alteración local del campo magnético. Este artefacto se manifiesta con áreas de vacío de señal en la región adyacente al clip, por lo que no se puede valorar correctamente el aneurisma ni la vascularización regional. Los coils intrasaculares asocian solo una leve distorsión del campo magnético local, por lo que no dificultan la valoración de los aneurismas embolizados con esta técnica. Cuando el tratamiento del aneurisma precisa la implantación de un stent, el seguimiento de imagen mediante técnicas no invasivas resulta en muchas ocasiones complejo. Estos dispositivos metálicos intraluminales, pueden provocar artefactos de imagen, tanto en TC como en RM, en el segmento arterial recubierto, por lo que el vaso portador puede aparecer falsamente ocluido o con estenosis. La AngioRM con contraste podría ser superior respecto a las técnicas 3D-TOF (Attali et al., 2014; Boddu et al., 2014) en la valoración de los aneurismas tratados con stent, aunque existe una elevada variación en la composición y en las características técnicas de estos dispositivos. En la valoración de los aneurismas tratados exclusivamente con coils, la administración de contraste no parece aportar mayor capacidad diagnóstica respecto a las secuencias 3D-TOF sin contraste (Cottier et al., 2003). La técnica de imagen para el seguimiento de los aneurismas tratados debería individualizarse en base al tipo de dispositivo empleado (Tabla 1.3).

Tabla 1.3. Seguimiento radiológico de los aneurismas tratados.

	ASD	AngioRM-CC	AngioRM-3DTOF	AngioTC
COILS	+++	+++	+++	+
STENT	+++	++	+	++
CLIP	+++	+	+	++

Tabla en la que se exponen los niveles de recomendación para cada modalidad de imagen en base al tipo de tratamiento empleado para ocluir un aneurisma cerebral. +++: modalidad recomendada para el seguimiento de imagen; ++ modalidad que puede ser empleada en determinados casos; + modalidad de utilidad limitada en la gran mayoría de los casos. ASD: arteriografía por sustracción digital. AngioRM-CC: angiografía por RM con contraste. AngioRM-3DTOF: angiografía por RM con secuencia Time of Flight 3D. AngioTC: angiografía por TC. COILS: indica los aneurismas tratados exclusivamente con coils; STENT: indica los aneurismas en el que se han implantado stents intracraneales; CLIP: indica los aneurismas en el que se han implantado clips quirúrgicos. Adaptada de Soize et al., 2016.

Los aneurismas tratados de forma endovascular tienen una frecuencia de recanalización a largo plazo del 20% aproximadamente (variable entre el 6,1% al 33,6%) y menos de la mitad de estos casos precisan un segundo tratamiento (Soize et al., 2016). El grado inicial de oclusión de los aneurismas saculares embolizados con coils es un predictor de recrecimiento aneurismático y puede ser valorado mediante la escala de Raymond-Roy modificada (mRR) en la que una mayor clase se corresponde con un aumento en el riesgo de recidiva aneurismática. Esta clasificación emplea criterios anatómicos y morfológicos para describir el resultado angiográfico después de un tratamiento endovascular con coils (Figura 1.8 y Tabla 1.4). Fue descrita inicialmente en el año 2001 por Roy y colaboradores, y posteriormente ha sido modificada por Mascitelli en el 2015 (Mascitelli et al., 2015). La técnica de referencia para esta clasificación es la arteriografía, debido a su alta resolución espacial.

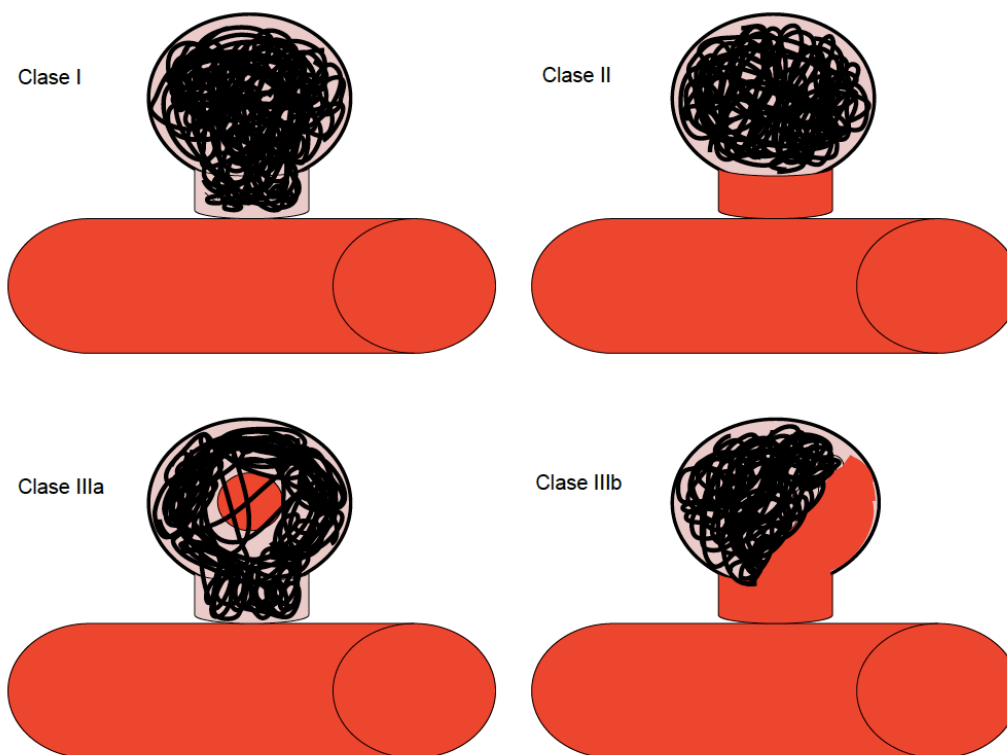


Figura 1.8. Clasificación de Raymond-Roy modificada. Adaptada de Mascitelli 2015.

Tabla 1.4. Clasificación de Raymond-Roy modificada.

GRADO DE OCLUSIÓN	DEFINICIÓN
I	Oclusión completa del aneurisma
II	Cuello residual aneurismático
IIIa	Aneurisma residual: contraste que rellena los intersticios entre los coils
IIIb	Aneurisma residual: contraste adyacente a las paredes del aneurisma

Grados de oclusión de los aneurismas saculares embolizados con coils según la clasificación de Raymond-Roy modificada y definición correspondiente.

Los grados de oclusión de un aneurisma embolizado con coils pueden ser clasificados en cuatro clases:

- mRR clase I: oclusión completa, cuando no existe relleno de contraste dentro del aneurisma.
- mRR clase II: oclusión con cuello residual (oclusión subtotal), cuando se observa una opacificación en una pequeña porción del aneurisma que conecta con el vaso portador. En este caso el eje mayor del residuo es paralelo a la arteria desde donde se origina el aneurisma.
- mRR clase IIIa: aneurisma residual (oclusión incompleta), en la que se observa un relleno de contraste entre los intersticios que forman las espiras de coils. Debe observarse una zona libre de relleno de contraste y ocupada por coils, que separa la pared del aneurisma y el residuo.
- mRR clase IIIb: aneurisma residual (oclusión incompleta), en la que se observa relleno de contraste entre las espiras y la pared del aneurisma. En este caso el eje mayor del residuo es perpendicular al vaso portador. Habitualmente asocia una zona del cuello aneurismático libre de coils en comunicación directa con el residuo en el saco. Esto permite que el chorro de sangre llegue directamente a la pared del aneurisma sin ninguna barrera interpuesta.

Otro importante factor de riesgo para el recrecimiento aneurismático es el tamaño de los aneurismas, presentando los mayores a 10 mm un aumento del riesgo de hasta 4,5 veces respecto a los más pequeños (Zhang et al., 2018). Se ha observado mayor tasa de recanalización en los aneurismas rotos y en los que presentan un cuello mayor a 4 mm (Mortimer et al., 2014; Pierot et al., 2012). El uso de técnicas asistidas por stent, se asocian con un menor riesgo de recanalización (Chalouhi et al., 2013). Algunos estudios describen un menor grado de recrecimiento para los aneurismas embolizados con un grado de empaquetamiento mayor al 20% (Leng et al., 2014). El grado de empaquetamiento representa la relación entre el volumen de los coils desplegados y el volumen total del aneurisma. El grado de oclusión aneurismática, puede modificarse con el tiempo. El crecimiento aneurismático es causado por una compactación de los coils o por un crecimiento del aneurisma. Cuando se observa una mejoría del grado de oclusión, es debido a un fenómeno

de trombosis dentro del aneurisma, facilitado por los cambios hemodinámicos y la capacidad protrombótica de las espiras de coils. Los aneurismas con grado de oclusión I y II suelen mantenerse ocluidos de forma indefinida y difícilmente empeoran su clase con el tiempo (Mascitelli et al., 2015). Los aneurismas de grado IIIa presentan una elevada tendencia a mejorar de grado, aunque suelen permanecer permeables y es frecuente observar un crecimiento del residuo aneurismático por lo que asocian un mayor riesgo de rotura (Stapleton et al., 2016). La tasa anual de resangrado para los aneurismas embolizados es menor al 0.1%, siendo mayor el riesgo durante el primer año post-tratamiento, presentando posteriormente una tendencia decreciente (Soize et al., 2016). En un estudio reciente, en el seguimiento realizado durante 6 años de una serie consecutiva de 233 pacientes con HSA tratados con coils, el 4.6% precisaron retratamiento, pero no hubo casos de resangrado (Spetzler et al., 2015). Es infrecuente la rotura después de los 10 años del tratamiento (Soize et al., 2016; Molyneux et al., 2015). Dado que la recanalización implica un mayor riesgo de resangrado, es indispensable realizar un seguimiento radiológico a largo plazo para identificar de forma precoz la recurrencia del aneurisma y tratarla en caso sea necesario. Además, un 5-10% de los pacientes que presentan un aneurisma cerebral previamente diagnosticado, desarrollan un nuevo aneurisma intracraneal. Estos aneurismas “de novo” asocian un mayor riesgo de rotura respecto a los aneurismas incidentales con características similares (Kemp et al., 2013; Soize et al., 2016), por lo que debería vigilarse su aparición en las arteriografías cerebrales de control. Cuando se realiza una arteriografía de control, es importante disponer de los estudios previos para realizar una comparación (Tabla 1.5).

Tabla 1.5. Grado de oclusión aneurismática respecto a estudios previos.

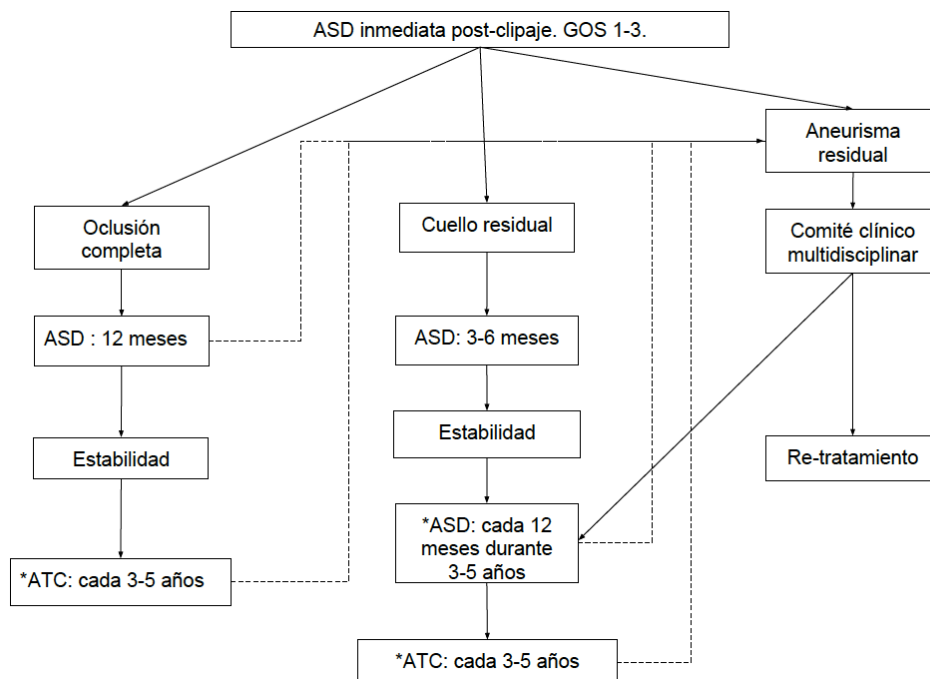
SEGUIMIENTO	DEFINICIÓN
Mejoría	Reducción del resto aneurismático
Estabilidad	No se observan cambios
Crecimiento	Aumento del resto aneurismático

Modificación en el grado de oclusión aneurismática respecto a estudios angiográficos previos.

Los pequeños incrementos de tamaño de los residuos deben valorarse con imágenes 2D obtenidas desde las mismas proyecciones de los estudios realizados previamente (estudios de referencia), por lo que puede ser interesante anotar las angulaciones cuando se realizan los informes de las arteriografías (para poder ser consultadas posteriormente con mayor facilidad). Cuando en los controles angiográficos observamos un pequeño aumento de tamaño de un resto aneurismático, que no permite un hipotético retratamiento endovascular o quirúrgico, hablamos de recanalización menor. Cuando el aumento del resto aneurismático es suficiente para permitir un retratamiento endovascular o quirúrgico, se puede hablar de recanalización mayor o recurrencia. En el caso de objetivarse una recanalización menor, es recomendable realizar un seguimiento angiográfico más frecuente, mientras que, si se observa una mejoría en el grado de oclusión, los controles pueden hacerse de forma más espaciada en el tiempo. Después de objetivarse un recrecimiento mayor, debe considerarse la relación entre riesgo y beneficio de un posible retratamiento. En caso de los tratamientos quirúrgicos de los aneurismas, es recomendable realizar un estudio angiográfico inmediatamente después de la operación, para descartar complicaciones y confirmar la correcta exclusión del aneurisma. Cuando el acceso quirúrgico es particularmente difícil o existe una relación anatómica compleja respecto a las estructuras vasculares adyacentes, puede ocurrir que el clip no esté correctamente posicionado en el cuello del aneurisma, por lo que debe considerarse, en ese caso, realizar un retratamiento precoz. De la misma forma, la arteriografía, permite confirmar que el vaso portador es permeable y no presenta alteraciones causadas por la cirugía. La manipulación de las estructuras vasculares, especialmente el clipaje temporal, pueden causar disecciones arteriales. El clipaje parcial o total del vaso portador también es una posible complicación que debe ser detectada de forma precoz. Entre un 3.8% y un 8% de los aneurismas clipados presentan residuos en las angiografías inmediatas de control. En caso de que estos restos no sean tratados, existe un riesgo de resangrado, que en una serie de 715 pacientes seguidos durante 6 años posteriormente al clipaje, resultó ser del 3.7% (Harrigan et al., 2018). En caso de objetivarse una exclusión completa del aneurisma en el estudio angiográfico post-clipaje precoz, la recurrencia es rara y se ha descrito en un 1.4% de los casos en un seguimiento de 135 casos evaluados durante una media

de 4.4 años (Weir et al., 2002). No existe un consenso común sobre cuál es el mejor régimen de control a seguir, hallándose una elevada variabilidad entre países y hospitales diferentes. El intervalo de tiempo entre cada control y el tipo de prueba diagnóstica empleada, dependen de las características del aneurisma, de la situación funcional y de las expectativas de vida del paciente, así como de la técnica utilizada para el tratamiento y de la evolución temporal del grado de oclusión, por lo que, el protocolo de seguimiento angiográfico debe ser individualizado para cada caso. El primer año post-tratamiento es el más decisivo porque la mayoría de las recurrencias aneurismáticas y de los resangrados ocurren en este plazo de tiempo. En cuanto a la duración del seguimiento, la mayoría de los centros realizan habitualmente estudios de control hasta los 5 años post-tratamiento, aunque lo ideal es individualizar cada caso. En una publicación reciente (Lecler et al., 2015), la recurrencia aneurismática tras el control a medio plazo (3-5 años post-tratamiento) y diagnosticada en un control realizado a largo plazo (tras más de 10 años post-tratamiento) fue del 12.4%, siendo más común en aneurisma grandes (> a 10 mm) y con cuello residual. Los pacientes operados con clip quirúrgico son sometidos a una arteriografía de control previa al alta hospitalaria. En caso de objetivarse una exclusión total del aneurisma, se puede planificar una arteriografía al año y posteriormente un AngioTC cada 3-5 años. Si la situación funcional al alta es mala o la edad del paciente es avanzada, no se realizan controles posteriores (Figura 1.9).

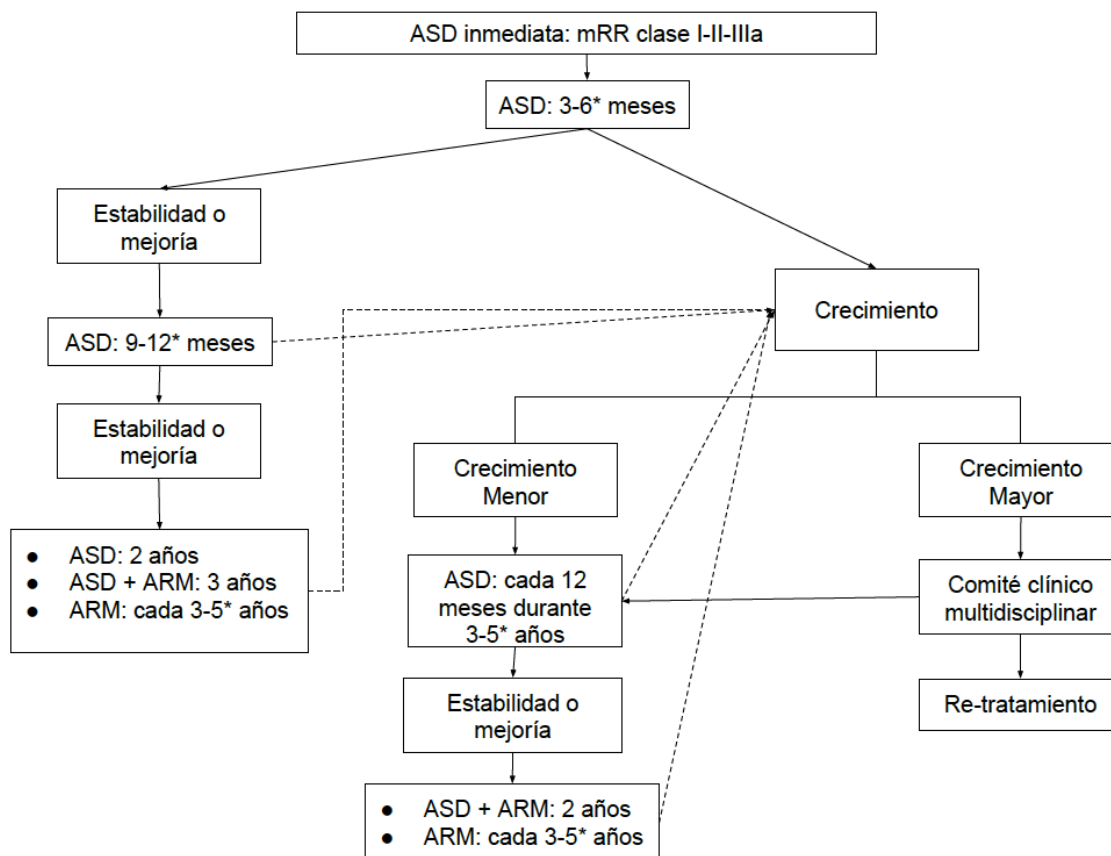
Figura 1.9. Protocolo de seguimiento para aneurismas clipados.



Possible algorithm for the radiological follow-up of clipped aneurysms. GOS 1-3: good functional status according to the Glasgow Outcome Scale. ASD: digital subtraction arteriography. ATC: angiography by TC. The tests marked with an asterisk (*), indicate that their realization depends on the clinical evolution and of the life expectancy of the patient.

Habitualmente, los aneurismas ocluidos de forma endovascular se someten a una arteriografía inmediatamente después del procedimiento y luego otra a los 3-6 meses. Cuando el tratamiento se considera satisfactorio y estable, después se continúa, por un periodo no inferior a 5 años, con arteriografías cada 1-3 años. En caso de observarse un recrecimiento mayor del aneurisma, se plantea en un comité clínico multidisciplinar la opción de un nuevo tratamiento (Figura 1.10).

Figura 1.10. Protocolo de seguimiento para aneurismas embolizados.



En este diagrama se describe un posible algoritmo para el seguimiento radiológico de los aneurismas intracraneales tratados con coils y grado de oclusión I, II o IIIa según la clasificación modificada de Raymond-Roy. ASD: arteriografía por sustracción digital. ARM: angiografía por RM. Los tiempos marcados con un asterisco (*), indican los casos que no presentan factores de riesgo para recrecimiento (tamaño del aneurisma > 10 mm, cuello > 4 mm, aneurismas rotos, clase IIIa de Raymond-Roy modificada). Adaptada de Soize et al., 2016.

Al retratar un aneurisma, se reinicia el ciclo de controles angiográficos. Los pacientes tratados mediante stent derivador de flujo, habitualmente después del tratamiento se someten a un control angiográfico a los 6 meses, otro al año y un último a los dos años, si no se presentan nuevos eventos clínicos y se constata la exclusión completa del aneurisma. La repermeabilización tardía es excepcional en estos casos, debido a que la superficie metálica del stent favorece la formación de una nueva capa intimal que recubre el cuello del aneurisma (Chiu et al., 2015).

2. ROTURA ANEURISMÁTICA Y HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

2.1 CONCEPTO Y FISIOPATOLOGÍA

La hemorragia subaracnoidea (HSA) se caracteriza por un sangrado dentro del espacio subaracnoideo, una región anatómica comprendido entre la capa más interna (piamadre) y la capa media (aracnoides) de las membranas que recubren el encéfalo y la medula espinal (las meninges). Este espacio contiene los vasos sanguíneos y en él circula el líquido cefalorraquídeo. En la HSA primaria, la sangre se derrama directamente en el espacio subaracnoideo. Este tipo de hemorragia presenta una etiología diferente respecto a la HSA secundaria, en la cual el sangrado se origina desde otra localización, como el parénquima cerebral o los ventrículos, y por proximidad se extiende al espacio subaracnoideo. La causa más frecuente de HSA primaria es la rotura de un aneurisma (85%), seguida de la HSA perimesencefálica no aneurismática (el 10% de los casos). Esta última se caracteriza por un sangrado leve y normalmente limitado a las cisternas perimesencefálicas y prepontinas en neuroimagen, con estudio angiográfico cerebral negativo para aneurismas y un curso clínico benigno en la gran mayoría de los casos. Existen otras causas de HSA primaria, pero son particularmente infrecuentes (vasculopatías, tumores, etc) (Van Gijn et al., 2001). Las causas que precipitan la ruptura de un aneurisma no están claramente definidas, aunque el aumento brusco de la presión transmural podría ser un factor importante. La hemorragia subaracnoidea se considera un accidente cerebrovascular únicamente cuando se produce espontáneamente, es decir, cuando la hemorragia no es el resultado de fuerzas externas, como un accidente o una caída. La fuga de sangre desde una aneurisma ocurre con elevada presión y puede dañar localmente el tejido cerebral, aunque generalmente se distribuye alrededor del cerebro y en el sistema ventricular. La sangre extravasada, genera un aumento brusco de la presión intracraneal e irritación meníngea. La gravedad

de los síntomas y el pronóstico clínico, dependen de la cantidad de sangre extravasada.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA HSA

El accidente cerebrovascular o ictus, se caracteriza por un déficit neurológico agudo causado por una alteración vascular cerebral. Puede ser secundario a una oclusión vascular (ictus isquémico) o una ruptura (ictus hemorrágico). El ictus hemorrágico representa aproximadamente el 20% de todos los accidentes cerebrovasculares (entre el 10% y el 27%) y es más frecuentes en los pacientes jóvenes, donde puede representar hasta la mitad de los casos de accidentes cerebrovasculares en los menores de 45 años (Tatlisumak et al., 2018). Puede ser clasificado, principalmente en hematoma intraparenquimatoso y hemorragia subaracnoidea espontánea (no traumática). La HSA espontánea se presenta clínicamente como ictus hemorrágico y corresponde aproximadamente al 5% sobre el total de los accidentes cerebrovasculares (Feigin et al., 2014). Afecta principalmente a los menores de 60 años y conlleva tasas elevadas de mortalidad y discapacidad, por lo que el impacto social y la pérdida de años de vida productiva son comparables a los resultantes del accidente cerebrovascular isquémico. El 80-85% de los casos de HSA espontánea se debe a la rotura de un aneurisma intracraneal; un 10% se trata de HSA perimesencefálica y el resto son de causas infrecuentes (MAV, FAV, etc). La incidencia de la HSA no traumática presenta una elevada variabilidad geográfica, observándose más frecuentemente en países escandinavos junto a Japón, siendo más baja en América Central y del Sur. En España la incidencia es de aproximadamente 5-6 casos por 100.000 habitantes/año (Mackey et al., 2016). En las últimas décadas se ha observado una reducción del 0,6% en la incidencia de la HSA espontánea, inferior respecto a la observada para el accidente cerebrovascular en general (de Rooij et al., 2007). La mayoría de los casos se presentan entre los 40 y 60 años, siendo la edad media de aparición los 55 años (Mayberg et al., 1994). Las mujeres presentan una incidencia levemente mayor respecto a los varones (de Rooij et al., 2007) y esta diferencia es más evidente después de los 55 años.

Entre los factores de riesgo modificables para la rotura de los aneurismas intracraneales, se han descrito los antecedentes de hipertensión arterial, el alcoholismo, el tabaquismo y el abuso de sustancias estimulantes, como la cocaína.

2.3 PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA HSA

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una catástrofe neurológica con una historia natural asociada a altas tasas de morbilidad y mortalidad. Los pacientes que presentan una HSA secundaria a una rotura de un aneurisma, tienen elevada probabilidad de presentar complicaciones severas y un manejo terapéutico extremadamente complejo. El síntoma de inicio más característico es la cefalea intensa y de inicio brusco. La rigidez de nuca también es un síntoma frecuente, aunque no siempre presente y normalmente se desarrolla de forma progresiva pasadas unas dos horas desde el inicio del cuadro clínico. Puede asociarse deterioro del nivel de conciencia de grado variable y más de la mitad de los casos pierden completamente la conciencia de forma momentánea en el momento inicial (Hop et al., 1999). Los vómitos son presentes en dos de cada tres casos. Hasta un tercio de los pacientes presentan focalidad neurológica que normalmente es transitoria (Linn et al., 1998). Aproximadamente el 10% de los pacientes con un aneurisma roto, mueren antes de recibir atención médica, con incidencia variable entre el 0% y el 15% según las series. La mortalidad total está disminuyendo en las últimas décadas, siendo del 28% actualmente y de hasta el 50% en los años ochenta (Nieuwkamp et al., 2009; Schievink et al., 1995). Hasta el 60% de los pacientes que no reciben tratamiento fallecen en los 6 meses posteriores a una HSA. Solo un tercio de los pacientes con HSA tendrá una buena situación funcional a largo plazo (Keedy et al., 2006).

2.4 DIAGNÓSTICO DE LA HSA

Para el diagnóstico de una HSA es necesaria una alta sospecha clínica junto a la detección de sangre cisternal en las pruebas de neuroimagen o de xantocromía en el líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar. La TC craneal simple es el estudio de referencia para el diagnóstico de la HSA aguda. Utilizando una ventana convencional para el parénquima cerebral (WW 80 y WL 40), el espacio subaracnoideo normal de las cisternas y de los surcos aparece de color negro en la TC simple, debido a que el líquido cefalorraquídeo que contiene es de baja densidad (entre +10 y +15 UH). La HSA se manifiesta radiológicamente con una hiperdensidad del espacio subaracnoideo (entre +40 y +80 UH) (Sato 2011). La capacidad de la TC simple para detectar la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo está fuertemente influenciada por la cantidad de sangre extravasada y por el tiempo transcurrido desde la rotura del aneurisma. Cuando la TC simple se realiza en un contexto clínico adecuado y dentro de las primeras 6 horas después del inicio de los síntomas, la sensibilidad es del 99% y disminuye a medida que transcurre el tiempo porque la sangre se diluye progresivamente por la circulación de líquido cefalorraquídeo (Dubosh et al., 2016). La densidad de la sangre en el espacio subaracnoideo se reduce de forma progresiva con el tiempo, por lo que después de 4-5 días desde el sangrado inicial, es difícilmente apreciable en las imágenes de TC (Figura 1.11).

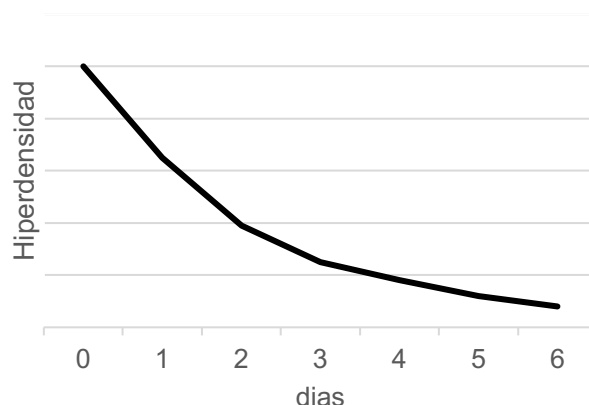


Figura 1.11. Evolución de la hiperdensidad en el espacio subaracnoideo. El incremento de densidad respecto a la normalidad se representa en el eje de ordenadas.

Con el paso del tiempo, la HSA se vuelve menos visible en la TC debido a dos procesos. En primer lugar, la circulación del LCR redistribuye la sangre en otras partes del espacio subaracnoidea y del sistema ventricular. La dilución resultante reduce la visibilidad en la TC. En segundo lugar, la reabsorción del suero es seguida por la reabsorción del componente proteico, lo que también conduce a una disminución de la visibilidad (Vamn Gijn et al., 1982; Mitchell et al., 2001). Por este motivo, la mayoría de las escalas radiológicas para la predicción de la ICT se han desarrollado para valorar sangrados subaracnoideos recientes, por lo que no deberían ser empleadas para estimar el riesgo de ICT en TC realizados después de 4-5 días desde el sangrado inicial. Cuanto más precozmente se realice el TC inicial, más precisa será la estimación respecto a la cantidad inicial de sangrado. Después de confirmarse el diagnóstico de HSA, deben realizarse ulteriores pruebas de imagen para determinar la causa de la hemorragia.

2.5 COMPLICACIONES DE LA HSA

El pronóstico de los pacientes que sobreviven al daño neurológico inicial de la HSA se ve significativamente afectado por las complicaciones neurológicas secundarias. Las más frecuentes y severas son el resangrado, la hidrocefalia aguda y la isquemia cerebral tardía, esta última descrita en el apartado 2.6.

a. RESANGRADO

El paciente con HSA puede sufrir una nueva hemorragia a nivel del aneurisma roto, lo cual empeorará el cuadro clínico y el pronóstico final. Su mecanismo fisiopatológico, parece principalmente relacionado con la fibrinólisis del coágulo en el sitio de la rotura del aneurisma y en menor medida con los cambios en el gradiente de presión transmural (Larsen et al., 2013). Los pacientes que sufren un resangrado, presentan un pronóstico funcional significativamente peor (McNeil et al., 2013). Entre los pacientes con aneurisma roto no tratado, aproximadamente un tercio de los que se recuperan de la hemorragia inicial, fallecen por un resangrado en los 6 meses posteriores. El riesgo de presentar una nueva hemorragia es mayor en los primeros días, observándose una

incidencia del 23% en las primeras 72 horas y de hasta el 17% en las primeras 24 horas desde el inicio de la sintomatología. Entre el 40% y el 87% de los episodios de resangrado ocurren en las primeras 6-8 horas (Brilstra et al., 2000; Danière et al., 2015; Cho et al., 2018). Después de cuatro semanas, la incidencia de resangrado se reduce significativamente y se estabiliza a los 6 meses desde la HSA inicial. El riesgo acumulado de resangrado en los 6 primeros meses es del 50% y posteriormente, la tasa es del 3% al año en los 10 años siguientes. Dos tercios de estos resangrados tardíos causan la muerte (Steiner 2013). Los factores de riesgo para el resangrado son una mala situación clínica al ingreso (WFNS o HH de 3 o mayor), un alto grado radiológico (Fisher Modificado 3 - 4), los aneurismas de gran tamaño, las cifras de TA elevada (> 160 mmHg), y realizar un estudio angiográfico de forma muy precoz (Starke et al., 2011; Donkelaar et al., 2015; Danière et al., 2015). La angiografía cerebral que se realiza en las primeras 6 horas después de la HSA puede conllevar un mayor riesgo de resangrado. En caso de ser realizada en las primeras 6 horas, se recomienda mantener un control estricto de la tensión arterial y evitar altos flujos en la inyección de contraste (Park et al., 2014; Tang et al., 2014). La administración sistémica de fármacos antifibrinolíticos (el ácido tranexámico y el ácido épsilon amino-caproico) ha demostrado reducir significativamente el riesgo de resangrado, pero sin reducir la mortalidad ni mejorar el pronóstico funcional. Este resultado puede deberse al aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico. Se ha descrito una mayor incidencia de isquemia cerebral tardía, especialmente en los ensayos para la HSA con ácido tranexámico a dosis altas (6 gramos/24 horas) y prolongadas (entre 3 y 6 semanas). Estudios recientes que utilizan medicación antifibrinolítica a bajas dosis y a corto plazo, han demostrado una reducción en la incidencia del resangrado, pero sin un aumento de fenómenos isquémicos. Basándose en estos hallazgos, un ensayo clínico prospectivo y randomizado, está valorando la eficacia del tratamiento ultra-precoz con ácido tranexámico a bajas dosis (estudio ULTRA). Las pautas que se están utilizando son, 1 gramo administrado intravenoso en bolo en el momento del diagnóstico y posteriormente 1 gramo en perfusión continua cada 8 horas durante un máximo de 24 h (Germans et al., 2013). El tratamiento más eficaz para reducir la incidencia del resangrado es la exclusión del aneurisma. Las técnicas endovasculares permiten un diagnóstico

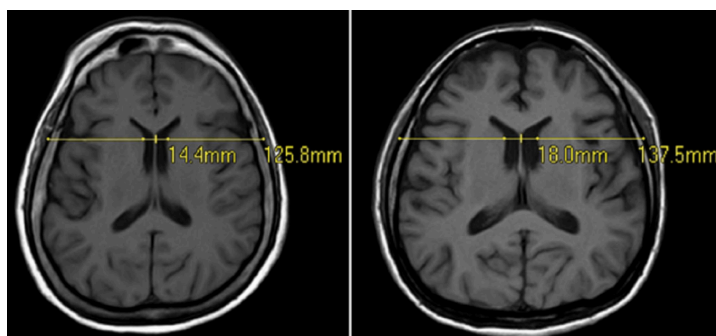
y tratamiento precoz del aneurisma, que en muchos centros se está intentando realizar en las primeras 24 horas para reducir al máximo la incidencia del resangrado (Park et al., 2014; Wong et al., 2012). La Organización Europea del Ictus (European Stroke Organization) recomienda, en los protocolos de manejo de la HSA, la exclusión del aneurisma lo antes posible y dentro de las primeras 72 horas posteriores a la rotura inicial (Steiner et al., 2013). Algunos autores desaconsejan el tratamiento en las primeras 6 horas desde la HSA, debido a que se ha asociado con un mayor riesgo de resangrado (Park et al., 2014; Tang et al., 2014). También es infrecuente que el tratamiento se realice durante la noche, para evitar las mayores tasas de complicaciones de los procedimientos que se producen en situaciones difíciles. Diferentes estudios revelan que las incidencias de complicaciones en los actos médicos son mayores en horario nocturno (Janssen et al., 2017). La embolización con coils se asocia con un riesgo de resangrado levemente mayor respecto al tratamiento con clip quirúrgico. Sin embargo, la posibilidad de mantener una buena situación funcional (escala modificada de Rankin entre 0 y 2) sigue siendo significativamente mayor para el grupo de pacientes tratados de forma endovascular (Molyneux et al., 2015). El drenaje externo del líquido cefalorraquídeo genera una disminución de la presión intracraneal asociada a un aumento en el gradiente la presión transmural que podría desencadenar una nueva rotura del aneurisma. En la literatura existen datos contradictorios en cuanto a la relación entre la incidencia del resangrado y a la colocación de un catéter drenaje ventricular previo al tratamiento del aneurisma (Larsen et al., 2013).

b. HIDROCEFALIA AGUDA

La hidrocefalia se define como una dilatación del sistema ventricular debido a la obstrucción del flujo del líquido cefalorraquídeo. Cronológicamente, la hidrocefalia puede ser clasificada en base a la aparición respecto al inicio de la HSA en: aguda cuando se desarrolla en los primeros 3 días, subaguda entre el 4º y el 7º-14º día, y crónica posteriormente. En la HSA, la hidrocefalia aguda se observa en el 20-30% de los pacientes, la subaguda en el 2-3%, y la crónica en el 10-20%. En la HSA, la hidrocefalia es causada por los productos de degradación de la sangre que dificultan la correcta absorción y la circulación del LCR. Su detección se basa principalmente en técnicas de neuroimagen y el

índice bicaudado en la TC craneal simple (Van Gijn et al., 1985), es una medición que puede ser empleada para un diagnóstico objetivo (Figura 1.12).

Figura 1.12. Índice bicaudado. RM con grados diferentes de dilatación del sistema ventricular.



El índice bicaudado representa la relación entre la anchura mínima de los ventrículos laterales a nivel de la cabeza del núcleo caudado y el diámetro del cerebro medido en el mismo nivel. Se define hidrocefalia cuando existe un aumento del sistema ventricular con un IBC por encima del percentil 95 para la edad (0,16 para los menores de 30 años). La hidrocefalia determina un aumento de la presión intracraneal y puede generar secuelas importantes si no viene detectada de forma precoz. En hasta un tercio de los pacientes, la hidrocefalia aguda se presenta de forma asintomática. En estos casos, se recomienda un control clínico estricto durante 24 horas. Cuando la hidrocefalia aguda se presenta con deterioro del nivel de conciencia no atribuible a otras causas, se recomienda realizar una derivación externa del LCR, pese a que en hasta la mitad de los casos se puede observar una resolución espontánea de la sintomatología en las primeras 24 horas (Suarez-Rivera et al., 1998; Hughes et al., 2015). Cuando el drenaje externo del LCR es realizado de forma precoz, se produce habitualmente una mejoría clínica inmediata. A pesar de un correcto manejo diagnóstico y terapéutico, la hidrocefalia es un factor de riesgo independiente para un peor pronóstico funcional (Shah et al., 2013) pero no parece asociarse con un mayor riesgo de ICT (Bakker et al., 2007). Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a la hidrocefalia aguda en los

pacientes con HSA (Germanwala et al., 2010; Demirgil et al., 2003). El más importante es la situación clínica al ingreso, presentando los pacientes con bajo grado en la escala de Glasgow, mayor riesgo respecto a los con nivel de conciencia normal. Otro factor de riesgo importante es la cantidad de sangre extravasada visualizada en las cisternas y en los ventrículos (Hasan et al., 1992). Los pacientes con HSA grados 3 y 4 en la escala de Fisher se asocian con mayor riesgo de hidrocefalia aguda por lo que en algunos centros se realiza una derivación ventricular preventiva en estos pacientes (Hasan et al., 1992; Danière et al., 2015). La hemorragia intraventricular (HIV) extensa, también se asocia con mayor riesgo de hidrocefalia aguda (Jartti et al., 2004). Aproximadamente el 50% de las HSA aneurismáticas se extienden al sistema ventricular de una forma variable (Mayfrank et al., 2001). Las escalas específicas que permiten valorar el grado de HIV son la escala de Hijdra, la de Graeb y la de LaRoux. La edad avanzada, el sexo femenino, la presencia de hemorragia intraparenquimatosa y los antecedentes personales de hipertensión arterial son otros factores de riesgo para la hidrocefalia, con menor grado de asociación (Demirgil et al., 2003; Jartti et al., 2004).

3. ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

3.1 CONCEPTO Y RECUERDO HISTÓRICO

La isquemia cerebral tardía (ICT) es una complicación de la HSA y es causada por un déficit del flujo sanguíneo en el tejido cerebral. Su fisiopatología no está del todo definida y es posiblemente secundaria a múltiples factores, siendo el vasoespasmo de las arterias cerebrales el más estudiado hasta ahora. Clínicamente puede manifestarse de forma similar a otras causas de isquemia cerebral: como ictus isquémico o infarto silente. Cuando se presenta de forma sintomática, se caracteriza por un empeoramiento en el estado neurológico que se produce de forma difícilmente predecible entre 3 y hasta 21 días después de la hemorragia inicial. Actualmente es una de las causas más importantes de mortalidad y morbilidad entre los pacientes que sobreviven a la rotura de un aneurisma cerebral y se han utilizado numerosos términos para describirla, incluyendo déficit neurológico isquémico retardado, isquemia cerebral secundaria, y vasoespasmo sintomático (Dorsh et al., 2011). Han pasado más de 150 años desde que se documentó el primer caso de ICT (Gull, 1859), describiéndose en aquel momento como un empeoramiento neurológico en los días posteriores a una hemorragia subaracnoidea. Posteriormente, las observaciones sobre los estudios anatomopatológicos (Robertson, 1949) sugirieron que el infarto cerebral isquémico, se desarrolla entre pocos días y algunas semanas después de la HSA. La relación entre el vasoespasmo cerebral y la ruptura de un aneurisma intracraneal no se estableció hasta después de la introducción de la angiografía cerebral (Ecker y Riemenschneider, 1951). En 1964, Crompton asoció la presencia del vasoespasmo angiográfico con la presencia de infartos cerebrales y de sangre subaracnoidea en las autopsias. En la década del 1970, se definieron el curso temporal de la ICT (Fisher, 1977) y del vasoespasmo cerebral (Weir, 1978), con una incidencia máxima para ambos, entre aproximadamente 3 y 12 días después de la HSA. Al mismo tiempo, Fisher, asoció la presentación clínica de la ICT con la presencia del vasoespasmo

angiográfico y fue uno de los primeros autores en utilizar el término de déficit isquémico tardío (en inglés, Delayed Ischemic Déficit). En los años 80, Aslid introdujo el Doppler transcraneal, viniendo a ser la primera técnica no invasiva utilizada para detectar el vasoespasmo cerebral (MacDonald et al., 2013, 2016; Foreman et al., 2016). Estos últimos hallazgos unidos con los avances tecnológicos en la neuroimagen abrieron una nueva época en el diagnóstico de esta complicación, siendo una entidad investigada desde hace pocos años y aún no del todo comprendida. En cuanto al manejo terapéutico, en el año 1976, Kosnick y Hunt fueron los primeros en describir la mejoría clínica en algunos pacientes con ICT tratados con fluidos intravenosos e hipertensión inducida con norepinefrina. Al mismo tiempo se describieron los efectos negativos de la hipotensión sobre las complicaciones cerebrovasculares en los pacientes con HSA. Estas observaciones sentaron la base para el tratamiento de triple terapia H que se utiliza actualmente como unas de las pocas herramientas disponibles para hacer frente a esta complicación. Las investigaciones que Fleckenstein realizó en el decenio de 1960 llevaron al descubrimiento del efecto vasodilatador de los calcioantagonistas. En el 1969, la empresa farmacéutica Bayer, descubrió el nifedipino, la primera dihidropiridina. Esta nueva categoría de calcioantagonistas demostró una marcada selectividad sobre los vasos y una menor depresión cardíaca. Otra dihidropiridina, el nimodipino, se desarrolló específicamente para ser un vasodilatador con acción predominante sobre de los vasos cerebrales y con menos efecto sobre la presión sanguínea sistémica. Su uso en el vasoespasmo cerebral se aprobó en Europa en el 1985, después de varios estudios de laboratorio y ensayos clínicos. Respecto a la terapia endovascular, la angioplastia con balón se utilizó por primera vez para tratar el vasoespasmo angiográfico por Zubkov en el 1983. En el 1992 se utilizó por primera vez la infusión intra-arterial supraselectiva de un medicamento, la papaverina, para el tratamiento del vasoespasmo (MacDonald et al., 2013, 2016; Foreman et al., 2016). La utilidad del nimodipino intra-arterial se demostró 12 años después en una serie retrospectiva de 25 pacientes con ICT (Biondi et al., 2004).

3.2 FISIOPATOLOGÍA

Hasta hace pocos años, las investigaciones realizadas sobre las causas de la ICT se han enfocado casi exclusivamente sobre el vasoespasma cerebral detectable mediante técnicas angiográficas o ecografía Doppler. Durante décadas se pensó que la ICT no podía presentarse en ausencia de una disminución visible en el calibre de los principales vasos intracraneales. Recientemente se ha cuestionado esta consideración, principalmente después de publicarse el estudio CONSCIOUS-1, donde se demostró que un fármaco antagonista de la endotelina (clazosentan), utilizado en una población de estudio caucásica, reducía notablemente la incidencia de vasoespasma radiológico, sin obtener diferencias significativas en la incidencia de la ICT respecto al grupo de pacientes tratados con placebo (Macdonald et al., 2008; Shen et al., 2013; Geraghty et al., 2017). Actualmente se cree que el vasoespasma arterial es un factor etiológico esencial, pero no exclusivo, siendo la ICT el resultado de la interacción de múltiples procesos, que incluyen la lesión cerebral inicial, la disautorregulación y la vasoconstricción arteriolar, la isquemia por depresión cortical propagada, fenómenos de microtrombosis, la rotura de la barrera hematoencefálica, la inflamación y el edema cerebral. Se ha descrito que hasta el 5-10% de los pacientes con HSA pueden desarrollar ICT sin espasmo vascular angiográfico visible en las pruebas de imagen (Crowley et al., 2011) y en una serie retrospectiva de 309 pacientes con HSA aneurismática, se observó que un 17% de los pacientes presentaba infartos isquémicos cerebrales en el seguimiento radiológico con TC, sin haberse visualizado vasoespasma en las técnicas angiográficas (Wagner et al., 2012). Desde el punto de vista cronológico, podemos diferenciar 3 etapas en el daño cerebral que se presenta posteriormente a la rotura de un aneurisma cerebral (Figura 1.13) (Budohoski et al., 2013; Foreman et al., 2016; Macdonald et al., 2016; Geraghty et al., 2017):

- Lesión cerebral inicial: fase ictal, primeros minutos desde la HSA.
- Lesión cerebral precoz: hasta el 3º día desde la HSA.
- Lesión cerebral tardía: entre el 3º y 14º día desde la HSA.

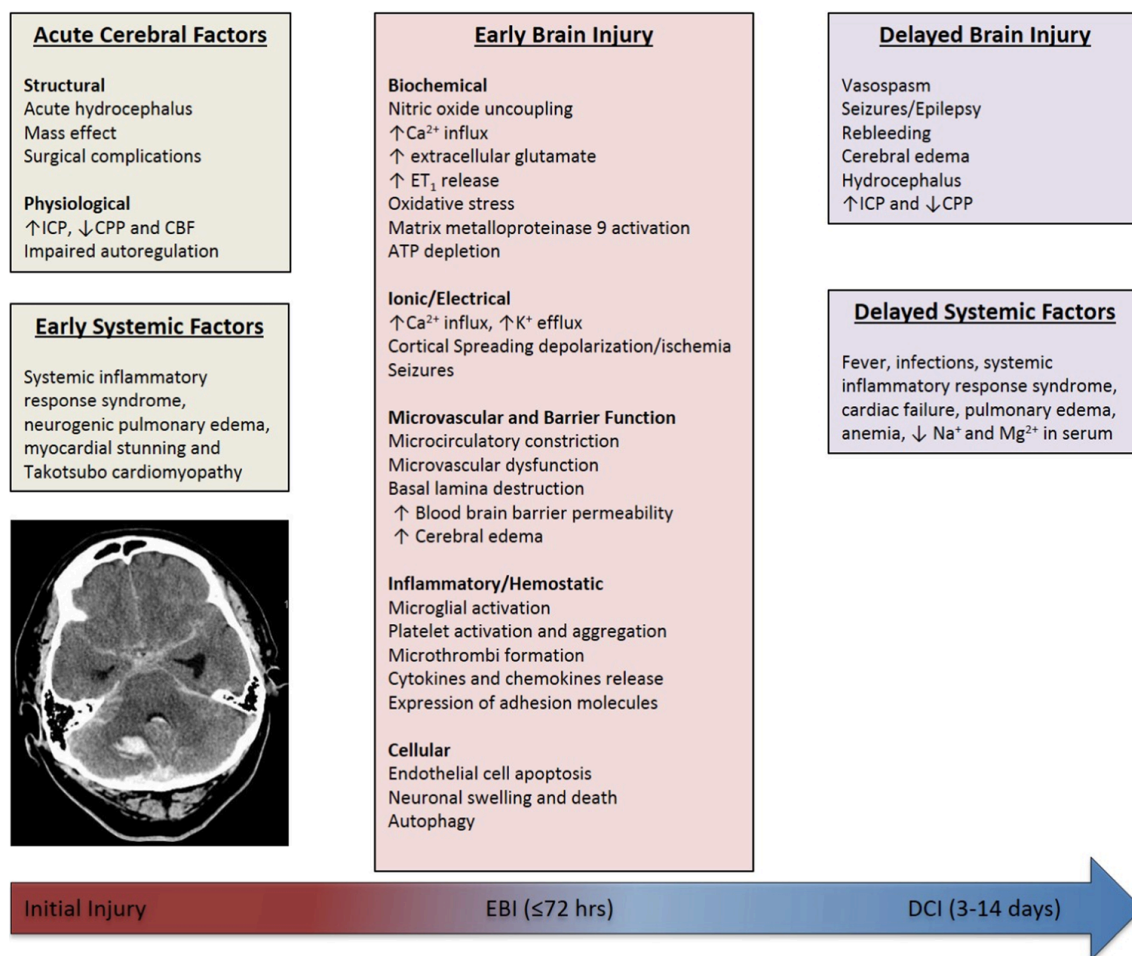


Figura 1.13. Línea temporal de la ICT. Después de la ruptura del aneurisma, la lesión cerebral se puede dividir en tres fases: inicial (Initial), precoz (EBI: Early Brain Injury) y tardía (DCI: Delayed cerebral Ischemia). Tomada de Geraghty et al., 2017.

a. LESIÓN CEREBRAL INICIAL

En el momento inmediatamente después de la rotura del aneurisma, la presión intracraneal aumenta bruscamente de forma proporcional con el volumen de la sangre extravasada. Existe también un aumento del volumen sanguíneo cerebral intravascular debido a un fenómeno de vasoparálisis (Sehba et al., 2012). La sangre también puede contribuir a este aumento de la PIC debido a la obstrucción en el flujo del líquido cefalorraquídeo que puede llegar a desencadenar una hidrocefalia aguda en algunos casos. Este fuerte aumento de la presión intracraneal genera una reducción del flujo sanguíneo cerebral definido como isquemia global transitoria, que generalmente se manifiesta con

una pérdida de conciencia de corta duración que se resuelve de forma natural. En los casos más severos, los mecanismos de compensación fisiológica son insuficientes, por lo que este aumento de presión, si no viene resuelto rápidamente mediante una intervención terapéutica adecuada, puede desencadenar en un daño cerebral severo y en la muerte. El incremento de la presión intracraneal es un mecanismo llamado "taponamiento cerebral" y podría ser útil para detener el sangrado aneurismático inicial. Además, como respuesta a estos cambios en la presión de la perfusión cerebral, se produce un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático que en algunos pacientes puede implicar una respuesta inflamatoria generalizada con alteraciones sistémicas.

b. LESIÓN CEREBRAL PRECOZ

En base a la gravedad de la hemorragia y de la isquemia global inicial, se activarán diferentes vías de daño neuronal en grado variable. A continuación, se detallan las más estudiadas:

- Vasoconstricción arteriolar y microtrombosis: en los pacientes que sobreviven al evento inicial, el flujo sanguíneo cerebral se restablece posteriormente a la hemostasia del aneurisma roto. Si no se desarrollan complicaciones precoces, en las siguientes horas y días, la presión intracraneal se reduce progresivamente y la presión de perfusión cerebral mejora. Sin embargo, la perfusión cerebral puede permanecer disminuida debido a un fenómeno fisiológico de disfunción microcirculatoria arterial cerebral. La autorregulación cerebral describe la capacidad intrínseca de la vascularización cerebral para mantener un flujo sanguíneo estable a pesar de los cambios sutiles en la presión de perfusión cerebral. La presión de perfusión cerebral (PPC) es el gradiente de presión sanguínea cerebral, y se calcula mediante la diferencia entre la presión arterial media de entrada y la presión intracraneal. El perfil temporal exacto de este fallo compensatorio arteriolar y capilar no está bien delimitado, aunque se piensa que está presente en grado variable desde la fase inicial hasta la fase tardía. Los pacientes que asocian esta disautorregulación vascular cerebral, presentan un riesgo elevado de desarrollar isquemia cerebral tardía, particularmente cuando hay vasoespasmo cerebral concomitante. Además, a los pocos minutos de la

HSA, se produce una activación plaquetaria que promueve la formación de microtrombos en los vasos de pequeño calibre, capaz de agravar la lesión cerebral isquémica.

- Depresión cortical propagada (DCP): se ha demostrado que este fenómeno se presenta en los pacientes con HSA. Se caracteriza por ondas de despolarización cortical asociada con la afluencia intracelular de cationes y agua. Al no restablecerse el equilibrio iónico, se genera edema citotóxico. En condiciones normales, se ha observado que la DCP determina una respuesta neurovascular que genera vasodilatación e hiperperfusión transitoria. En condiciones patológicas, como después de una HSA, la DCP puede producir un efecto paradójico, caracterizado por espasmos microvasculares definidos como isquemia propagada (cortical spreading ischemia) y ocasionar una micronecrosis cortical.
- Alteración de la barrera hemato-encefálica e inflamación: la oxidación de la hemoglobina genera radicales libres y estrés oxidativo con capacidad de producir la apoptosis de los astrocitos y la degradación de la membrana basal de las células endoteliales. Esto permite que la barrera hematoencefálica se vuelva permeable y las células inflamatorias lleguen más fácilmente al cerebro, con un pico máximo de aproximadamente 48 horas después de la HSA. Esta inflamación podría ser un factor predisponente para la ICT.
- Edema cerebral global: puede aparecer con grado variable después de una HSA y en su presentación se ha implicado la existencia de un daño de la barrera hemato-encefálica. Es posible detectarlo en las TC de ingreso en hasta un 67% de los pacientes como resultado de la lesión cerebral precoz, y se asocia con un mal resultado funcional y cognitivo (Claassen et al., 2002; Hayman et al., 2016). Esta complicación puede desarrollarse también de forma más tardía, habiéndose descrito en hasta un 12% adicional en los 14 días posteriores a la HSA (Ahn et al., 2017). En los últimos años se está intentando utilizar el grado de edema cerebral como marcador de la lesión cerebral precoz. Desde el punto de vista radiológico, este marcador se define por el borramiento generalizado de los surcos hemisféricos. Para diferenciar el grado de edema cerebral de forma más precisa, algunos autores han utilizado escalas específicas, como la SEBES (Subarachnoid hemorrhage

Early Brain Edema Score), descrita recientemente por Savarraj y colegas (Savarraj et al., 2017).

c. LESIÓN CEREBRAL TARDÍA

A parte de los cambios fisiológicos descritos en las fases de lesión inicial y precoz, que ocurren en las primeras 72 horas y pueden mantenerse de forma más prolongada, existen otros factores que influyen directamente en la probabilidad de desarrollar una ICT.

- Circulación cerebral colateral: se especula que los pacientes con peor grado de colateralidad podrían desarrollar daño isquémico con mayor facilidad.
- Vasoespasmo angiográfico: el vasoespasmo angiográficamente visible está fuertemente relacionado con el desarrollo de la ICT, aunque no siempre está presente en esta entidad. Actualmente los criterios diagnósticos de la ICT son principalmente clínicos, pero en el pasado era necesario confirmar la coexistencia de vasoespasmo cerebral. El vasoespasmo angiográfico o radiológico, se define como un estrechamiento medible de las principales arterias intracraneales por diversas causas. Se cree que el vasoespasmo cerebral posterior a la HSA está relacionado con productos de degradación de los glóbulos rojos que al salir hacia el espacio subaracnoideo entran en contacto con la pared arterial. El vasoespasmo causaría una disminución del flujo sanguíneo en las regiones dependientes del cerebro. Los síntomas de ICT se producirían cuando el flujo sanguíneo no satisface la demanda del tejido cerebral, y si esta condición no se resuelve, la isquemia progresaría finalmente a infarto cerebral. Se cree que la reducción del calibre vascular no se debe solo a un espasmo muscular transitorio. Los estudios anatomopatológicos han revelado cambios estructurales permanentes de la pared arterial. Se trata de una arteriopatía progresiva que se correlaciona con la distribución del vasoespasmo objetivado en las angiografías. En los primeros días posteriores a la HSA, se presenta un edema de la pared con engrosamiento de la íntima y de la media. Entre los días 4 y 14 aparece mionecrosis y proliferación intimal con estrechamiento de la luz arterial. Posteriormente aparece fibrosis de la media y recuperación progresiva del calibre vascular (Figura 1.14) (Mayberg et al., 1990; Weir et al., 1999;).

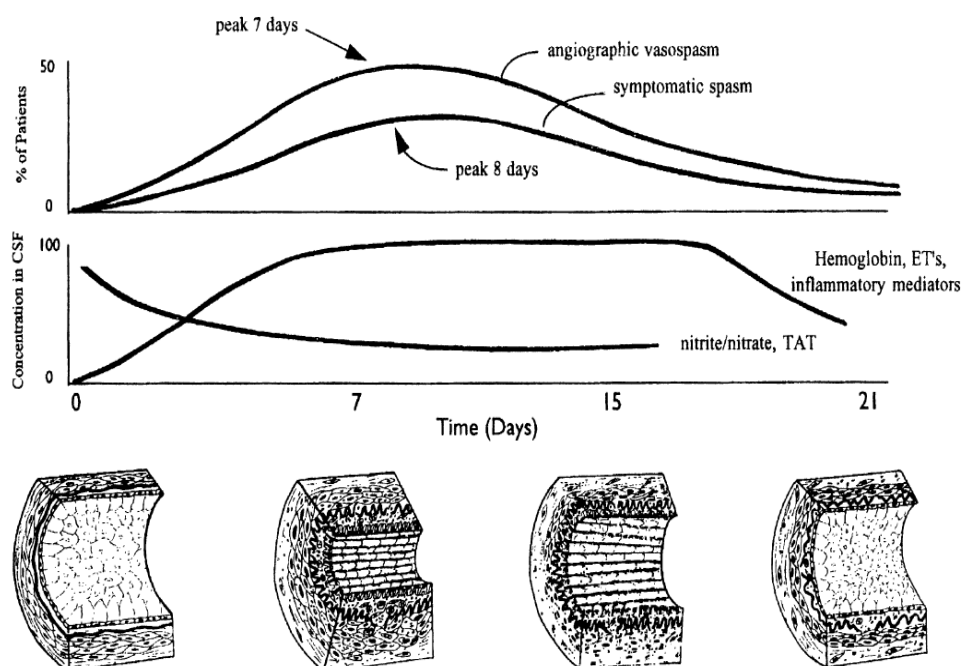


Figura 1.14. Cambios histológicos en las arterias cerebrales. Tomada de Weir 1999.

3.3 EPIDEMIOLOGÍA

a. VASOESPASMO ANGIOGRÁFICO

El vasoespasmio angiográfico puede presentarse 3-5 días después de la HSA inicial, con un pico máximo entre 6º y 8º día, reduciéndose gradualmente el riesgo después de 12-14 días (Weir et al., 1978). En cuanto a la incidencia, resultó ser del 67% en 38 estudios publicados hasta el año 1993, y del 49% revisando 31 publicaciones desde el 1993 hasta el 2009 (Dorsch et al., 1994, 2011). No se sabe si la incidencia ha disminuido con la mejoría progresiva del manejo clínico o si la detección ahora es más baja dado que se realizan menos arteriografías cerebrales de control. En caso de ser objetivado en las primeras 48 horas después de la rotura de un aneurisma, se habla de vasoespasmio ultra precoz y según algunos estudios se puede observar en hasta un 4,6% de los pacientes con HSA aneurismática asociándose con un aumento del riesgo de ICT de hasta dos veces (Al-Mufti et al., 2017).

b. ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

Cuando la ICT se presenta, generalmente lo hace entre los días 4 y 9 después de la hemorragia inicial, aunque su presentación puede ser desde el 3º hasta el 21º día (Sanelli et al., 2014). La incidencia de ICT, no se ha revisado rigurosamente, pero de acuerdo con Dorsch y colaboradores (Dorsch et al., 1994, 2011) fue del 32% en 297 referencias publicadas hasta 1993 y del 29% en los trabajos publicados entre 1993 y 2009 (Lee et al., 2018). Las tasas de infartos cerebrales observados en las TC de los pacientes con HSA, varían entre un 24% y un 35% en estudios recientes, mientras que los observados por RM alcanzan valores notablemente más altos, siendo de hasta el 81% en una de la serie más amplia (Rabinstein et al., 2004). Hasta el 2010, la ICT no ha presentado unos criterios diagnósticos reconocidos universalmente, habiendo sido definida de diversas formas, por lo no se puede describir de forma exhaustiva un perfil temporal de su incidencia.

3.4 FACTORES DE RIESGO

Se han estudiado numerosos factores posiblemente asociados al desarrollo de la ICT. Según dos revisiones sistemáticas recientes (Rooij et al., 2013; Inagawa et al., 2015), un factor que ha demostrado una relación consistente con la ICT es la cantidad de sangre subaracnoidea visualizada en la TC realizada al ingreso. Existe también una evidencia significativa en los pacientes con mala situación clínica al ingreso y moderada en los fumadores. La asociación es leve en cuanto a la presentación de hidrocefalia aguda, la hiperglucemia al ingreso, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica precoz y los antecedentes de diabetes mellitus. El antecedente de hipertensión arterial en las mujeres también tiene una asociación leve. Se han estudiado otros posibles factores, pero con resultados contrastantes, como los antecedentes personales de migraña, el tratamiento previo con inhibidores de recaptación de la serotonina, la hipomagnesemia, la anemia y la localización anatómica del aneurisma entre otros. Además, se ha

estudiado la relación de la ICT con el tipo de tratamiento del aneurisma responsable de la HSA, sin observar diferencias significativas.

a. SITUACIÓN CLÍNICA AL INGRESO

En el contexto de una hemorragia subaracnoidea secundaria a la rotura de un aneurisma cerebral, la situación clínica valorada en el momento del ingreso hospitalario está relacionada con el desarrollo de ICT (Rooij et al., 2013; Foreman et al., 2017). Algunos autores han descrito que las escalas clínicas utilizadas en la HSA pueden predecir la aparición de infartos cerebrales diagnosticados en la TC o en la RM realizadas previamente al alta hospitalaria (Dengler et al., 2018). La duración de la pérdida de conciencia en el momento inicial de la HSA, también se ha relacionado con el desarrollo de la isquemia cerebral tardía (Hop et al., 1999). Existen varias escalas para describir la gravedad de la situación clínica de los pacientes que presentan una HSA. Las más utilizadas son la Escala de Coma de Glasgow (en inglés Glasgow Coma Scale - GCS), la escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos (en inglés World Federation of Neurological Surgeons - WFNS), y la escala de Hunt y Hess (HH) (Etminan et al., 2017; Rosen et al., 2005). Aplicándose de forma periódica, estas escalas son sumamente útiles en detectar cambios en la situación clínica, indispensable para definir la actitud terapéutica. Para poder ser empleadas en la práctica diaria, estas graduaciones deben ser fáciles de usar sin necesitar una preparación previa. Es importante utilizar estas escalas para estandarizar la evaluación y comunicación entre los médicos, permitiendo una comparación de los resultados en los ensayos clínicos. Una escala clínica que se utiliza principalmente en Estados Unidos de América es la escala de HH (Tabla 1.6), creada en el 1968, fue pensada inicialmente para predecir el riesgo quirúrgico en los pacientes con aneurisma cerebral roto. Comprende cinco grados, que se diferencian en base a la presencia de tres signos clínicos considerados importantes en la HSA: (a) la intensidad de la reacción inflamatoria meníngea, (b) la gravedad del déficit neurológico, (c) el nivel de conciencia. Los términos utilizados para clasificar los grados son vagos y están sujetos a una interpretación variable, por lo que los márgenes entre las categorías pueden estar mal definidos. Por este motivo esta escala presenta mayor variabilidad

interobservador respecto a las otras, y actualmente no se recomienda su uso (Lindsay et al., 1983; van Heuven et al., 2008; Degen et al., 2011).

Tabla 1.6. Escala de Hunt y Hess.

Descripción clínica	Grado HH
Asintomático y consciente, dolor de cabeza leve y rigidez de nuca leve	I
Dolor de cabeza y rigidez de nuca moderada sin déficit neurológico más allá de parálisis de los nervios craneales	II
Somnolencia, confusión mental y leve déficit neurológico focal	III
Estupor y hemiparesia moderada o severa	IV
Postura descerebrada y coma	V

Criterios utilizados para graduar la severidad clínica en la HSA según la escala de Hunt y Hess.

En 1974, Hunt y Kosnik propusieron una modificación de su escala mediante la adición de una calificación cero para los aneurismas no rotos y un grado 1a para un déficit neurológico fijo en ausencia de otros signos de HSA. Aunque esta escala modificada es poco empleada dado que no existen diferencias significativas en el pronóstico final entre los grados 0, 1, 1a y el 2 (Hernesniemi et al., 1993; Oshiro et al., 1997).

La GCS se desarrolló inicialmente para cuantificar de forma rápida y sencilla la gravedad del deterioro neurológico en pacientes con traumatismos craneales. Debido a su precisión y fácil interpretación en estimar el nivel de conciencia, posteriormente se ha utilizado ampliamente para valorar otras entidades clínicas que se presentan con deterioro global del estado neurológico, principalmente en los ictus hemorrágicos. En su aplicación deben utilizarse varios estímulos específicos para explorar tres funciones cerebrales: la respuesta ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora (Tabla 1.7). En caso de respuesta variable a los estímulos, debe asignarse la mejor puntuación obtenida en cada parámetro analizado.

Tabla 1.7. Escala de Coma de Glasgow.

MEJOR RESPUESTA OCULAR	PUNTUACIÓN
• Espontánea	• 4
• A la orden verbal	• 3
• Ante un estímulo doloroso	• 2
• Sin apertura ocular	• 1
MEJOR RESPUESTA MOTORA	PUNTUACIÓN
• Obedece a ordenes correctamente	• 6
• Localiza al dolor	• 5
• Retira al dolor	• 4
• Decorticación	• 3
• Descerebración	• 2
• Sin respuesta	• 1
MEJOR RESPUESTA VERBAL	PUNTUACIÓN
• Orientado	• 5
• Confuso	• 4
• Respuesta inapropiada	• 3
• Incomprensible	• 2
• Sin respuesta	• 1

Ítems para evaluar y puntuación posible en la valoración del grado de deterioro neurológico según la Escala de Coma de Glasgow.

Adicionando cada valor se obtiene una suma total comprendida entre 3 y 15, correspondiendo el valor más alto con un nivel de conciencia normal y el valor más bajo con el estado de coma profundo (Tabla 1.8). Gotoh y colaboradores realizaron un estudio prospectivo en pacientes con HSA (Gotoh et al., 1996), en la que se constató una correlación muy alta entre puntuaciones elevadas en la escala de GCS y buenos resultados funcionales medidos mediante la Glasgow Outcome Scale (GOS).

Tabla 1.8. Deterioro neurológico según la Escala de Coma de Glasgow.

SUMA TOTAL	NIVEL DE CONCIENCIA
15 puntos	Consciente
14-9 puntos	Estupor <ul style="list-style-type: none"> • 14-13: Ligero • 12-11: Moderado • 10-9: Profundo
8-3 puntos	Coma <ul style="list-style-type: none"> • 8-7: Superficial • 6-5: Moderado • 4-3: Profundo

Suma total en la puntuación de la GCS y grado de deterioro neurológico correspondiente.

La escala WFNS se creó específicamente en 1988 por un comité de expertos para clasificar el grado de severidad clínica en pacientes con HSA y predecir el pronóstico final. Actualmente se considera el estándar de referencia en la evaluación clínica de los pacientes con HSA (van Donkelaar et al., 2017). Combina el nivel de conciencia medido con la escala de GCS y la posibilidad de presentar un déficit neurológico focal severo como afasia o hemiparesia. Las puntuaciones de la escala GCS son agrupadas en cuatro subdivisiones y junto a la presencia de un déficit focal mayor, proporcionan las cinco calificaciones posibles en la WFNS (Tabla 1.9). Su principal ventaja sobre la escala de HH es que utiliza una terminología más objetiva por lo que presenta menor variabilidad interobservador. Respecto a la escala de GCS, incluye la valoración de déficit neurológicos focales, que pueden implicar un peor resultado funcional. Además, comprime las puntuaciones de la escala de GCS en cinco categorías, lo que puede facilitar la diferenciación del pronóstico entre los varios grados.

Tabla 1.9. Escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos (WFNS).

Descripción clínica	Grado WFNS
GCS 15	I
GCS 14-13, sin déficit neurológico focal mayor (afasia o hemiparesia)	II
GCS 14-13, con déficit neurológico focal mayor	III
GCS 12-7	IV
GCS 6-3	V

Criterios utilizados para graduar la severidad clínica en la HSA según la escala de la Federación Mundial de Neurocirujanos.

Varios estudios han concluido que el estado neurológico al ingreso en los pacientes con HSA aneurismática aguda, es el factor más significativo para predecir el estado funcional al alta. Los pacientes con peor grado clínico (grado IV-V de WFNS y grado IV-V de HH al ingreso) se han manejado históricamente de forma conservadora debido a su mal pronóstico y al alto riesgo de complicaciones quirúrgicas. En estos pacientes el tratamiento del aneurisma roto habitualmente se ha reservado solo en el caso de una buena recuperación clínica. Algunos estudios recientes han reportado que hasta un 20-29,5% de los pacientes con grado V de WFNS que reciben un tratamiento agresivo y precoz pueden manifestar una recuperación clínica sin presentar ningún déficit físico o cognitivo severo después de un año desde el ictus hemorrágico (Konczalla et al., 2018; Haug et al., 2010). Si se incluyen los pacientes con grados IV y V de WFNS, la independencia funcional (escala modificada de Rankin entre 0 y 2) a los 12 meses puede alcanzar hasta el 43.9% si se instaura un manejo terapéutico adecuado (Zhao et al., 2016). Con la introducción de las nuevas técnicas endovasculares, el tratamiento de los aneurismas puede ser realizado en cualquier momento, incluso durante la fase aguda o durante el vasoespasmo sin causar ulteriores traumas cerebrales. Como resultado, en los últimos años se ha propuesto su uso incluso para los pacientes con estado neurológico más severo. En la literatura se han publicado algunos estudios observacionales en los que no se identificaron diferencias significativas en la situación funcional entre estos pacientes críticos tratados de forma endovascular respecto a los operados con clips quirúrgicos (Zhao et al., 2016). La situación neurológica de los pacientes con HSA puede cambiar rápidamente en las primeras 24 horas después de la rotura inicial del aneurisma, por lo que algunos autores recomiendan valorar el

grado de severidad con el objetivo de establecer un pronóstico, solo después de una reanimación neurológica oportuna. Después de estas maniobras terapéuticas urgentes, el estado clínico de los pacientes con HSA puede mejorar drásticamente, a menudo con consecuencias para la estrategia de tratamiento posterior. En un estudio de Donkelaar y colaboradores (Donkelaar et al., 2016), los pacientes con mala situación clínica al ingreso (WFNS Grado IV o V) no fueron considerados inmediatamente para el tratamiento del aneurisma. Después de realizar las medidas de reanimación neurológica, principalmente mediante drenaje ventricular externo en caso de hidrocefalia o evacuación de hematomas intracraneales cuando estuvieron presentes, los pacientes fueron monitorizados en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento del aneurisma se realizó solo en caso de objetivar una mejoría clínica. La reanimación neurológica se realizó en las primeras 24 horas después de la HSA inicial y se consideró el grado de rWFNS (WFNS realizada después de la reanimación neurológica) como la mejor puntuación neurológica obtenida en las 12 horas posteriores. Estos autores concluyen que la valoración mediante escala de rWFNS puede ser un mejor predictor de resultado funcional respecto al grado WFNS estimado al ingreso. En la actualidad, en esta población específica de pacientes con mal estado clínico al ingreso, se puede encontrar una marcada variabilidad en el manejo terapéutico dado que la evidencia científica existente es muy limitada por falta estudios clínicos randomizados. Varios estudios han dicotomizado las calificaciones de las escalas clínicas de HH y de la WFNS en dos grupos, para demostrar que los pacientes con los grados más bajos (entre I y III) tuvieron mejores resultados que los pacientes con los grados más altos (IV y V). Reduciendo el número de resultados en las escalas, puede lograrse más fácilmente una significación estadística, pero determinando una menor precisión en la calificación. De esta forma, en los pacientes con peores grados clínicos al ingreso (IV y V de WFNS o de HH) se ha observado una mayor incidencia de ICT (de Oliveira Vasograde 2015) respecto a los pacientes con mejor situación clínica al ingreso (grados I-III de WFNS o de HH) (Crobeddu et al., 2012). En un estudio multicéntrico y prospectivo reciente, los pacientes que desarrollaron ICT presentaron peor grado clínico al ingreso (HH con grado IV-V el 29.7% y WFNS con grado IV-V el 21,3%) respecto a los que no desarrollaron ICT (HH con grado IV-V el 11,7% y WFNS con grado IV-V el 10,9%) (Duan et al., 2018).

b. TABACO

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo más importantes para la ruptura de los aneurismas cerebrales, aunque existen datos limitados sobre su impacto en el pronóstico clínico final (Dasenbrock et al., 2017). En la literatura clínica reciente, existe consenso sobre la relación entre el tabaquismo y la isquemia cerebral tardía. No se conoce con exactitud el mecanismo subyacente, a pesar de que este hábito se ha asociado previamente con el desarrollo del vasoespasma arterial coronario. Dos estudios clínicos prospectivos y algunos retrospectivos, encontraron que el consumo cigarrillos es un factor de riesgo independiente para la ICT en pacientes con HSA aneurismática (Lee et al., 2013; Rooij et al., 2013; Inagawa et al., 2015). Según un estudio observacional sobre 320 pacientes con HSA, los fumadores activos y de larga duración fueron el subgrupo con mayor incidencia de ICT (Krishnamurthy et al., 2007).

c. DIABETES MELLITUS

Unos antecedentes médicos de diabetes mellitus de larga duración, se han correlacionado con la presentación de ICT de forma independiente a pesar del control glucémico adecuado después de la HSA (Dumont et al., 2009). La resistencia crónica a la insulina presente en los pacientes con diabetes mellitus, puede determinar una disfunción de la contractilidad arterial. Se asocia además con cambios estructurales en las paredes arteriales, caracterizados por hipertrofia y engrosamiento parietal. Según algunos autores, esta arteriopatía podría ser un factor predisponente a la ICT (Dumont et al., 2009).

d. HIPERGLUCEMIA AL INGRESO

La hiperglucemia al ingreso se correlaciona con la gravedad de la HSA y el estado clínico inicial, por lo que podría predecir el pronóstico funcional y la muerte a los 6 meses (Alberti et al., 2000). Según algunos autores (Beseoglu et al., 2017), el aumento de los niveles de glucosa en la sangre es potencialmente atribuible a los cambios metabólicos inducidos por la lesión cerebral precoz generada por la hemorragia. Se han publicados pocos estudios y con resultados contradictorios sobre la relación entre la hiperglucemia y el desarrollo de ICT, aunque, dado que se trata de un factor fácilmente controlable y modificable, se

recomienda realizar una vigilancia estricta de la glicemia y evitar valores superiores a los normales (Kruyt et al., 2010).

e. HIDROCEFALIA AGUDA

Según varios estudios, la hidrocefalia aguda en los pacientes con HSA, aumenta la presión intracraneal y reduce la perfusión cerebral de forma más pronunciada en la sustancia blanca profunda y periventricular (Van Asch et al., 2010). La relación entre la hidrocefalia aguda y el desarrollo de ICT ha sido evaluada en pocos estudios observacionales. La mayoría llegó a la conclusión de que la hidrocefalia aguda es un factor predisponente (Rooij et al., 2013), mientras otros no objetivaron un mayor riesgo asociado (Bakker et al., 2007).

f. RESPUESTA INFLAMATORIA

Después de una HSA existe una respuesta inflamatoria variable a nivel cerebral y sistémico. Se ha planteado la hipótesis de que los pacientes que presentan una respuesta inflamatoria más grave asocian mayor riesgo de ICT y peor pronóstico clínico. La HSA puede desencadenar una activación inmunitaria suficiente para inducir el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (en inglés, systemic inflammatory response, SIRS). Se ha especulado que la inflamación sistémica puede promover y ser un marcador predictivo para la ICT. El síndrome de respuesta sistémica inflamatoria se define por la presencia de dos o más de los siguientes criterios (Consensus Conference, 1992):

- Fiebre o hipotermia (temperatura superior a 38 °C o inferior a 36 °C).
- Taquicardia (frecuencia cardíaca superior a 90 latidos/minuto).
- Taquipnea (frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/minuto).
- Leucocitos o leucopenia (recuento leucocitario superior a 12.000/mm³ o inferiores a 4.000/mm³)

Este síndrome es un marcador clínico de respuesta inflamatoria severa y su presentación se ha relacionado especialmente con la gravedad del estado clínico y la cantidad de sangre presente en la TC realizada al ingreso. Según un estudio reciente, se ha asociado su presentación con un peor pronóstico clínico, pero no con un aumento de riesgo de vasoespasmo ni de ICT (Tam et al., 2010).

g. EDAD

Algunos estudios describen una menor incidencia de vasoespasmio angiográfico en los ancianos, supuestamente secundario a una mayor rigidez de los vasos (Malinova et al., 2016; Kale et al., 2013), pero no está clara su asociación con la ICT (Rooij et al., 2013).

h. TIPO DE TRATAMIENTO

Algunos estudios han descrito una mayor incidencia del vasoespasmio angiográfico en los pacientes sujetos a tratamiento quirúrgico respecto a la embolización endovascular, pero parece no estar asociado con un mayor riesgo de ICT (Ibrahim et al., 2012) aunque no existen estudios comparativos rigurosos entre los dos tipos de tratamientos.

i. FACTORES PROTECTORES

Actualmente no se han reconocido factores que presenten un efecto protector sobre la incidencia de la ICT (Kirkpatrick et al., 2014; Rooij et al., 2013). Algunos estudios retrospectivos describieron una posible reducción de la ICT en pacientes en tratamiento previo con estatinas o aspirina (Juvola et al., 1995), mientras otros no observaron ninguna diferencia (Gross et al., 2014; Shen et al., 2017). En un ensayo clínico randomizado (van den Bergh et al., 2006), en pacientes con HSA aneurismática, el tratamiento precoz con 100 mg de ácido-acetilsalicílico vía rectal durante 14 días, no determinó una menor incidencia de isquemia tardía respecto al grupo de control tratado con placebo.

3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de síntomas neurológicos de la ICT es muy amplio, pudiendo manifestarse con varios grados de severidad o con síntomas inespecíficos, así como pasar de forma silente. El cuadro clínico típico se caracteriza por la aparición de signos focales (déficit motor, afasia, alteraciones sensitivas, hemianopsia, negligencia, etc.) o una disminución del nivel de conciencia. Habitualmente la clínica aparece de forma progresiva, aunque puede fluctuar o aparecer de forma brusca (Macdonald et al., 2006). Los signos y síntomas de ICT se vinculan a la región cerebral que ha desarrollado isquemia y se detectan más fácilmente cuando se presentan en el territorio de la arteria cerebral media con monoparesia o hemiparesia y, cuando se ve afectado el hemisferio dominante, con afasia. La isquemia en territorio de las arterias cerebrales anteriores puede manifestarse con debilidad en las piernas, a veces de forma bilateral, así como confusión, somnolencia y abulia. Cuando se afecta el territorio vertebrobasilar puede causar un deterioro neurológico más generalizado, con un bajo nivel de conciencia. Estos síntomas en una buena parte de los casos presentan una mejoría significativa y hasta pueden resolverse completamente de forma espontánea o después de realizarse un tratamiento dirigido. La isquemia puede igualmente mantenerse o progresar a infarto cerebral y ocasionar una discapacidad permanente severa o incluso la muerte. Los datos presentes en la literatura sobre el pronóstico de la ICT son muy dispares debido a que los estudios realizados hasta el 2010 son muy heterogéneo y no han utilizado criterios diagnósticos uniformes. Según una publicación reciente, la presencia de ICT puede aumentar hasta 5 veces el riesgo de desarrollar un déficit neuropsicológico moderado-severo en los pacientes con HSA aneurismática (Stienen et al., 2014). En el contexto de una HSA aneurismática, existen otras posibles complicaciones que pueden determinar un deterioro neurológico. Estas causas, pueden ser confundidas con la ICT y deben ser investigadas mediante las pruebas diagnósticas necesarias. Las principales entidades con la que debe realizarse un diagnóstico diferencial con la ICT son la hidrocefalia y el resangrado del aneurisma. Otras posibles causas son un aumento del edema cerebral, las complicaciones secundarias al tratamiento del aneurisma y las alteraciones metabólicas.

3.6 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de la ICT es principalmente clínico y basado en la exclusión de otras causas de deterioro neurológico o confirmado por pruebas de imagen de control, que demuestren la presencia de un infarto cerebral establecido. En el año 2010, mediante un proceso de consenso, un grupo internacional de expertos involucrados en la investigación de la hemorragia subaracnoidea propuso unos criterios diagnósticos para definir la ICT de forma estandarizada, con el objetivo de utilizarlos en estudios de investigación (Tabla 1.10). Además, se distinguió la ICT del concepto de vasoespasmo. Se recomendó utilizar este término solo para describir el resultado de una prueba radiológica (vasoespasmo angiográfico) (Vergouwen et al., 2010). Desde el punto de vista cronológico, la isquemia cerebral tardía puede evolucionar a infarto isquémico tardío. Cuando la ICT no se manifiesta clínicamente de una forma evidente, y especialmente en pacientes con un bajo nivel de conciencia o sometidos a sedación farmacológica, los infartos isquémicos tardíos pueden ser detectados en las pruebas de imagen de control.

Tabla 1.10. Definición de la isquemia cerebral tardía.

VASOESPASMO ANGIOGRÁFICO CEREBRAL
Estrechamiento focal o generalizado de las principales arterias cerebrales visualizado en angiografía por catéter, AngioTC, AngioRM, o basado en la medición de la velocidad media del flujo sanguíneo cerebral obtenida por ecografía Doppler transcraneal.
ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA
Déficit neurológico focal (síntomas nuevos o empeoramiento de la manifestación previamente detectada) o global (disminución del nivel de conciencia de más de 2 puntos en la GCS) con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> • de más una hora de duración • no aparece inmediatamente después de la oclusión del aneurisma (no es una complicación del tratamiento) • atribuible a isquemia • no atribuible a otras causas después de una apropiada evaluación clínica, de laboratorio y neuroimagen
INFARTO CEREBRAL TARDÍO
Infarto cerebral visualizado en TC o RM craneal realizada en las primeras 6 semanas después de la HSA: <ul style="list-style-type: none"> • no presente en las pruebas de imagen realizadas 24-48 horas después de la oclusión del aneurisma (no es una complicación del tratamiento) • no atribuible al tratamiento del aneurisma ni a otras causas (como hematoma intraparenquimatoso o cambios postquirúrgicos)

Criterios clínico-radiológicos estipulados por un comité de expertos en HSA para definir el vasoespasma angiográfico cerebral, la isquemia cerebral tardía y el infarto cerebral tardío.

Adaptada de Vergouwen et al., 2010; Francoeur et al., 2016.

3.7 VALORACIÓN RADIOLÓGICA DEL VASOESPASMO ANGIOGRÁFICO

El vasoespasmo angiográfico cerebral se define como un estrechamiento de las principales arterias cerebrales visualizado en angiografía por catéter, AngioTC, AngioRM, o basado en la medición de la velocidad media del flujo sanguíneo cerebral obtenida por ecografía Doppler transcraneal (Vergouwen et al., 2010). Se manifiesta con zonas de estenosis concéntricas de la luz arterial y puede presentar grados variables de severidad. La distribución más frecuente es la multifocal, aunque puede producirse de forma difusa, focal o en segmentos arteriales. A pesar de que el estándar de referencia para la demostración anatómica del vasoespasmo cerebral sigue siendo la angiografía por catéter (Macdonald et al., 2006), esta técnica debería reservarse para los casos que presentan alta sospecha de ICT y solo si se plantea el tratamiento endovascular posterior (Figura 1.15).

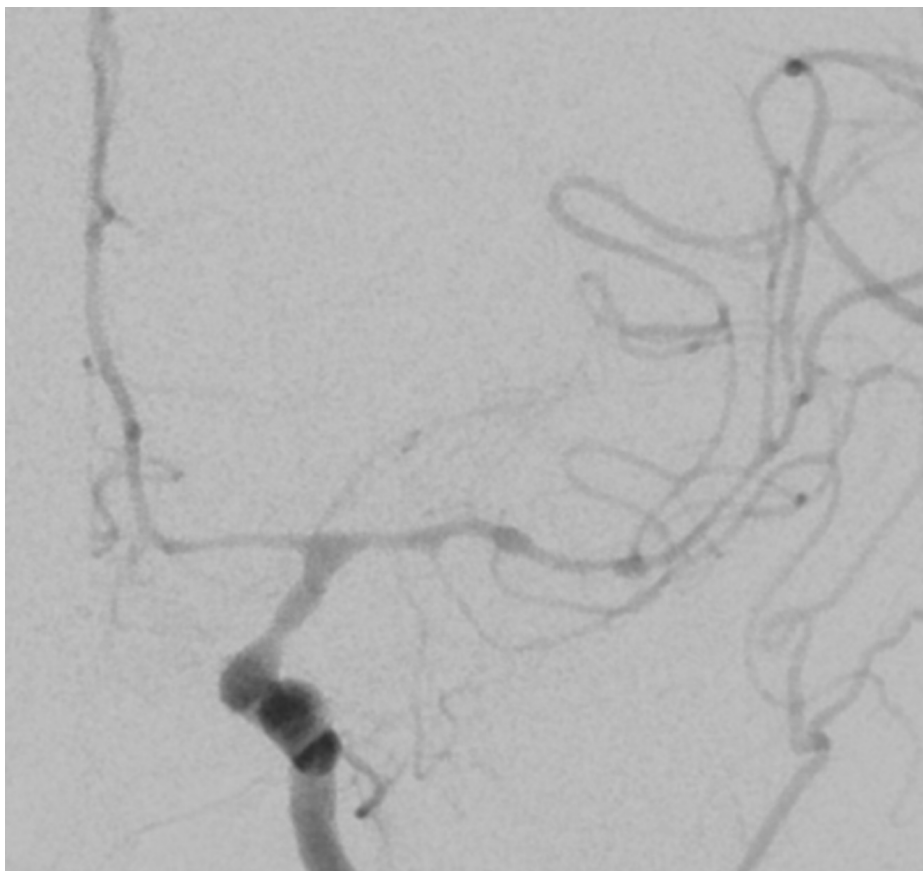


Figura 1.15. Vasoespasmo angiográfico. Imagen de una arteriografía por sustracción digital de un paciente con ICT y vasoespasmo severo de los vasos del polígono de Willis.

En el contexto clínico adecuado, la angiografía por catéter presenta una sensibilidad y especificidad elevada para el diagnóstico del vasoespasmo cerebral significativo. Cuando el vasoespasmo es leve o moderado y limitado a pocos segmentos arteriales proximales, la precisión es menor. En estos casos debe realizarse el diagnóstico diferencial con otras entidades, como la aterosclerosis, la hipoplasia o la displasia arterial. Por este motivo, algunos autores recomiendan realizar una angiografía por catéter en los primeros tres días posteriores a la HSA, dado que en ese periodo las posibilidades de que se manifieste el vasoespasmo son muy escasas. Esta prueba de referencia podría ser comparada con otra realizada posteriormente, y podría ayudar a valorar los grados leves de vasoespasmo (Macdonald et al., 2001). Habitualmente el grado de severidad del vasoespasmo angiográfico cerebral se clasifica en base al estrechamiento del vaso respecto al calibre nativo, expresado en porcentual. Las clasificaciones más utilizadas son la de Kassell o la de Kerz (Tabla 1.11 y 1.12). La clasificación de Fisher y colaboradores es más compleja y de difícil interpretación, por lo que actualmente es poco empleada, aunque podría ser útil en caso de vasoespasmo difuso cuando no se han realizado pruebas radiológicas de referencia fuera del periodo del vasoespasmo. Esta última escala clasifica el grado de vasoespasmo angiográfico de acuerdo al calibre de la luz arterial residual medido en milímetros y comparado con un calibre estándar de referencia. Las mediciones se realizaron en los segmentos proximales de las arterias cerebrales, valorándose el segmento P1 de la ACP, los segmentos M1 y M2 de la ACM, los segmentos A1 y A2 de la ACA y la ACI supraclinoidea (Fisher et al., 1980).

Tabla 1.11. Grados de vasoespasmo angiográfico cerebral según la clasificación de Kassell.

Grado de vasoespasmo cerebral	Reducción en el diámetro del vaso
▪ Ausente	▪ sin reducción de calibre
▪ Leve	▪ < 50%
▪ Moderado	▪ 50%
▪ Severo	▪ > 50%

Criterios radiológicos definidos para graduar la severidad del vasoespasmo angiográfico cerebral según la clasificación utilizada por Kassell y colaboradores (Adaptada de Kassell et al., 1992).

Tabla 1.12. Grados de vasoespasmo angiográfico cerebral según la clasificación de Kerz.

Grado de vasoespasmo	Reducción en el diámetro del vaso
▪ Ausente	▪ sin reducción de calibre
▪ Leve	▪ < 30%
▪ Moderado	▪ 30 - 70%
▪ Severo	▪ > 70%

Criterios radiológicos definidos para graduar la severidad del vasoespasmo angiográfico cerebral según la clasificación utilizada por Kerz y colaboradores. Adaptada de Kerz et al., 2012.

El vasoespasmo tiende a ocurrir inicialmente en las arterias cercanas al aneurisma roto y luego puede aparecer en zonas más distantes al foco de HSA. Dado que la gran mayoría de los aneurismas intracraneales se encuentran en el círculo de Willis, los vasos intracraneales proximales son los más frecuentemente afectados. Se ha observado que la localización en el hemisferio cerebral contralateral es más frecuente en los aneurismas próximos a la línea media. En algunos casos de vasoespasmo severo se han descritos afectación de los vasos extracraneales (Endo et al., 1979) y hasta el 7% de oclusiones arteriales (Kim et al., 1979). Para la detección del vasoespasmo, la Angio-TC presenta una sensibilidad del 79,6% y una especificidad del 93,1% según una revisión reciente (Greenberg et al., 2010). En la detección del vasoespasmo moderado o severo de los vasos proximales, la angio-TC podría ser casi equivalente a la angiografía por catéter. Esta correlación es significativamente menor en el vasoespasmo leve de los segmentos proximales o en la valoración de las arterias distales (Greenberg et al., 2010; Anderson et al., 2000). Algunos autores afirman que el grado de estenosis puede ser sobreestimado con la Angio-TC (Hebert et al., 2015). La angio-RM no es una técnica útil en la valoración del vasoespasmo debido a que no permite una correcta valoración de los segmentos arteriales distales y tiende a sobreestimar el grado de estenosis de los vasos proximales (Hattingem et al., 2010). Además, en las secuencias TOF, la sangre en el espacio subaracnoideo puede producir artefactos de señal que pueden dificultar la interpretación de las imágenes (Anderson et al., 1990). Además, esta modalidad de imagen no está especialmente indicada en los pacientes neuro-críticos debido a la dificultad en el traslado del paciente y a la duración de los estudios. La perfusión-TC presenta una sensibilidad del 74,1% y

una especificidad del 93% para la detección del vasoespasma angiográfico (Greenberg 2010). Según algunos autores, las técnicas de perfusión cerebral (por TC, RM o PET) pueden ser imprecisas para valorar el grado de vasoespasma, dado que, en estas pruebas, el flujo sanguíneo cerebral puede ser difícil de interpretar sin información sobre el metabolismo celular del parénquima cerebral (Vergouwen et al., 2010). Todavía no está establecida la utilidad de las pruebas de perfusión en la detección de la ICT, por lo que son necesarios ulteriores investigaciones para establecer su función en el manejo de estos pacientes.

3.8 MONITORIZACIÓN

Las pautas actualmente utilizadas en el manejo médico de los pacientes con HSA están recogidas en las guías clínicas de las varias organizaciones internacionales. Las más importantes son las publicadas por la American Heart Association, la European Stroke Organization y la Neurocritical Care Society. La monitorización de la PIC y de la PPC se usa rutinariamente para dirigir la terapia médica y quirúrgica en los pacientes con daño cerebral agudo. En los pacientes con HSA, la hipertensión intracraneal se ha asociado con una mayor mortalidad, pero no con un peor estado funcional al alta (Zoerle et al., 2015). Se recomienda realizar una monitorización continua de la presión intracraneal a todos los pacientes que están en riesgo de desarrollar hipertensión intracraneal en base a criterios clínicos o de imagen, y especialmente en los que presentan una mala situación neurológica (le Roux et al., 2014). Los pacientes con HSA son particularmente susceptibles a los cambios en la PPC, porque presentan unos mecanismos deficitarios en la compensación de la perfusión cerebral, por lo que pequeñas variaciones de la presión arterial media o de la presión intracraneal, pueden determinar una reducción significativa del flujo cerebral (Sarrafzadeh et al., 2014; Rasulo et al., 2012). En presencia de hidrocefalia, es preferible el uso de los catéteres de derivación ventricular externa respecto a las sondas intraparenquimatosas, pero ambos sistemas aportan datos fiables y precisos

sobre la PIC (le Roux et al., 2014). La ICT debe ser sospechada cuando se objetiva un deterioro neurológico entre el día 3 y el día 21 posterior a la HSA. Es necesario realizar las pruebas oportunas de forma inmediata para descartar otras causas y poder iniciar el tratamiento adecuado en el menor tiempo posible. En los pacientes conscientes, el método de elección para el diagnóstico precoz de la ICT sigue siendo la exploración neurológica periódica y frecuente. En los pacientes sedados o con bajo nivel de conciencia puede ser un reto reconocer la isquemia tardía antes de que evolucione a infarto establecido. En estos casos, la exploración neurológica detallada y periódica, realizada por personal entrenado en la búsqueda de signos que sugieran un empeoramiento del estado neurológico, es poco sensible en la detección de la ICT. Un signo clínico útil, es el aumento inexplicable de la presión arterial, que es un mecanismo compensatorio para mantener normal la perfusión cerebral. De forma complementaria a la exploración neurológica, la monitorización multimodal neurológica continua, se utiliza habitualmente en las unidades de cuidados intensivos, aunque no existe suficiente evidencia científica sobre su utilidad en la prevención de la isquemia cerebral tardía. La monitorización multimodal se puede definir como la recopilación simultánea de múltiples parámetros pertenecientes a un solo paciente junto con la posibilidad de integrar y correlacionar la información obtenida desde las distintas fuentes para obtener una interpretación global clínicamente más útil que cada dato valorado por separado. Mediante la neuromonitorización, se podría detectar de forma precoz la presencia de isquemia cerebral tardía e incluso predecir su desarrollo en pacientes asintomáticos. El parámetro invasivo analizado de forma más habitual es la presión intracraneal y su valoración es imprescindible para interpretar los datos proporcionados por otros sistemas de monitorización. Otros datos que se pueden estudiar son la oxigenación y el metabolismo cerebral. La microdiálisis permite medir las variaciones en las concentraciones de determinados marcadores del metabolismo energético cerebral a nivel extracelular. Las moléculas que se estudian habitualmente son el lactato, el piruvato y la glucosa, pero también se pueden analizar proteínas y mediadores relacionados con la respuesta inflamatoria como las interleucinas y las metaloproteasas (Revuelto-Rey et al., 2011; Sarrafzadeh et al., 2012). Determinados cambios metabólicos se asocian a la isquemia cerebral y preceden algunas horas al infarto silente

(Helbok et al., 2011). Según algunos autores, estos cambios podrían predecir la ICT de forma específica (Francoeur et al., 2016). La oximetría venosa yugular (SjvO₂) y la presión tisular de oxígeno (PtiO₂) permiten valorar la oxigenación cerebral (Sarrafzadeh et al., 2014). El estudio de la oxigenación cerebral mediante sensor intraparenquimatoso permite realizar un análisis regional continuo y detallado de los niveles de oxígeno tisulares. Una disminución de la PtiO₂ (< 15-10 mmHg) se asocia de forma precoz a la isquemia cerebral y podría utilizarse para predecir la ICT (Sarrafzadeh et al., 2014; Kistka et al., 2013). La oximetría venosa yugular ofrece una visión global de la perfusión cerebral. Esta técnica implica la inserción de una sonda percutánea en la vena yugular, para obtener información sobre la saturación de oxígeno en la sangre venosa intracraneal. La saturación de oxígeno venosa se puede restar de la saturación de oxígeno arterial para obtener la extracción de oxígeno cerebral. Según algunos autores, este parámetro podría aumentar significativamente antes de la isquemia cerebral (Sarrafzadeh et al., 2014; Kistka et al., 2013). En una serie prospectiva de 13 pacientes con ICT refractaria a tratamiento médico, la neuromonitorización continua invasiva mediante microdiálisis y presión tisular de oxígeno, fue capaz de detectar una mejoría en la oxigenación y en el metabolismo cerebral para todos los pacientes tratados con terapia de rescate endovascular, pero no fue capaz de tener utilidad en la predicción sobre la respuesta clínica ni del pronóstico final (Albanna et al., 2017). La oximetría cerebral transcutánea y la monitorización por electroencefalografía (EEG), juntos con el DTC, son los métodos no invasivos más empleados actualmente en la predicción de la ICT. La EEG continua necesita de un neurofisiólogo experto que realice la interpretación del trazado en tiempo real. En un estudio prospectivo se ha observado una sensibilidad del 100% y una especificidad del 50% para la detección del vasoespasmó (Kistka et al., 2013). La oximetría cerebral transcutánea basada en la espectroscopia cercana al infrarrojo (en inglés Near Infrared Spectroscopy - NIRS) utiliza una fuente de luz para penetrar el cráneo y proporcionar una medición cuantitativa de la concentración de hemoglobina y de la saturación de oxígeno en la corteza subyacente (CoSO₂). En un estudio reciente, utilizando una monitorización diaria en el territorio de la arteria cerebral media, una disminución de la CoSO₂ (entre el 3.9 y el 6.4%) presentó una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85.7%, para la detección del

vasoespasma angiográfico (Yokose et al., 2010). El DTC sigue siendo la modalidad de screening más empleada en la actualidad, por su disponibilidad y facilidad de uso. A pesar de sus limitaciones, cuando se usa de forma apropiada y por manos expertas, puede ser una herramienta útil en la predicción y detección precoz del vasoespasma angiográfico. El DTC permite medir de forma no invasiva, las velocidades y la dirección de la sangre en las arterias cerebrales principales. Si disminuye el área de sección de un vaso, la velocidad aumenta para mantener invariable el volumen de flujo. A partir de la cuantificación en los cambios de velocidades, de forma indirecta se puede determinar el grado de estenosis de un vaso. Esta técnica es especialmente útil cuando se realizan mediciones de forma seriada para valorar las tendencias de las velocidades del flujo en una determinada arteria. Se debe obtener un estudio de referencia al ingreso cuando la probabilidad de vasoespasma es aún baja, para establecer los valores de referencia a los cuales se pueden comparar las mediciones posteriores. Una tendencia al aumento de las velocidades del flujo en la arteria cerebral media (ACM), junto con la presencia de factores de riesgo específicos, implican la necesidad de una mayor vigilancia de la ICT. Entre los estudios publicados, el DTC tiene una sensibilidad variable entre el 38% y el 91%, con una especificidad del 94% - 100%, un valor predictivo positivo del 83% - 100% y un valor predictivo negativo entre el 29% y el 98%, para la detección del vasoespasma en la ACM. Los criterios establecidos para el diagnóstico de vasoespasma en la ACM son: una velocidad de pico sistólica mayor a 182 cm/s, una velocidad media de flujo superior a 200 cm/s, un aumento rápido en las velocidades (más de 50 cm/s en 24 horas), un índice de Lindegaard mayor a 6 (ratio ACM/ACI). Una velocidad menor a 120 cm/s en la ACM, según algunos autores podría ser suficiente para excluir el vasoespasma (Sloan et al., 2004; Koenig et al., 2012). En la evaluación de la arteria cerebral anterior y del territorio posterior, la sensibilidad y especificidad son particularmente bajas (Kistka et al., 2013). El DTC puede ser también útil en la predicción de la ICT dado que puede detectar la presencia de alteraciones precoces en la regulación del flujo sanguíneo cerebral que se presentan en los pacientes con HSA. Estas alteraciones en la autorregulación cerebral se han asociado con ICT. La autorregulación cerebral se puede definir como el mecanismo que permite mantener del flujo sanguíneo cerebral constante a pesar de los cambios en la

presión de perfusión cerebral. El test de respuesta hiperémica transitoria fue descrito por Giller en 1991 y es un método no invasivo considerado como “gold standard” para evaluar la autorregulación cerebral, habiéndose descrito su utilidad para la predicción de la ICT (Budohoski et al., 2013). Este método analiza la modificación del flujo sanguíneo cerebral medido con sonorización Doppler de la ACM tras una compresión en la arteria carótida interna del mismo lado. Se considera positivo (autorregulación conservada) cuando se observa un incremento transitorio en la velocidad del flujo al descomprimir la carótida y la ratio entre la velocidad de flujo sistólico posterior a la compresión y la basal (previo a la compresión) es superior a 1,09. Esta prueba se fundamenta en considerar que una reducción de la presión de perfusión cerebral causada por la compresión carotídea debe inducir una vasodilatación por el reflejo de autorregulación en los vasos de resistencia cerebrales. Si la autorregulación cerebral está alterada no se produce este aumento de flujo compensatorio (Alvarez-Fernandez et al., 2010). Otro indicador de autorregulación cerebral utilizado para predecir la ICT en pacientes con peor estado neurológico, es el índice de reactividad a la presión (PRx), que se basa en las fluctuaciones de la presión arterial media y los cambios asociados en la PIC medidos con un sensor intracraneal (Gaasch et al., 2018). Algunos autores recomiendan realizar un screening periódico mediante técnicas de neuroimagen en pacientes con mala situación clínica o sedados, aunque no está claro su beneficio sobre el pronóstico final. La TC-perfusión, es una técnica accesible para estos pacientes y podría utilizarse como un marcador diagnóstico o predictivo de la ICT. Algunos autores recomiendan realizarla entre el día 4 y el día 8 después de la HSA (Diringer et al., 2011; Koenig et al., 2011; Francoeur et al., 2016). En dos revisiones sistemáticas y metaanálisis, los pacientes con resultados anormales en los estudios de perfusión-TC, presentaron una incidencia de ICT significativamente mayor en comparación con los pacientes con parámetros normales (Mir et al., 2014; Cremers et al., 2014). En otro estudio (Cremers et al., 2015), los pacientes con clínica de ICT que presentaron alteraciones en los mapas de perfusión, eran más propensos a desarrollar infartos isquémicos. La interpretación de estos estudios debe tener en cuenta el alto grado de variabilidad entre los equipos y parámetros de adquisición, así como los métodos de post-procesado utilizados. Los pacientes con buena situación clínica al ingreso que presentan una

alteración de los parámetros de monitorización neurológica no invasiva (principalmente utilizando exploraciones con DTC periódico) sin síntomas de ICT, deben realizar una prueba angiográfica no invasiva (AngioTC o AngioRM). En caso de objetivarse un vasoespasmo angiográfico significativo, debe valorarse iniciar un tratamiento hipertensivo moderado con una PPC entre 80 y 120 mmHg (Lee et al., 2013). También podría ser útil repetir las pruebas de neuroimagen en el periodo de riesgo del vasoespasmo (Diringer et al., 2011). Los pacientes con mala situación clínica al ingreso, que presentan un empeoramiento del estado clínico o unos parámetros de monitorización neurológica multimodal coherentes con vasoespasmo, deberían realizar una prueba angiográfica (AngioTC, AngioRM). En caso de confirmarse la presencia de vasoespasmo angiográfico significativo o de objetivarse alteraciones en los estudios de perfusión-TC, es recomendable iniciar la terapia hemodinámica (Diringer et al., 2011).

3.9 PREVENCIÓN DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

a. MANEJO MÉDICO

Las medidas que actualmente se utilizan en la profilaxis de la ICT, están enfocadas a evitar la reducción del flujo sanguíneo cerebral. Incluyen medidas generales, así como también los cuidados básicos que se emplean con cualquier tipo de paciente crítico. El manejo implica mantener una oxigenación arterial y temperatura normal, evitar la hipovolemia y la anemia, así como la alteración de los niveles de glucosa y electrolitos, particularmente del sodio y del magnesio (Diringer et al., 2011). El único medicamento recomendado en la mayoría de los países y con un nivel de evidencia alto (nivel A), es el nimodipino oral a dosis de 60 mg cada 4 horas. Varios estudios clínicos randomizados demostraron que el nimodipino mejora del pronóstico clínico a pesar de no asociar una modificación significativa del vasoespasmo angiográfico (Liu et al., 2011). El principal efecto secundario del nimodipino a dosis elevadas, es la hipotensión sistémica, que puede disminuir la presión de perfusión cerebral y empeorar la ICT. En caso de producir hipotensión, es necesario reducir los intervalos de administración, y si

la hipotensión continúa, podría ser necesaria la interrupción temporal (Diringer et al., 2011). Debe valorarse una reducción de la dosis en caso de hepatopatía severa debido a que su metabolismo es principalmente hepático. En la actualidad, es práctica común administrar nimodipino intravenoso a los pacientes con mal estado general y dificultad para la ingesta oral. A pesar de que algunos estudios recientes indican que el nimodipino administrado por vía intravenosa podría tener efectos positivos similares a los asociados con la vía oral (Kronvall et al., 2009, Soppi et al., 2012), la vía intravenosa no se recomienda debido que no existe evidencia científica suficiente para recomendar su uso. Se han indagado otros medicamentos con posible efecto protector sobre la ICT, pero ninguno ha demostrado ser eficaz. Los principales estudios randomizados publicados hasta la fecha son sobre el uso profiláctico del clazosentan (estudio CONSCIOUS), de la simvastatina y del magnesio (Kirkpatrick et al., 2014; Wong et al., 2015; Macdonal et al., 2008, 2011). En cuanto a los corticoides, no se asocian con una reducción de la ICT, pero podrían mejorar el pronóstico final de los pacientes operados con clipaje del aneurisma (Czorlich et al., 2017).

b. MANEJO QUIRÚRGICO

La incidencia de la ICT se ha relacionado con los productos de degradación de la hemoglobina, siendo el riesgo proporcionalmente vinculado con la cantidad de sangre y su persistencia en el espacio subaracnoideo. La eliminación precoz de la sangre subaracnoidea podría reducir su efecto promovedor del vasoespasma y de la ICT (Qian et al., 2016). El lavado de la sangre cisternal puede realizarse por medio de un lavado intraoperatorio o mediante el drenaje del líquido cefalorraquídeo desde la cisterna lumbar o a través de un catéter ventricular externo. Según varios estudios, en la cirugía de los aneurismas cerebrales rotos, asociados con HSA abundante, debería intentarse eliminar la mayor cantidad de sangre subaracnoidea posible. Los lavados se realizan habitualmente a través de una irrigación de las cisternas mediante suero salino, con o sin algún tipo de fibrinolítico (Qian et al., 2016). Algunos autores recomiendan la fenestración de la lámina terminalis y apertura de la membrana de Liliequist (Mura et al., 2012) para aumentar la velocidad de eliminación de la sangre. En una meta-análisis reciente se describe que el lavado cisternal intraoperatorio presenta una elevada asociación con menor incidencia de la ICT (Amin et al., 2004; Hänggi et al.,

2011). La irrigación de las cisternas subaracnoidea o de los ventrículos, también se puede realizar mediante un catéter de derivación externa. Según una meta-análisis reciente (Qian et al., 2016), el drenaje ventricular mejora el pronóstico clínico y reduce la incidencia de la ICT y de los infartos isquémicos. Este tratamiento asocia un riesgo de complicaciones del 5,3%, relacionadas con el catéter (ventriculitis, meningitis, hipotensión del LCR). Según un ensayo clínico randomizado, el lavado cisternal mediante una solución que contiene sulfato de magnesio, no se ha relacionado con una reducción de la ICT, pero sí del vasoespasma angiográfico (Yamamoto et al., 2016). El drenaje lumbar externo permite un lavado de los productos hemáticos presentes en LCR mediante un catéter subaracnoideo posicionado en las cisternas lumbares y conectado a un sistema recolector externo. Según dos metanálisis recientes (Qian et al., 2016; Alcalá-Cerra et al., 2016), este sistema podría reducir la incidencia de ICT y de infartos cerebrales, así como mejorar el pronóstico clínico, reduciendo el riesgo de discapacidad grave. Este sistema se ha asociado con menor incidencia de complicaciones respecto a los drenajes ventriculares (Macdonald et al., 2007; Qian et al., 2016).

3.10 TRATAMIENTO DE LA ISQUEMIA TARDÍA

La terapia hemodinámica y la angioplastia percutánea endovascular son los únicos tratamientos que han demostrado beneficios en el tratamiento de la ICT. No se han realizado ensayos aleatorios sobre los tratamientos endovasculares, pero existen series retrospectivas de casos que han demostrado mejoría clínica (Connolly et al., 2012). Según una revisión sistemática y meta-análisis reciente, en los casos de ICT refractario severo, el tratamiento endovascular, incluida la inyección intraarterial de agentes farmacológicos o la angioplastia con balón, puede mejorar el pronóstico clínico respecto a los que no reciben tratamiento endovascular (Boulouis et al., 2017). En cuanto a la terapia hiperdinámica, disponemos de varios estudios retrospectivos y algunos prospectivos con inclusión de pocos pacientes. El estudio HIMALAIA (Gathier et al., 2014, 2018), empezó en el 2009 y terminó de forma precoz en el 2015 debido a un

reclutamiento lento de los pacientes. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, simple ciego, randomizado controlado, en pacientes con ICT que fueron asignados de forma aleatoria a un tratamiento con normotensión o tratamiento hipertensivo agresivo con fluidos intravenosos y norepinefrina. De los 41 pacientes incluidos, 18 presentaron mejoría clínica dentro de las primeras 24 horas después del inicio de los síntomas de isquemia, 12 de los 21 pacientes (57%) en el grupo de hipertensión y 8 de los 20 pacientes (30%) en el grupo sin hipertensión. La mejoría clínica fue persistente en todos los pacientes sin tratamiento hipertensivo y a los 3 meses, ninguno de éstos presentó una mala situación clínica. En el grupo de pacientes con inducción de la hipertensión, la situación clínica a los 3 meses resultó ser mala para 5 de los 12 pacientes que respondieron inicialmente al tratamiento. Los pacientes con buena situación clínica a los 3 meses, definida como una escala de Rankin modificada menor o igual a 3, fueron 12 de los 20 pacientes (60%) en el grupo sin tratamiento hipertensivo y 9 de los 21 pacientes (43%) en el otro grupo. En el grupo de pacientes tratados con hipertensión se observó, además, más del doble de eventos adversos severos (RR de 2.1, 95% intervalo de confianza 0.9-5). El estudio concluye que no se puede recomendar el tratamiento hipertensivo agresivo en los pacientes con ICT, debido que éste se asocia con mayores complicaciones graves y no mejora el pronóstico clínico. Actualmente las guías clínicas recomiendan el tratamiento hipertensivo, con nivel de evidencia B y clase I (Tabla 1.13), pero es posible que en las próximas actualizaciones se incluyan cambios debido al resultado de este último estudio publicado.

Tabla 1.13. Tratamientos recomendados en la ICT.

RECOMENDACIÓN	NIVEL DE EVIDENCIA
Inducción de hipertensión arterial, a menos que la TA esté elevada o que el estado cardiaco o impida	NIVEL B, Clase I (AHA 2012)
Angioplastia cerebral mecánica o química, especialmente en los pacientes que no responden al tratamiento medico	NIVEL B, Clase IIa (AHA 2012)

Nivel de evidencia y grados de recomendación del tratamiento hipertensivo y de la angioplastia cerebral en los pacientes con ICT. Se describen los niveles de evidencia y grados de recomendación según las guías clínicas actuales.

a. TERAPIA HEMODINÁMICA

En caso de no existir contraindicaciones (por ejemplo, edema pulmonar o insuficiencia cardíaca), el tratamiento médico debe iniciarse cuanto antes posible después de haber realizado las pruebas oportunas necesarias para descartar otras causas del empeoramiento clínico. El tratamiento hipertensivo se ha asociado a una mejoría de los déficits neurológicos, pero todavía no está claro si este tratamiento es útil para mejorar el pronóstico final. Tradicionalmente, la terapia hemodinámica ha consistido en hemodilución, hipervolemia y la hipertensión. La evidencia científica actual ha cambiado el enfoque de esta triple terapia (definida terapia triple H) al mantenimiento de la euvolemia y la inducción de la hipertensión (Kiser et al., 2014). El papel de la expansión del volumen como factor independiente en el tratamiento de la ICT está respaldado por pequeños estudios observacionales que no demuestran resultados concluyentes. La hipervolemia para el tratamiento del vasoespasma sintomático se puede considerar una estrategia de tratamiento inicial en pacientes hipovolémicos, pero es poco probable que beneficie a pacientes euvolémicos (Findlay et al., 2010). La hemodilución tiene como objetivo lograr una menor viscosidad de la sangre. La hemodilución hipervolémica consiste en la expansión del volumen intravascular mediante fluidos, mientras que la isovolémica se obtiene extrayendo un determinado volumen de sangre y sustituyéndolo con un igual volumen de soluciones coloides. Actualmente no existe evidencia científica suficiente para recomendar la hemodilución con el objetivo de reducir de forma intencional la hemoglobina o hematocrito, además existe evidencia de que la anemia se asocia de forma independiente con un pronóstico peor (LeRoux et al., 2011; Chittiboina et al., 2011). En un estudio de pacientes normovolémicos, la inducción de hipertensión desde un 25% hasta un 50% por encima de la presión arterial sistólica normal resultó en una mejoría del déficit neurológico en 17 de 24 casos, lo que indica que la hipertensión puede proporcionar beneficios sin hipervolemia inducida (Otsubo et al., 1998). No existen recomendaciones sobre los rangos de tensiones necesarias para alcanzar un efecto terapéutico sin ser perjudiciales. Algunos autores prefieren tener como objetivo una tensión arterial máxima (por ejemplo, una presión sistólica máxima de 220 mmHg en aneurismas tratados y de 160 mmHg para los aneurismas no tratados). Otros autores optan por un aumento porcentual de la presión arterial por encima de un valor inicial

(por ejemplo, una presión arterial media un 20% por encima de basal) (Meyer et al., 2011). Las guías clínicas aconsejan instaurar este tratamiento solo en caso de que exista una sospecha clínica de ICT debido a que la hipertensión puede causar efectos adversos severos y no ha demostrado mejorar el pronóstico cuando es aplicada de forma profiláctica (Egge et al., 2001). Algunos autores recomiendan elevar las cifras de TA de forma progresiva hasta alcanzar una respuesta clínica o hasta que aparezcan efectos adversos. Un tratamiento hipertensivo moderado podría tener los mismos beneficios que un tratamiento agresivo con menor riesgo de complicaciones (Raabe et al., 2005; Dabus et al., 2013). La hipertensión moderada puede definirse como la que permite mantener una presión de perfusión cerebral (PPC) entre 80 y 120 mmHg, mientras que en la hipertensión agresiva se debe lograr una PPC mayor a 120 mmHg sin alcanzar una tensión arterial sistólica mayor a 220 mmHg (Figura 1.16).

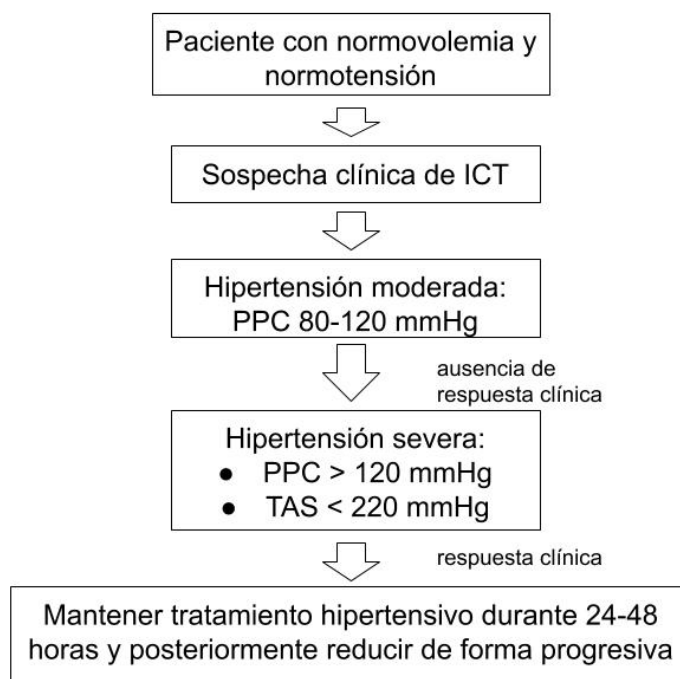


Figura 1.16. Tratamiento hipertensivo en la ICT. Adaptada de Raabe 2015. ICT: isquemia cerebral tardía. PPC: presión de perfusión cerebral. TAS: tensión arterial sistémica.

En caso de objetivarse una mejoría clínica, debe mantenerse el tratamiento hiperdinámico durante 24-48 horas antes de realizar una retirada progresiva de los fármacos hipertensivos (Francouer et al., 2016). Los vasopresores más utilizados para la inducción de hipertensión son la dopamina, la fenilefrina y la norepinefrina. El mecanismo exacto de este tratamiento no está claro. En algunos pacientes, el aumento de la presión arterial media puede aumentar el flujo sanguíneo cerebral en el marco de la disfunción en la autorregulación del tono arterial. En otros, puede haber algún efecto directo de la presión transluminal que conduce a la vasodilatación (Connolly et al., 2012).

b. ANGIOPLASTIA MECÁNICA O QUÍMICA

El tratamiento endovascular para el vasoespasmo consiste en la dilatación mecánica de las arterias afectadas mediante el uso de balones inflables o el suministro de fármacos vasodilatadores intraarteriales. En el 1998, Eskridge y colaboradores (Eskridge et al., 1998), propusieron los siguientes criterios para determinar cuándo se puede utilizar la terapia endovascular: 1) déficit neurológico isquémico tardío no debido a otras causas; 2) ausencia de infarto cerebral establecido en las pruebas de imagen; 3) persistencia de los síntomas a pesar del tratamiento con triple H; y 4) evidencia angiográfica de vasoespasmo en una distribución que puede explicar el déficit. Los pacientes con ICT que presentan indicación para angioplastia de rescate, deben realizar previamente al tratamiento, una angiografía diagnóstica para identificar la presencia de vasoespasmo angiográfico significativo. En caso de observarse vasoespasmo a varios niveles, la decisión sobre qué vasos tratar, debe realizarse principalmente en base a criterios clínicos. En cuanto al mejor momento para realizar el tratamiento endovascular no hay evidencia suficiente. Teniendo en cuenta los efectos fisiopatológicos duraderos de la angioplastia mecánica, algunos autores han investigado la utilidad del tratamiento profiláctico en la prevención de la ICT. Esta técnica endovascular se ha demostrado útil en reducir la incidencia del vasoespasmo en modelos experimentales de HSA con animales (Megyesi et al., 1997). En un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico de fase II, el tratamiento profiláctico con angioplastia en pacientes con hemorragia subaracnoidea grado III de Fisher no mostró una diferencia significativa en el resultado clínico final

medido con la escala de Glasgow Outcome Scale. Se observó una tendencia hacia la reducción del vasoespasma, pero la seguridad de este tratamiento fue cuestionable dado que, cuatro pacientes tuvieron una perforación del vaso durante el procedimiento, tres de los cuales fallecieron. Estos autores concluyen que la angioplastia del vasoespasma angiográfico, realizada de forma preventiva, en ausencia de clínica de ICT, no es eficiente para reducir la morbilidad (Zwienenberg-Lee et al., 2008). En un estudio retrospectivo, los pacientes que recibían tratamiento endovascular en las dos horas siguientes al inicio de los síntomas tuvieron una mejor evolución en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento endovascular más tarde. Por estos motivos, los pacientes que no responden al tratamiento médico en un período aproximadamente de dos horas deberían ser sometidos a un tratamiento de rescate endovascular (Kimbal et al., 2011). La decisión de cómo intervenir endovascularmente tampoco está clara y normalmente depende de la experiencia de cada centro. La ventaja de la angioplastia mecánica respecto a la química es que presenta un efecto más persistente. La desventaja principal es la relativamente alta tasa de complicaciones severas, como la rotura o la trombosis arterial, que pueden alcanzar hasta el 5% (Zwienenberg-Lee et al., 2008). No está claro cuál es el mecanismo que permite mantener un efecto vasodilatador a largo plazo, pero algunos estudios anatomopatológicos han demostrado que existen diferencias histológicas entre los vasos tratados con angioplastia mecánica respecto a los no tratados (Zubkov et al., 1999; Schumacher et al., 2003). El estiramiento de la pared del vaso produciría cambios morfológicos y funcionales en las fibras del músculo liso en grado de reducir de la capacidad de contracción (Boulouis et al., 2017). A nivel celular, se ha demostrado que hay fragmentación de la matriz de colágeno y aplanamiento de las células endoteliales, lo que daría como resultado una restauración permanente del diámetro del vaso. Esto ha demostrado tener efectos duraderos en modelos animales (Kobayashi et al., 1993). Esta técnica, clásicamente se ha limitado al tratamiento del vasoespasma presente en las arterias proximales del polígono de Willis (con un calibre mayor a 2 mm), no siendo posible su uso en segmentos distales, donde las arterias presentan un calibre demasiado pequeño para los dispositivos actualmente disponibles y el riesgo de rotura arterial es mayor. La angioplastia con balón habitualmente se realiza en presencia de

vasoespasma angiográfico moderado a grave que afecta al segmento supraclinoideo de la arteria carótida interna o el segmento M1 de la arteria cerebral media (tabla 17) (Alaraj et al., 2014). Menos frecuentemente se realizan tratamientos en el segmento A1 de la arteria cerebral anterior, en el segmento M2 de la arteria cerebral media, en el segmento P1 de la arteria cerebral posterior, en la arteria vertebral intracraneal o en la arteria basilar. El segmento M3 de la arteria cerebral media, el segmento P2 de la arteria cerebral posterior y el segmento A2 de la arteria cerebral anterior son raramente tratados debido al alto riesgo de rotura. Los catéteres-balones intracraneales se clasifican de acuerdo con el cambio de volumen inducido por el aumento de presión aplicado y se dividen en compliantes (Hyperglide, Hyperform, Scepter) y no compliantes (Maverick, Gateway). No parece haber diferencia en la recurrencia del vasoespasma o en la necesidad de retratamiento endovascular en los pacientes tratados con balones compliantes respecto a los no compliantes (Miley et al., 2011). Los balones no compliantes presentan una mayor fuerza radial respecto a los compliantes por lo que su diámetro nominal debe elegirse con meticulosidad en función del calibre original de la arteria. En estos balones el diámetro de inflado es controlado en base a la presión de insuflación. Los balones compliantes presentan menor fuerza radial por lo que en caso de hiperinsuflación asocian menor riesgo de rotura o disección arterial (Miley et al., 2011). Estos balones están disponibles en un número limitado de tamaños y el diámetro de inflado debe ser controlado en base al volumen de contraste inyectado y bajo supervisión fluoroscópica, controlando de forma continua que el calibre de balón no exceda el tamaño original de la arteria y evitando que se presente dificultad en el inflado manual (precisa de un feedback visual y táctil). El balón debe ser inflado lo menor posible para alcanzar el objetivo deseado y nunca debe superar el diámetro original del vaso para evitar su ruptura. Eskridge, realizó dilataciones progresivas del balón en una secuencia de cuatro pasos (iniciando con el 25% de inflación, luego 50% de inflación, luego 75% de inflación y finalmente 100% de inflación) con deflaciones intercaladas para permitir la comprobación del calibre arterial, evitar isquemias prolongadas y reducir las complicaciones tromboembólicas (Eskridge et al., 1998). Se han publicado algunos casos de angioplastias realizada mediante stent-retriever con buenos resultados angiográficos. Este dispositivo permitiría alcanzar segmentos

arteriales distales no accesibles con balones y potencialmente con menor riesgo de complicaciones (Jestaedt et al., 2008; Bhogal et al., 2016). No se conoce el efecto a largo plazo de esta técnica sobre el pronóstico clínico y son necesarios ulteriores estudios para valorar su eficacia. Una posible desventaja de esta técnica es que podría tener menor efecto de estiramiento sobre la pared arterial, por lo que la alteración de la contractilidad podría ser solo transitoria. En los estudios histológicos sobre modelos animales de trombectomía mecánica realizadas con stent-retriever se ha observado principalmente daño del endotelio y leve alteración de la túnica media con rotura de algunas fibras elásticas (Peschillo et al., 2017; Arai et al., 2016). Las principales ventajas de la terapia mediante vasodilatadores intra-arteriales son su relativa facilidad para ejecutarse y su bajo riesgo de complicaciones, siendo la hipotensión transitoria la más frecuente. La mayor desventaja es que presenta un efecto transitorio, normalmente de algunas horas, disminuyendo después de forma progresiva, lo que conlleva en algunos pacientes a una necesidad de realizar varios procedimientos seguidos. En una serie reciente de casos tratados con calcioantagonistas por vía intra-arterial, solo un tercio de los pacientes necesitaron más de un procedimiento (Park et al., 2017). En caso de ausencia de respuesta clínica o angiográfica, algunos autores han propuesto el uso de una perfusión intra-arterial continua, aunque esta técnica implica un mayor riesgo de complicaciones tromboembólicas e infecciosas (Doukas et al., 2011). Debido a que los fármacos utilizados presentan un efecto vasodilatador tanto en las arterias cerebrales proximales como en las distales, su uso puede ser especialmente ventajoso en el tratamiento del vasoespasmo difuso y en los vasos distales que no son accesibles mediante la angioplastia mecánica. Los vasodilatadores generalmente utilizados son de la familia de los calcioantagonistas como el nicardipino, el verapamil o el nimodipino. A pesar de su amplio uso en el pasado, actualmente la papaverina es poco utilizada debido a que puede presentar un efecto neurotóxico. La dosis y la forma de administración de estos medicamentos no están definidas. Algunos autores utilizan pequeños bolos repetidos mientras otros prefieren la infusión lenta (Albanese et al., 2010). En el caso del nimodipino, se recomienda una perfusión lenta debido a que las soluciones comercializadas presentan como principal excipiente el alcohol etílico, y este podría determinar efectos tóxicos sobre el

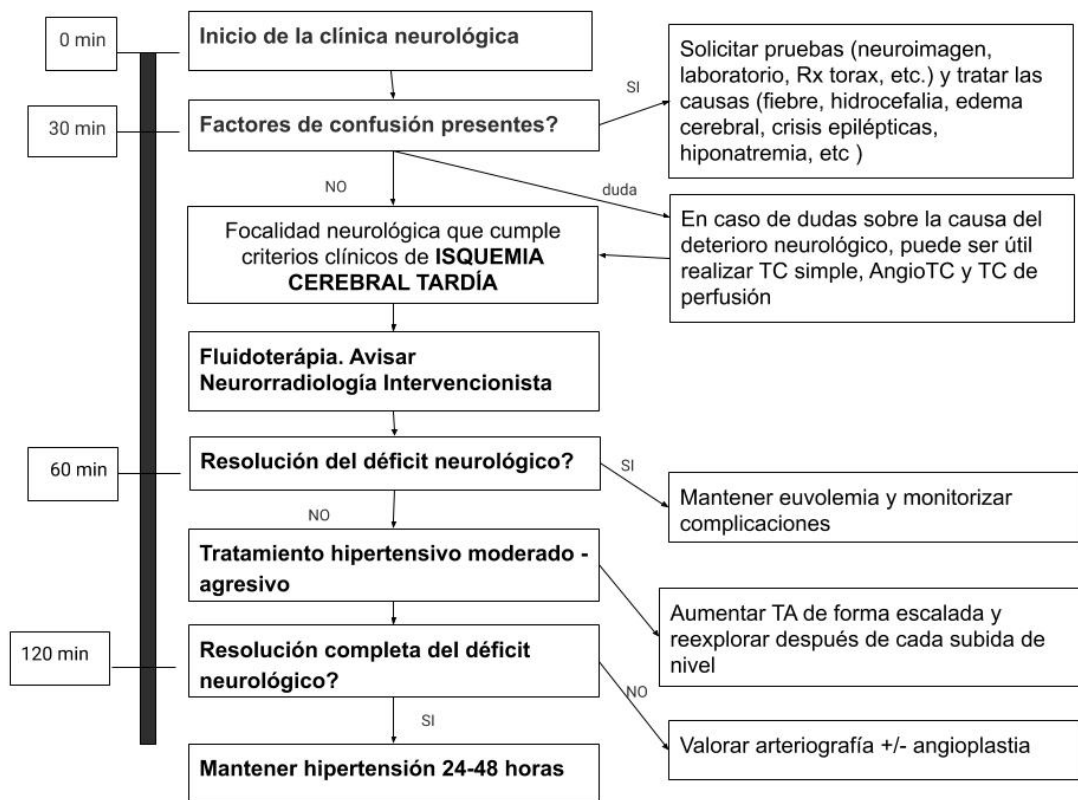
endotelio si es infundido en altas concentraciones. Cada frasco de nimodipino contiene 50 ml de solución, con una concentración de principio activo de 0,2mg/ml, lo que corresponde a un total de 10 mg por ampolla y una cantidad de 12,5 ml de etanol (lo que equivale a 250 ml de cerveza). Habitualmente, entre 1 y 3 mg de nimodipino se diluyen con 15-45 ml de solución fisiológica para obtener una dilución del 25%, que se infunde lentamente durante 10-30 minutos. Se puede repetir la administración si la TA se mantiene controlada y no se observa mejoría angiográfica después de 15 a 20 minutos. En la literatura existente no se han superado dosis máximas de 5 mg por procedimiento. Las soluciones de verapamilo vienen comercializadas en ampollas de 2 ml, con una concentración de principio activo de 2,5mg/ml. Normalmente se diluye en solución salina fisiológica hasta una concentración final de 0,5 mg/ml y se infunde a una velocidad de 0,5 mg por minuto. Las dosis que habitualmente se infunden en cada arteria son entre 2 y 10 mg, aunque hay mucha variabilidad en los protocolos de tratamiento y en la literatura se han administrado dosis máximas de hasta 720 mg en caso de utilizar perfusión continua (Jun et al., 2010; Albanese et al., 2010). En muchos centros se ha optado por utilizar la combinación de angioplastia mecánica con la infusión de vasodilatadores en el mismo acto (Schuknecht et al., 2005). Estos dos procedimientos pueden realizarse de forma simultánea si se utilizan microcatéteres-balones con doble luz como el Scepter XC.

3.11 PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

El tratamiento de la ICT representa unos de los mayores retos en la medicina moderna. Para su manejo es indispensable la participación de varias especialidades médicas y quirúrgicas altamente especializadas que deben trabajar de forma integrada como unidades multidisciplinarias. Debe existir una comunicación fluida y una elevada coordinación entre los servicios implicados para poder ofrecer en todo momento la mejor opción terapéutica. Se trata además de una patología extremadamente severa que necesita algoritmos

diagnósticos y terapéuticos altamente complejos. En muchas ocasiones la toma de decisión debe ser rápida y muy variable según el escenario clínico, por lo que es recomendable establecer unos protocolos de actuación mediante consenso interhospitalario. Para entender mejor el manejo de esta patología se detallan a continuación unos posibles protocolos de actuación (Figura 1.17, 1.18 y 1.19).

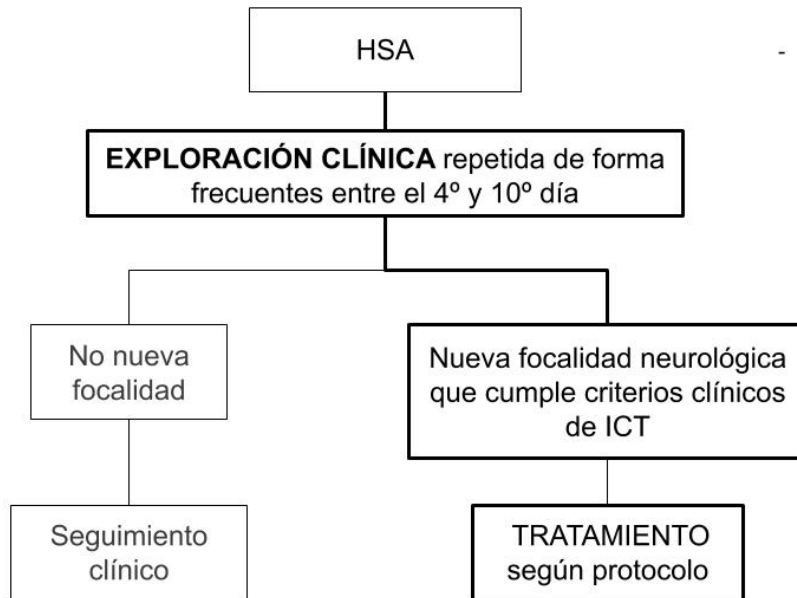
Figura 1.17. Protocolo de tratamiento de la ICT.



Algoritmo terapéutico en pacientes con HSA y sospecha clínica de ICT. Protocolo específico para pacientes no sedados con buena situación clínica (WFNS o HH entre grado I y grado III).

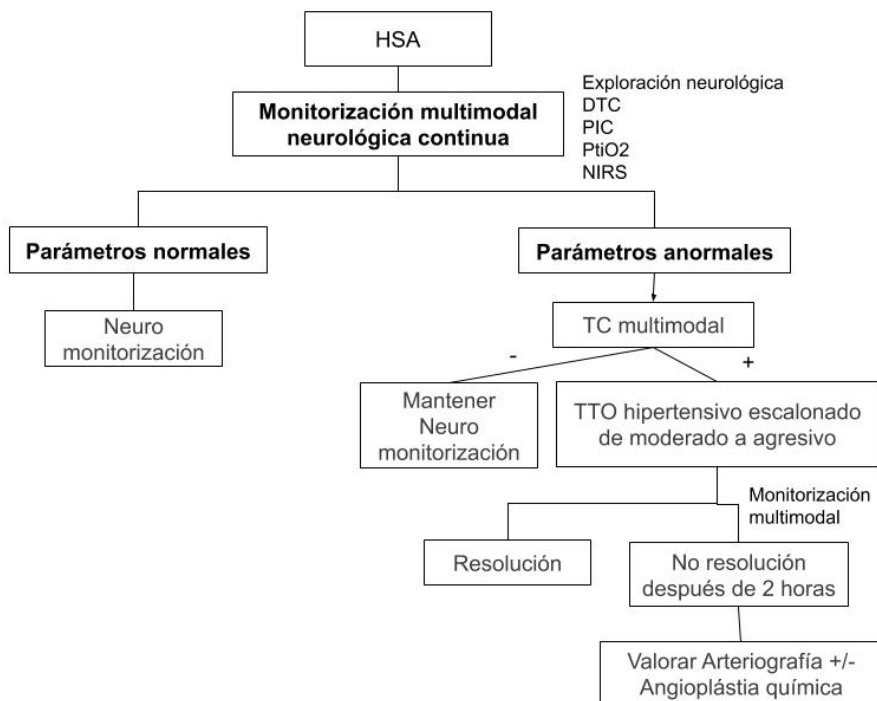
Modificado de Oliveira et al., 2015.

Figura 1.18. Monitorización de la ICT en pacientes con HSA de bajo grado.



Protocolo de monitorización específico para pacientes no sedados y con buena situación clínica (WFNS o HH entre grado I y grado III). ICT: isquemia cerebral tardía.

Figura 1.19. Monitorización de la ICT en pacientes con HSA de alto grado.



Protocolo de monitorización específico para pacientes sedados o con mala situación clínica (WFNS o HH entre grado IV y grado V). DTC: Doppler transcraneal. PIC: sensor de presión intracraneal. PtiO2: presión tisular de oxígeno. NIRS: oximetría cerebral transcutánea basada en la espectroscopia cercana al infrarrojo. TC multimodal: TC simple, AngioTC de arterias cerebrales, TC de perfusión cerebral.

4. PREDICCIÓN DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

En los pacientes que sobreviven a la HSA inicial, la ICT es la principal causa de morbimortalidad y, por tanto, en caso de poder ser modificada, podría mejorar significativamente el pronóstico de estos pacientes. Conseguir herramientas eficientes en la predicción de la ICT, resultaría sumamente útil para estandarizar los protocolos de tratamiento y monitorización en la HSA aneurismática. Los pacientes con bajo riesgo de esta complicación, no necesitarían estancias prolongadas en cuidados intensivos y podrían ser dados de alta de forma precoz con mayor seguridad, disminuyendo los costes y las complicaciones asociadas con una hospitalización prolongada. A pesar de esto, los modelos actuales para la predicción de la ICT no presentan una sensibilidad elevada, probablemente porque todavía no se conoce con exactitud la fisiopatología de esta complicación. Junto con el estado clínico inicial, la distribución de sangre subaracnoidea visualizada en el TC realizado al ingreso, son los únicos elementos que han demostrado una relación consistente con la ICT (Rooij et al., 2013; Inagawa et al., 2015; Foreman et al., 2017). Los factores radiológicos más relacionados con la ICT son la cantidad total de sangre y la presencia de coágulos gruesos en el espacio subaracnoideo. Existen algunos estudios que han utilizados métodos automáticos para cuantificar de la cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo. Estos sistemas de medición son más exhaustivos respecto a los métodos visuales, aunque poco empleados en la práctica clínica diaria debido a que necesitan de software específicos difícilmente accesibles (Ko et al., 2011, Jiménez-Roldán et al., 2013). A lo largo de los últimos 40 años, se han introducido varias clasificaciones radiológicas de la HSA. La primera escala fue introducida por Fisher y colaboradores en la década de los 90. Inicialmente publicaron un estudio para la evaluación de la distribución de la hemorragia subaracnoidea aneurismática en las imágenes de TC (Fisher et al., 1980). En este trabajo retrospectivo, incluyeron solo los pacientes a los cuales se realizó un TC en los primeros 5 días después de la HSA inicial y una arteriografía cerebral en el periodo de vasoespasmo angiográfico. Encontraron una fuerte correlación para el desarrollo del vasoespasmo angiográfico severo y de la ICT

(definido entonces como vasoespasmo sintomático) con la presencia de abundante sangre en el espacio subaracnoideo en forma de coágulos mayores a 3 x 5 mm en el plano horizontal o mayores de 1 mm en el plano vertical. En base a estos hallazgos elaboraron una escala para la predicción del vasoespasmo (Tabla 1.14) que fue validada prospectivamente tres años después en una serie de 41 pacientes.

Tabla 1.14. Escala de Fisher.

GRADO	DEFINICIÓN	INCIDENCIA MEDIA
I	Sin sangre detectable en la TC	6%
II	Sangre difusa no suficientemente densa como para formar coágulos gruesos y homogéneos: < 1mm de espesor en cisternas verticales	18%
III	Colección de sangre en forma de coágulos densos: > 1mm de espesor en el plano vertical (cisura interhemisférica, cisterna insular, cisterna ambiens) o más de 3 x 5mm en el plano horizontal (cisterna silviana, supraselar o interpeduncular)	51%
IV	Sin hemorragia subaracnoidea o con sangre difusa en cisternas basales, pero con hematoma intracerebral y/o intraventricular.	27%

Escala de Fisher y su incidencia en una revisión sistemática (Van deer Steen et al., 2019).

Esta escala fue la primera en asignar un grado basado en el patrón de sangre visualizado en la exploración de neuroimagen inicial y actualmente sigue siendo la más conocida y utilizada a pesar de que presenta numerosas limitaciones que se detallarán a continuación: a) se desarrolló cuando la tecnología de los aparatos de TC tenía una resolución muy inferior respecto a la actualmente disponible (Figura 1.20);

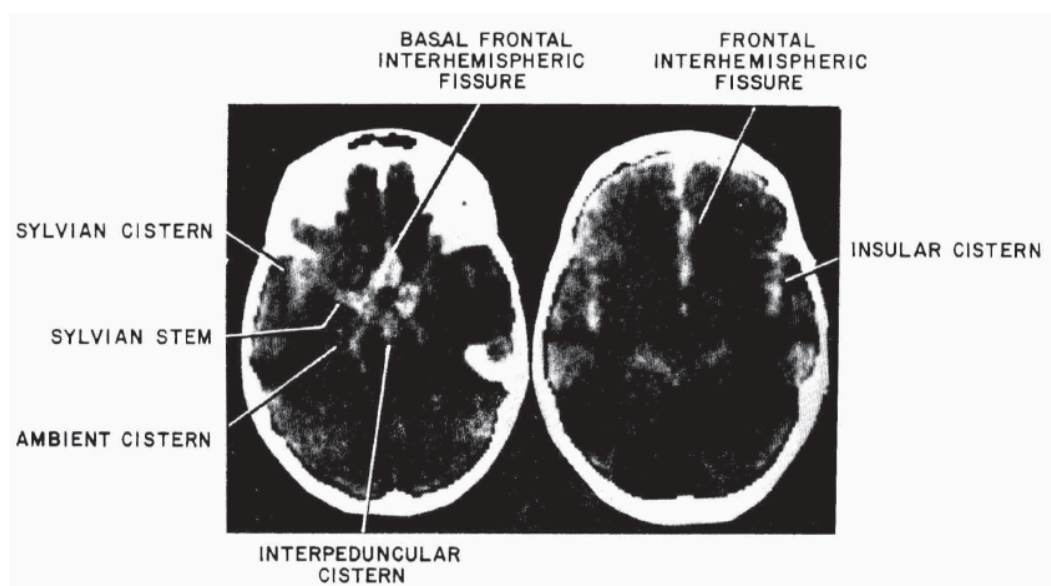


Figura 1.20. Estudio de Fisher sobre la ICT. Imagen tomada desde el artículo original de Fisher y colaboradores del 1980. Se puede notar la baja calidad de las imágenes del TC.

b) las mediciones fueron realizadas en imágenes de TC impresas en placas por lo que fueron poco precisas; c) la interpretación de la escala resulta compleja y subjetiva, siendo su aplicación poco intuitiva; d) aunque algunos autores han descrito una baja variabilidad entre observadores, los índices de concordancia son predominantemente bajos y marcadamente diferentes entre los estudios presentes en la literatura (Kramer et al., 2008); e) en la descripción original, el 4º grado de la escala, consiste en pacientes con hematoma intraparenquimatoso o hemorragia intraventricular sin coágulo cisternal grueso (sin HSA visible o con sangrado cisternal difuso), a pesar de ser el grado más alto de la escala, no presenta el mayor riesgo de ICT, asociando una tasa significativamente inferior respecto al grado 3º (Fisher et al., 1980; Kistler et al., 1983; Smith et al., 2005; Frontera et al., 2006; Kramer et al., 2008). No es infrecuente que los pacientes con sangre intraparenquimatoso o intraventricular y hemorragia cisternal gruesa sean clasificados por error como grado 4; f) entre los grados 1, 2 y 4, se ha descrito solo una pequeña diferencia en cuanto al riesgo de ICT (Claassen et al., 2001; Kramer et al., 2008) y la única puntuación que se asocia con un riesgo significativamente alto para ICT es el grado 3, con una sensibilidad alta (87%) pero una especificidad baja (44%) para predecir esta complicación; y finalmente g) gracias a la gran definición de imagen que se pueden obtener con los equipos

de TC modernos, resulta difícil encontrar hemorragias cisternales con espesor menor a 1 mm, por lo que, si se utilizan de forma estricta los criterios diagnósticos originales, pocas HSA podrían ser clasificadas como grado 2 o 4, mientras la gran mayoría tendría que ser clasificada como grado 3.

La escala de Hijdra fue descrita en el 1988 (Hijdra et al., 1988). Presenta una concordancia interobservador elevada (Woo et al., 2016; Jimenez-Roldán et al., 2013; Norden et al., 2006) y podría ser superior a la escala de Fisher para predecir la ICT (Kramer et al., 2008; Siddiqui et al., 2014) aunque la evidencia al respecto es escasa debido a que se ha empleado en pocos estudios de investigación (van deer Steen et al., 2019). En esta escala, la cantidad de sangre viene valorada por separado en 10 cisternas y en los 4 ventrículos. Es un sistema semicuantitativo para medir la cantidad total de sangre en el espacio subaracnoideo y en el intraventricular. Para la HSA en las cisternas, la suma total máxima es de 30 puntos. Para cada cisterna, una puntuación de 0 indica la ausencia de sangre, la de 1 corresponde con una mínima cantidad de sangre (apenas visible), la de 2 con una moderada cantidad de sangre y la de 3 para las cisternas completamente rellenas de sangre. En cuanto al sistema ventricular, la suma total máxima es de 12 puntos. Una puntuación de 0 significa ausencia de sangre, la de 1 la presencia de una pequeña cantidad de sangre, la de 2 para un ventrículo parcialmente relleno y la de 3 para un ventrículo completamente relleno de sangre. Aunque un resultado elevado en la suma total se asoció de forma independiente con el riesgo de ICT, no se estableció un valor umbral clínicamente útil. Actualmente esta escala es poco empleada debido a su complejidad de uso, dado que para su aplicación deben realizarse numerosas mediciones y cálculos. A pesar de su escasa utilidad en la práctica clínica diaria, esta escala ha sido de gran valor para otros investigadores porque analiza con gran detalle la distribución de la sangre cisternal e intraventricular. Estudios posteriores han podido planificarse en base a los métodos empleados y a los hallazgos descubiertos por Hijdra. Como la asociación entre la ICT y la cantidad de HSA en el sistema ventricular, que se describió por primera vez en este estudio. Por este motivo, en el 2001 Claasen y colaboradores, desarrollaron la escala de Fisher revisada (Claasen et al., 2001), que asigna más importancia al componente de sangre intraventricular (Tabla 1.15). Entre las principales diferencias respecto a la escala de Fisher original, introduce una categoría que

incluye HSA cisternal gruesa y hemorragia intraventricular. Los autores observaron un incremento de riesgo por cada grado de la escala. En este estudio se incluyó un factor temporal, incluyéndose solo los pacientes que recibieron su primera prueba de neuroimagen entre las primeras 72 horas desde el inicio de la clínica.

Tabla 1.15. Escala de Fisher revisada.

GRADO	DEFINICIÓN
0	HSA: no; HIV: no
I	HSA: mínima/fina; HIV: no presente en ventrículos laterales
II	HSA: mínima/fina; HIV: presente en ambos ventrículos laterales
III	HSA: densa*; HIV: no presente en ventrículos laterales
IV	HSA: densa*; HIV: presente en ambos ventrículos laterales

*Tabla en la que se exponen los grados de la escala de Claasen, también llamada escala de Fisher revisada. HIV: hemorragia intraventricular. HSA: hemorragia subaracnoidea. *HSA densa: coágulo denso que rellena completamente una o más cisternas/cisuras.*

En base a estos hallazgos, en el año 2006, Frontera y colaboradores, desarrollaron la escala de Fisher Modificada (Frontera et al., 2006), en la cual los pacientes vienen clasificados en base a la presencia o ausencia de hemorragia intraventricular, tanto si presentan coágulos cisternales gruesos o no (Tabla 1.16). A diferencia de la escala de Fisher original, la de Fisher modificada ha sido diseñada específicamente para predecir los fenómenos isquémicos tardíos, es más intuitiva por lo que presenta una mayor concordancia entre observadores y además muestra un aumento creciente del riesgo de ICT por cada grado en la escala (Kramer et al., 2008). La ventaja principal de esta escala es que parece tener un mayor poder predictivo respecto a la escala de Fisher original (Kramer et al., 2008), probablemente porque añade la hemorragia intraventricular como factor independiente para ICT. En este estudio retrospectivo, se incluyeron 1.355 pacientes con HSA aneurismática confirmada con neuroimagen o punción lumbar. En este estudio no se precisó si existía un criterio temporal de exclusión, por lo que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de HSA sin especificar el tiempo de evolución desde el inicio de la clínica. Otra debilidad de esta escala es que no se establecieron criterios

objetivos para clasificar la HSA como gruesa o fina, así como tampoco para diferenciarla en focal o difusa.

Tabla 1.16. Escala de Fisher Modificada.

GRADO	DEFINICIÓN	INCIDENCIA MEDIA	ICT
0	HSA: no; HIV: no	20% grado 0 y I conjuntos	21% grado 0 y I conjuntos
I	HSA: fina focal o difusa; HIV: no		
II	HSA: fina focal o difusa. HIV: si	11%	26%
III	HSA: gruesa focal o difusa; HIV: no	30%	30%
IV	HSA: gruesa focal o difusa; HIV: si	39%	42%

Grados de la escala de Fisher Modificada. Incidencia media de cada grado y su proporción de pacientes que desarrolló ICT. Datos según una revisión sistemática (van deer Steen et al., 2019). HIV: hemorragia intraventricular. ICT: isquemia cerebral tardía.

En el año 2012, Wilson y colaboradores desarrollaron la escala radiológica del Instituto Neurológico de Barrow (BNI) para la predicción de la ICT, basada en la medición en milímetros de espesor del coagulo cisternal más grueso. De acuerdo con la escala BNI, un aumento en el espesor de la HSA se corresponde con un mayor riesgo de desarrollar ICT (Wilson et al., 2012). Esta clasificación no utiliza criterios relativos a la cantidad de hemorragia intraventricular, dado que por cada grado de la escala no se observaron diferencias en las tasas de ICT en base a la presencia o ausencia de hemorragia intraventricular. Tampoco en este estudio se precisó de un criterio temporal de exclusión. La escala permite una subclasificación de los coágulos cisternales gruesos y comprende 5 grados, de acuerdo con un aumento en el espesor de la sangre medido perpendicularmente a la cisterna o fisura (Tabla 1.17). En un estudio comparativo retrospectivo, la escala de Barrow presentó mayor poder predictivo para los infartos isquémicos respecto a la escala de Fisher original (Dengler et al., 2017).

Tabla 1.17. Escala de Barrow.

GRADO BNI	DEFINICIÓN
1	No hay HSA visible
2	≤5 mm
3	6–10 mm
4	11–15 mm
5	16–20 mm

Grados de la escala del Instituto Neurológico de Barrow (BNI). mm: milímetros.

La ventaja de la escala de Barrow es que posee unos criterios objetivos de clasificación, así como una gran facilidad y rapidez de aplicación. La desventaja es que no incluye la valoración de la hemorragia intraventricular. Según la literatura científica actual, parece claro que la cantidad del volumen de hemorragia intraventricular (HIV) se asocia con un mayor riesgo de ICT. En un estudio del año 2018, Eagles y colaboradores, descubrieron que la medición exhaustiva de la cantidad de sangre intraventricular mejoró la predicción de la ICT cuando era usada de forma conjunta con la escala de Fisher Modificada (Eagles et al., 2018). Para medir la cantidad de sangre intraventricular, utilizaron un sistema semicuantitativo derivado de la escala de Graeb (Graeb et al., 1982) similar al método empleado en la escala de Hijdra (Hijdra et al., 1988) y que nombraron como escala de Graeb Modificada (mGS) (Tabla 1.18). En este estudio observaron que, para cada grado en la escala de Fisher Modificada, un aumento en la cantidad de sangre intraventricular según la puntuación mGS, se asociaba con mayor riesgo de ICT y especialmente evidente para una puntuación mayor a 3. En base a estos hallazgos crearon una nueva escala (Tabla 1.19).

Tabla 1.18. Escala de Graeb Modificada.

GRADO DE OCUPACIÓN	CANTIDAD DE SANGRE
0	Ventrículo sin sangre
1	Ventrículo relleno < 25%
2	Ventrículo moderadamente relleno
3	Ventrículo completamente relleno

Grados de ocupación de los ventrículos en el sistema de Graeb modificado.

Tabla 1.19. Escala de Eagles.

GRADO	Hemorragia cisternal	Hemorragia intraventricular
1	Fina	Ausente
2a	Fina	mGS ≤ 3
2b	Fina	mGS > 3
3	Gruesa	Ausente
4a	Gruesa	mGS ≤ 3
4b	Gruesa	mGS > 3

mGS: escala de Graeb Modificada.

Las escalas que utilizan exclusivamente criterios radiológicos podrían resultar incompletas para la predicción de la ICT, debido a que no tienen en cuenta otros factores de riesgo asociados. Por este motivo, Crobeddu y colaboradores, en el año 2012 (Crobeddu et al., 2012), realizaron un estudio para identificar los pacientes con HSA aneurismática y muy bajo riesgo para desarrollar ICT. Encontraron que la edad mayor a 68 años, un grado clínico de I-III en la escala de WFNS y un grado radiológico de I o II en la escala modificada de Fisher, fueron independientemente relacionados con la ausencia de ICT. De la misma forma, en el año 2013, de Rooij y colaboradores desarrollaron una tabla de predicción de riesgo (de Rooij et al., 2013; Foreman et al., 2017) basada en las características de admisión de los pacientes al ingreso. En su estudio valoraron numerosos factores relacionados con la ICT descritos en la literatura existente. Se incluyeron solo los pacientes que fueron ingresados en las primeras 72 horas desde el inicio de la clínica. Los autores concluyeron que existía una mayor asociación para 4 factores predictivos: la condición clínica al ingreso, la edad, la cantidad de sangre cisternal e intraventricular. Lee y colaboradores, en el 2018 realizaron un estudio similar, valorando varios factores de riesgo (Lee et al., 2018). Encontraron una mayor asociación para los pacientes más jóvenes (40 a 59 años), con aneurisma de la circulación anterior y un alto grado en la escala de Fisher modificada (grado III-IV). La complejidad de estos sistemas de puntuación compuestos por numerosos ítems es la razón por la que se Oliveira y colaboradores elaborasen en el año 2015 la escala clínico-radiológica Vasograde. De forma muy intuitiva y sencilla, combina la puntuación WFNS y la escala modificada de Fisher para estratificar a los pacientes en base al riesgo de ICT en tres grupos (Tabla 1.20).

Tabla 1.20. Escala Vasograde.

VASOGRADE	WFNS	mFisher	OR
Green	1-2	1-2	1
Yellow	1-3	3-4	1.31
Red	4-5	cualquiera	3.19

Grados en la escala Vasograde. WFNS: grado de severidad clínica según la clasificación World Federation of Neurosurgical Societies. mFisher: grado radiológico según la escala de Fisher Modificada. OR: odds ratio, asociación de la ICT para cada grado de la escala.

Esta escala es especialmente útil en los pacientes con alto grado de severidad clínica al ingreso que presentan volúmenes bajos de HSA y para los pacientes con un buen grado clínico y un volumen desproporcionadamente grande de sangre cisternal o ventricular. Cuando se propone una nueva escala, habitualmente es comparada con la escala de Fisher original. En la actualidad existen muy pocos trabajos científicos que comparan el poder predictivo de las nuevas escalas radiológicas. El estudio de Kramer y colaboradores (Kramer et al., 2008) evalúa en una serie de 271 pacientes la escala de Fisher original, la escala Claassen y la escala de Fisher Modificada. Respecto a la escala de Fisher original, encontraron que la de Fisher modificada y la de Claassen presentaban una mayor concordancia entre observadores y un poder predictivo mayor. En su estudio resaltaron también que la hemorragia intraventricular, asocia solo un leve aumento de riesgo de ICT (Figura 1.21).

Scale & Score	Delayed Infarction		
	Proportion (%)	OR (95% CI)†	p Value
Fisher			
1	1 of 6 (17)	reference value	
2	0 of 30		
3	45 of 151 (30)	14.9 (2.0–111.8)	<0.01
4	5 of 50 (10)	3.9 (0.4–34.8)	0.22
modified Fisher			
0	1 of 7 (14)	reference value	
1	1 of 32 (3)		
2	5 of 48 (10)	2.2 (0.4–11.7)	0.38
3	9 of 34 (26)	6.7 (1.3–33.5)	0.02
4	35 of 116 (30)	8.0 (1.8–35.0)	<0.01
Claassen			
0	1 of 7 (14)	reference value	
1	4 of 51 (8)		
2	3 of 31 (10)	1.1 (0.3–5.1)	0.87
3	21 of 72 (29)	4.4 (1.5–12.4)	<0.01
4	22 of 76 (29)	4.3 (1.5–12.2)	<0.01
total	51 of 237 (22)		

Figura 1.21. Estudio de Kramer sobre la ICT. Relación entre los grados radiológicos y la presentación de ICT. Tomada de Kramer et al., 2016.

En cuanto a las escalas clínico-radiológicas los estudios comparativos son aún más escasos. En el año 2017, Foreman y colaboradores, compararon la escala Practical Risk Chart con una variante de la escala Vasograde (definida best-fit model) en la que la situación clínica al ingreso venía valorada con la escala HH y no con la WFNS (Foreman et al., 2016). Ambas escalas predijeron adecuadamente y de forma similar la aparición de ICT. Los autores concluyeron que la escala Practical Risk Chart puede resultar más compleja, por lo que la escala Vasograde y su variante (best-fit model) presentan ventajas en la práctica clínica diaria. En el 2017, Dengler y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo en una cohorte de 392 pacientes (Dengler et al., 2017), para la predicción de infarto isquémico tardío en las imágenes de seguimiento de TC mediante escalas clínicas (HH y WFNS), radiológicas (BNI, mFisher) y mixtas (HAIR y Vasograde). Las tres escalas se compararon en el mismo grupo de pacientes y se observó una incidencia progresiva de infarto isquémico tardío por cada aumento en el grado de la escala mFisher, BNI y Vasograde (Figura 1.22).

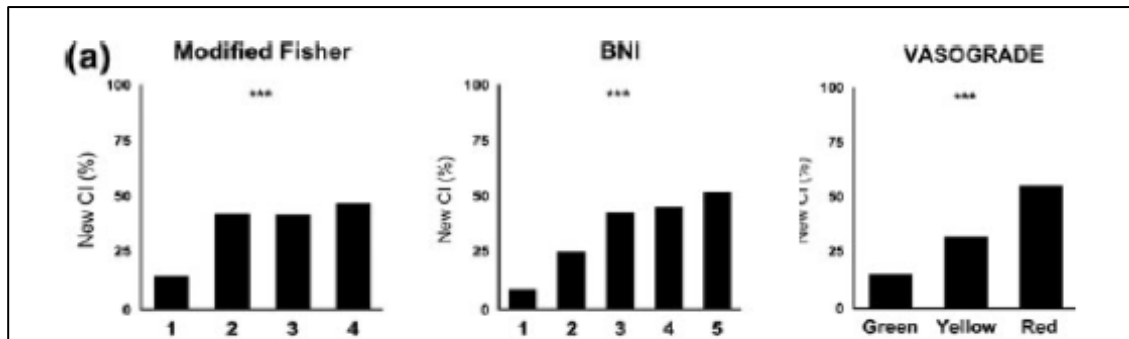


Figura 1.22. Estudio de Dengler sobre la ICT. En estos gráficos se representa la proporción de pacientes (% en ordenadas) que presentaron infarto isquémico por cada grado de las tres escalas. En abscisas se representan los diferentes grados de cada escala. CI: infarto cerebral. Score: grado de la escala. BNI: escala de Barrow. Tomada de Dengler et al., 2017.

La escala Vasograde no fue superior respecto a las escalas clínicas de HH y WFNS. Este estudio presenta una debilidad importante, debido a que no valora la presentación de ICT, siendo el infarto cerebral su medida principal analizada.

5. PRONÓSTICO FUNCIONAL EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Los modelos de pronóstico son herramientas derivadas de análisis estadísticos que pueden servir para predecir la situación funcional de los pacientes con HSA. Combinan varios indicadores derivados de la historia del paciente, el examen físico, las pruebas de laboratorio y radiológicas. Idealmente, estos modelos de predicción estiman el grado de discapacidad a largo plazo al cual los pacientes y familiares tendrán que adaptarse. Estas herramientas tienen el propósito de ayudar a las familias y los médicos a tomar decisiones éticamente desafiantes y, en segundo lugar, a guiar la utilización racional de los recursos limitados para aquellos pacientes que más los necesitan. Para los pacientes con HSA espontánea, no existe una herramienta de pronóstico clínico ampliamente aceptada (Witsch et al., 2016). Tampoco se ha establecido un consenso sobre las medidas de resultado apropiadas para usar en la valoración de la situación clínica después de una HSA aneurismática. Existe una heterogeneidad significativa en términos de la elección del resultado estudiado, el método de medición utilizado y el momento de la evaluación (Andersen et al., 2018). Varios son los factores epidemiológicos, clínicos, radiológicos y de manejo terapéutico que se han relacionado con el pronóstico de los pacientes con HSA aneurismática. Los que presentan mayor asociación son la edad, el grado neurológico al ingreso y la cantidad de sangre en el TC de ingreso. Otros factores asociados de manera menos consistente son la hipertensión arterial, el vasoespasma angiográfico, la hemorragia intraventricular, la ubicación y el tamaño del aneurisma, el método de reparación del aneurisma y algunas mediciones de laboratorio (Jaja et al., 2012). Las puntuaciones clínicas medidas mediante las clasificaciones de HH, GCS o WFNS, se utilizan para realizar una estimación de la gravedad clínica, que es un importante indicador del pronóstico funcional (van Heuven et al., 2008). Algunos autores encontraron que la evaluación del estado clínico presenta mayor poder predictivo cuando viene realizada después de las maniobras de resucitación (grado rWFNS) (Giraldo et

al., 2012). La escala FRESH (Functional Recovery Expected after Subarachnoid Hemorrhage scale) es el único método que ha sido desarrollado específicamente para predecir el pronóstico a largo plazo de los pacientes con HSA (Tabla 1.21). Utiliza la situación clínica según el grado de HH y la puntuación APACHE-II, además de la edad y la posibilidad de resangrado aneurismático dentro de las 48 horas posteriores al ingreso. Esta nueva escala multidimensional ha demostrado mayor utilidad respecto a la escala clínica de HH para predecir la discapacidad, la situación cognitiva y la calidad de vida a los 12 meses (Witsh et al., 2016).

Tabla 1.21. Escala FRESH.

GRADO FRESH	% mRS 4-6
1	3
2	6
3	12
4	38
5	61
6	83
7	92
8	98
9	100

Proporción de pacientes con mal estado funcional (grado 4-6 de la escala de Rankin modificada) a los 12 meses por cada grado de la escala de FRESH.

De la misma forma que se han estudiado los factores asociados a mal pronóstico, también se conocen los factores que pueden predecir una buena situación clínica. En un estudio reciente, los factores principalmente relacionados fueron un buen grado clínico después de la reanimación neurológica, la ausencia de hematomas intraparenquimatosos y de infartos cerebrales por isquemia tardía y no recibir una transfusión de sangre durante la estancia en el hospital (Pegoli et al., 2015). Las dos escalas más empleadas para la valoración funcional de los pacientes con HSA, son la escala modificada de Rankin (en inglés modified Rankin scale - mRS) y la escala de resultados de Glasgow (en inglés Glasgow outcome scale - GOS). Estas escalas funcionales globales se utilizan en la práctica clínica para describir la gravedad de las secuelas neurológicas y seguir objetivamente su evolución temporal de forma rápida y sencilla. En el campo de la investigación se utilizan ampliamente como instrumento de comparación del pronóstico funcional entre grupos diferentes de pacientes con daño cerebral. En

estas escalas, la reproducibilidad intraobservador es bastante elevada, aunque las definiciones son algo arbitrarias y el acuerdo para diferenciar puntuaciones adyacentes, puede ser bajo, particularmente entre los pacientes con grados menores. La escala GOS fue desarrollada en el 1975 por Jennet y Bond, un año después de que se introdujera la escala de coma de Glasgow (Jennett-Bond et al., 1975). En la escala GOS se describen cinco grados de discapacidad funcional: muerte (I), estado vegetativo (II), discapacidad severa (III), discapacidad moderada (IV) y buena recuperación (V) (Tabla 1.22).

Tabla 1.22. Escala de Resultados de Glasgow (GOS).

Descripción clínica	Grado GOS
Buena recuperación	V
Discapacidad moderada	IV
Consciente, pero totalmente dependiente de otras personas	III
Estado vegetativo	II
Muerte	I

Criterios utilizados para graduar la situación funcional después de un daño cerebral según la escala GOS.

Para obtener una mayor significación estadística, en la mayoría de los estudios de investigación se dicotomizan los posibles grados en dos categorías: buenos resultados (grado IV y V) y malos resultados (grado I, II y III). Esta dicotomización refleja la opinión de que la independencia funcional, más que la supervivencia con discapacidad es el resultado deseable.



II. JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

La ICT es la primera causa de muerte y de discapacidad secundaria a la HSA aneurismática. Esta complicación es difícilmente predecible y se le atribuye a una etiología compleja y multifactorial, siendo el vasoespasma arterial el factor principalmente implicado y estudiado con un valor predictivo positivo elevado. Distintos estudios han propuesto marcadores para predecir la ICT asociada a la HSA aneurismática siendo la cantidad y la distribución de la sangre en la exploración inicial de TC sin contraste, el principal factor de riesgo demostrado. La escala de Fisher es la graduación radiológica más conocida y utilizada actualmente para evaluar el riesgo de presentación de la ICT. Algunos autores han cuestionado su utilidad debido a varias limitaciones en su aplicación. En los últimos años, se han propuesto algunas nuevas escalas alternativas que parecen poseer mejor capacidad de predicción. La mayoría de estas escalas utilizan exclusivamente criterios radiológicos, existiendo determinados factores clínicos que sumados a los radiológicos podrían aumentar la especificidad y sensibilidad de estas escalas. Justifica la elaboración de nuestro trabajo la necesidad de comparar el poder predictivo de estas nuevas escalas con las convencionalmente utilizadas en la práctica clínica. Además, resulta valioso conocer el rendimiento que tendrían las escalas radiológicas convencionales, al incluir determinados factores clínicos y radiológicos capaces de aumentar su capacidad en la predicción de la ICT.



III. HIPOTESIS

La cantidad y distribución de la sangre subaracnoidea valorada según escalas de riesgo específicas, es adecuada para predecir la presentación de ICT en los pacientes con hemorragia subaracnoidea secundaria a la rotura de los aneurismas intracraneales. De forma complementaria, la situación clínica y otros factores presentes al ingreso podrían ser empleados para mejorar la capacidad de predecir la ICT.



IV. OBJETIVOS

1. Comparar respecto a la presentación de la isquemia cerebral tardía, la progresividad, la concordancia y la capacidad predictiva de cinco diferentes escalas de riesgo: de Fisher, de Fisher modificada, de Eagles, de Barrow y de Vasograde.
2. Determinar qué variables radiológicas y clínicas presentes al ingreso constituyen factores de riesgo independientes para la isquemia cerebral tardía y si pueden ser utilizados para mejorar la capacidad predictiva de las escalas de riesgo.
3. Valorar la capacidad predictiva de una versión modificada de la escala de Hijdra.



V. MATERIAL Y MÉTODO

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico sobre los pacientes con aneurisma intracraneal roto atendidos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia entre enero del 2010 y diciembre del 2013. La recogida de datos se terminó en junio 2015, por lo que el tiempo de seguimiento mínimo fue de 16 meses. En base a los hallazgos radiológicos y a la situación clínica al ingreso, se aplicaron diferentes escalas de riesgo: de Fisher, de Fisher Modificada, de Eagles, de Barrow y de Vasograde. Se comparó su capacidad para predecir la ICT así como su progresividad y concordancia entre escalas. Además se realizó un análisis comparativo de los pacientes en función a la presentación de la ICT, para identificar los factores predictores o asociados a dicha complicación. Las informaciones se obtuvieron mediante la revisión de todos los documentos incluidos en las historias clínicas en formato digital (hojas de evolución médica y enfermería, informes de alta y de seguimiento ambulatorio), así como las pruebas de imagen presentes en la base de datos del sistema RIS/PACS.

2. POBLACIÓN ESTUDIADA

Durante el periodo indicado, se estudiaron a todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico de HSA, hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa secundaria a rotura de un aneurisma intracraneal y que fueron tratados mediante embolización endovascular o cirugía. Se consideraron los aneurismas saculares o fusiformes de la circulación intracraneal anterior y posterior con confirmación diagnóstica realizada mediante técnica angiográfica o exploración neuroquirúrgica. Se incluyeron todos los casos que cumplieron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

1. diagnóstico confirmado de HSA, hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa no traumática.
2. aneurisma intracraneal demostrado por técnica angiográfica o exploración neuroquirúrgica.
3. tratamiento del aneurisma roto en fase aguda mediante embolización o clipaje.

Criterios de exclusión:

1. edad inferior a los 18 años.
2. no disponer de al menos una prueba de TC craneal en los primeros 4 días desde el inicio de la clínica sugestiva de rotura del aneurisma o que las imágenes no fueran disponibles para su revisión.
3. fallecimiento previo al tratamiento del aneurisma.
4. otras causas de hemorragia intracraneal: aneurismas micóticos, presencia de otras malformaciones vasculares intracraneales tipo MAV o FAV.

3. VARIABLES DEL ESTUDIO

A continuación, se detallan los datos recopilados y analizados en el estudio.

3.1 VARIABLE DEPENDIENTE O DE RESULTADO

La variable de resultado valorada en este estudio fue la presentación de isquemia cerebral tardía (ICT). Los criterios utilizados para definirla fueron los descritos en la guías clínicas y publicaciones recientes (Vergouwen et al., 2010). En nuestro centro, a los pacientes que presentan una HSA con mala situación clínica, es habitual realizar una TC de cráneo de control post-tratamiento y otra previa al alta, por lo que resulta fácil detectar los infartos isquémicos clínicamente silentes. En estos pacientes, sedados o con bajo nivel de conciencia, se clasificó como isquemia cerebral tardía en evolución, una nueva hipodensidad en la TC de control, no atribuibles a la oclusión del aneurisma ni a otra causa. Se consideró que los infartos eran debidos a complicaciones del tratamiento y no a ICT, si una hipodensidad era visible en el territorio del vaso portador del aneurisma en la TC realizada dentro de las primeras 48 horas post-tratamiento. En los pacientes conscientes, se realizó una exploración neurológica periódica con el objetivo de identificar cambios clínicos indicativos de ICT. En caso de apreciar nuevos síntomas neurológicos directamente después del tratamiento, estos se consideraron secundarios al procedimiento y no a la ICT. En nuestro centro, en caso de sospecha clínica de ICT aguda, consideramos necesario realizar un estudio vascular para estimar el grado y distribución del vasoespasmio arterial cerebral, mediante ecografía Doppler transcraneal, arteriografía por catéter o angio-TC con o sin estudio de perfusión-TC. Los pacientes con diagnóstico de ICT recibieron tratamiento médico de forma individualizada por cada paciente, con el objetivo de aumentar la perfusión sanguínea cerebral. En caso de ausencia de respuesta al tratamiento médico, se realizó una angiografía cerebral diagnóstica y posteriormente una angioplastia mecánica y/o farmacológica cuando era objetivado un vasoespasmio moderado o severo.

3.2 VARIABLES INDEPENDIENTES**VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLINICO-EPIDEMIOLÓGICAS****a. Edad y sexo**

Se obtuvieron datos de los pacientes tratados en cuanto a edad (estimada en años) y sexo (varón o mujer).

b. Comorbilidad

Se registró la presencia o ausencia de factores de riesgo cardiovasculares y otras variables clínicas asociadas. Fueron consideradas positivas en caso de estar reflejadas como antecedentes en la historia clínica o en caso de que el paciente o los familiares hicieran referencia al diagnóstico de estas en el momento de la anamnesis. Las variables clínicas que se recogieron fueron: hipertensión arterial, hábito tabáquico, dislipemia, diabetes mellitus, tratamiento crónico con fármacos anticoagulantes orales, historia de cardiopatía isquémica y de accidente cerebrovascular isquémico.

c. Tiempos de diagnóstico y de tratamiento

Se analizaron los tiempos desde el diagnóstico de los aneurismas hasta su tratamiento. Las intervenciones quirúrgicas o endovasculares se realizaron en el periodo establecido según protocolo y dependiente de la gravedad de cada caso, generalmente en un plazo de 72 horas desde el ingreso, siempre que la situación clínica lo permitiera.

d. Estancia

La estancia expresada en días se calculó considerando la fecha de ingreso y de alta domiciliaria o de derivación hospitalaria.

e. Diagnóstico y características de los aneurismas

Desde la información presente en los informes de las arteriografías, se recogieron las características de los aneurismas tratados: número total de aneurismas visualizados, localización anatómica en la vascularización intracraneal y dimensiones.

f. Diagnóstico de la hemorragia subaracnoidea

Se valoró la metodología diagnóstica utilizada para identificar la presencia de hemorragia subaracnoidea. El diagnóstico de HSA espontánea se basó en la existencia de una historia clínica típica de HSA no traumática y de sangre en las cisternas basales o en el sistema intraventricular visualizado en la tomografía computarizada realizada al ingreso. En caso de TC inicial negativa, el diagnóstico de HSA se realizó mediante la identificación de xantocromía en el líquido cefalorraquídeo al realizar una punción lumbar. En los pacientes con clínica sugestiva, pero con TC inicial negativa y punción lumbar no concluyente para HSA, al detectar un aneurisma en las pruebas angiográficas, este se consideraba como roto. La causa de la HSA se confirmó mediante la identificación de un aneurisma intracraneal por Angio-TC, AngioRM o angiografía con catéter. En caso de aneurismas múltiples, el aneurisma responsable de la HSA (“aneurisma roto”) fue identificado en base al patrón de sangrado en la TC basal.

TIPO DE TRATAMIENTO**a. Tratamiento endovascular**

Se estudió el tipo de técnica utilizada para la embolización de los aneurismas. Las posibles opciones de tratamiento fueron: coiling simple, coiling asistido con balón de remodelación, coiling asistido con stent convencional y flow diverter sin coiling (stent derivador de flujo).

b. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento microquirúrgico se realizó habitualmente mediante una craneotomía abierta y colocación de uno o más clips metálicos en el cuello del aneurisma, para ocluirlo y aislarlo del vaso portador.

c. Retratamiento

Para ambos tipos de tratamientos, se estudió la necesidad de una o varias intervenciones adicionales en caso de objetivarse un residuo significativo o recrecimiento aneurismático en los estudios angiográficos de control inmediato.

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

Se registraron las complicaciones presentadas durante el procedimiento endovascular y si estas fueron reversible o permanentes. Se valoraron las siguientes complicaciones:

- rotura aneurismática: se consideró en caso de objetivar durante el procedimiento, la salida de contraste o de parte del coil fuera de los límites del aneurisma.
- migración completa de un coil: se consideró en caso de objetivar la salida completa de un coil, fuera del saco aneurismático y hacia el vaso portador.
- protrusión de una o varias espiras de coil desde el saco aneurismático.
- complicación tromboembólica: en caso de objetivar la oclusión de un vaso intracraneal, debido a la formación de un trombo en el cuello del aneurisma o en el vaso portador, al desplazamiento de una placa de ateroma o a embolias de gas. Esta complicación pudo ser detectada durante el procedimiento endovascular o en las pruebas de imagen de control.
- agregados plaquetarios: formación de trombos adheridos a los dispositivos intravasculares que se resuelven en caso de tratamiento antiagregante precoz.
- oclusión del stent: en caso de objetivar oclusión del stent intravascular (convencional o derivador de flujo).

- disección arterial: en caso de objetivar lesión de la pared arterial visible como pseudoaneurisma, irregularidad en el calibre, estrechamiento u oclusión de la luz del vaso.

SEGUIMIENTO ANGIOGRÁFICO

Cuando clínicamente posible, a todos los pacientes se realizó un control mediante arteriografía post-tratamiento previamente al alta hospitalaria, para confirmar la correcta oclusión del aneurisma y posteriormente de forma periódica, según el tipo de tratamiento realizado y el grado de oclusión obtenido. El grado de cierre de los aneurismas se categorizó según la clasificación de Raymond-Roy modificada (Mascitelli et al., 2015) en cuatro grados: clase I oclusión completa; clase II oclusión subtotal con cuello residual; clase IIIa residuo intramalla; clase IIIb oclusión parcial con residuo aneurismático. El tratamiento endovascular fue considerado viable si al menos un coil, o un stent pudieron ser liberados, en caso contrario se consideró como fracaso técnico. De la misma forma, el tratamiento quirúrgico fue considerado viable si al menos un clip pudo ser colocado.

SITUACIÓN CLÍNICA AL INGRESO Y AL ALTA

a. Situación clínica al alta

Se valoró la situación clínica al alta mediante la escala de resultados de Glasgow (Glasgow Outcome Scale - GOS). Un resultado "bueno" se definió como un GOS de 4 o 5, mientras que un resultado "deficiente" se definió como un GOS entre 1 y 3.

b. Situación clínica al ingreso

En nuestro centro, los médicos intensivistas o los neurocirujanos realizan a todos los pacientes ingresados, una historia clínica detallada y una exploración neurológica completa incluyendo una valoración del nivel de conciencia mediante la escala de coma de Glasgow (GCS). Con esta información, de forma retrospectiva se clasificó la gravedad clínica de la hemorragia al ingreso, según la escala de la federación mundial de neurocirujanos (WFNS) en base a la presencia o no de déficit motor severo. En caso de producirse un empeoramiento clínico durante el traslado hospitalario o la estancia en urgencias, este se consideraba como el grado clínico presentado al ingreso.

CANTIDAD Y DISTRIBUCIÓN DE LA SANGRE EN LA TC DE INGRESO**a. Metodología de la recogida de datos**

En los pacientes con HSA, las TC basales realizadas al ingreso, fueron revisadas por el investigador principal, sin conocer las características clínicas de los pacientes ni tener acceso a los informes de las pruebas de imagen. No se evaluaron los pacientes que fueron sometidos a una primera TC craneal después de 4 días desde el inicio de los síntomas, debido a que la cantidad de HSA disminuye con el tiempo. La revisión de los TC se realizó por medio de los Sistemas de Información de Radiología, Archivo y Comunicación de Imágenes, denominados RIS/PACS, que permiten mediante una red interna interhospitalaria, la visualización de los estudios de radiodiagnóstico realizados en los hospitales públicos de toda la región.

b. Escalas radiológicas y clínico-radiológicas de riesgo para la ICT

En las pruebas de TC revisadas, se valoró la cantidad y la distribución de la sangre presente en el sistema cisternal y ventricular aplicando escalas radiológicas de riesgo de ICT, según las clasificaciones de Fisher Original, de Fisher Modificada, de Eagles, de Vasograde y de Barrow (BNI). También, se utilizó una versión modificada de la escala de Hijdra (Figura 5.1 y 5.2), creada específicamente para ser utilizada en este estudio y similar a la descrita por Bretz

en 2016 (Bretz et al., 2016). Debido a que en la escala de Hijdra puede existir dificultad para diferenciar las cisternas con cantidad moderada de sangre respecto a las totalmente rellenas, se unificaron estos dos grados, que originalmente se calificaron de forma separada. Asimismo, se describió una categoría adicional, caracterizada por coágulos de sangre subaracnoidea, con un efecto de masa local, diferenciable en las imágenes de TC craneal, por ensanchamiento de la cisterna y desplazamiento del parénquima cerebral adyacente. Estos coágulos, habitualmente resultan hiperdensos respecto a la sangre presente en las otras cisternas, aunque no se utilizó ninguna medida para caracterizar su densidad. Cada cisterna se clasificó de la siguiente forma: 0, sin sangre; 1, parcialmente rellena de sangre; 2, completamente rellena de sangre; 3, coagulo de alta densidad que ensancha la cisterna y asocia efecto de masa local (Tabla 5.1). Además de las cisternas descritas en la escala original de Hijdra, se añadieron la cisterna interpeduncular y la prepontina (izquierda y derecha), obteniendo un total de 13 cisternas: A: cisura interhemisférica; B: cisuras de Silvio laterales (izquierda y derecha); C: cisuras de Silvio basales (izquierda y derecha); D: cisternas supraselares (izquierda y derecha); E: cisternas ambiens (izquierda y derecha); F: cisterna cuadrigeminal; G: cisterna interpeduncular; H: cisternas prepontinas (izquierda y derecha) (Tabla 5.2). Los valores asignados a cada cisterna se adicionaron para obtener una suma total, definida como mHS, con un valor comprendido entre 0 y 39.

Tabla 5.1. Graduación según la escala de Hijdra Modificada.

0	Cisterna normal: no se observa sangre en la cisterna.
1	Cisterna parcialmente rellena: la sangre no ocupa todo el espesor de la cisterna
2	Cisterna completamente rellena: la sangre ocupa todo el espesor de la cisterna
3	Coagulo grueso: la sangre ensancha la cisterna

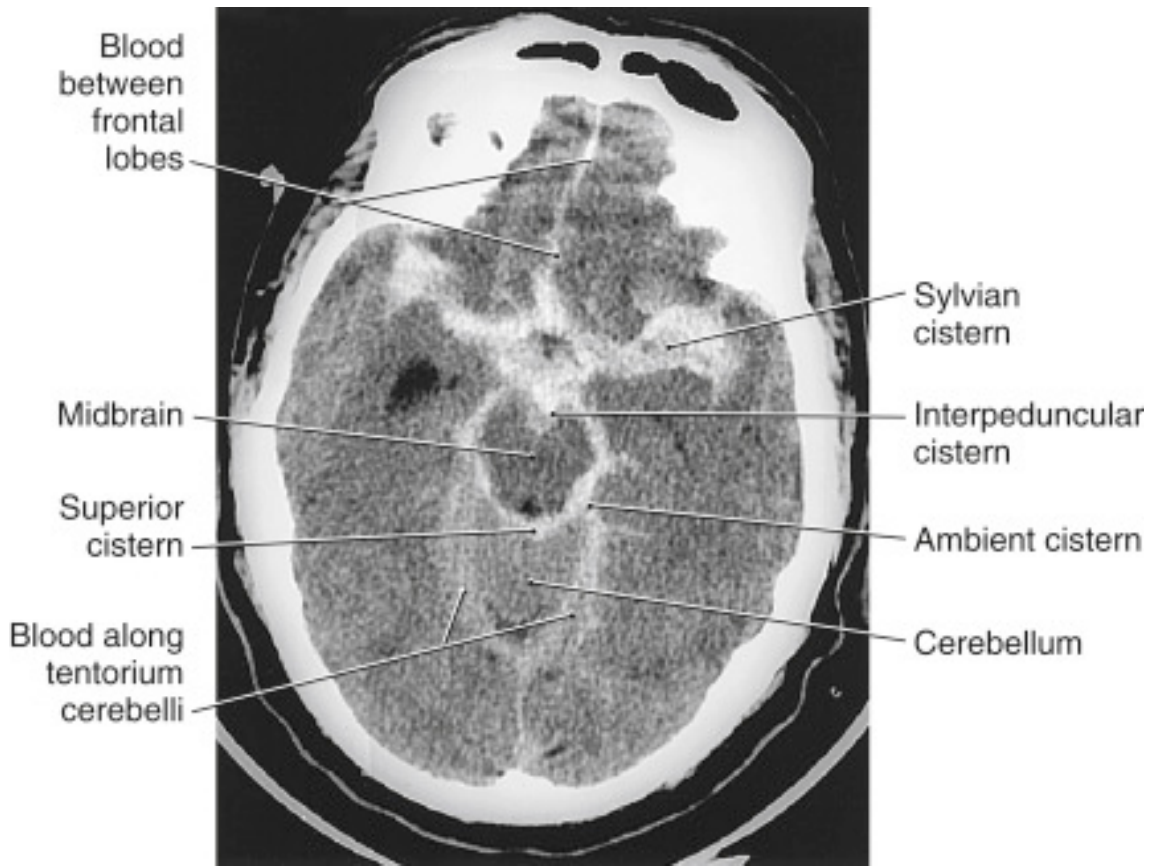


Figura 5.1. Cisternas cerebrales. Tomada de Haines et al., 2018.

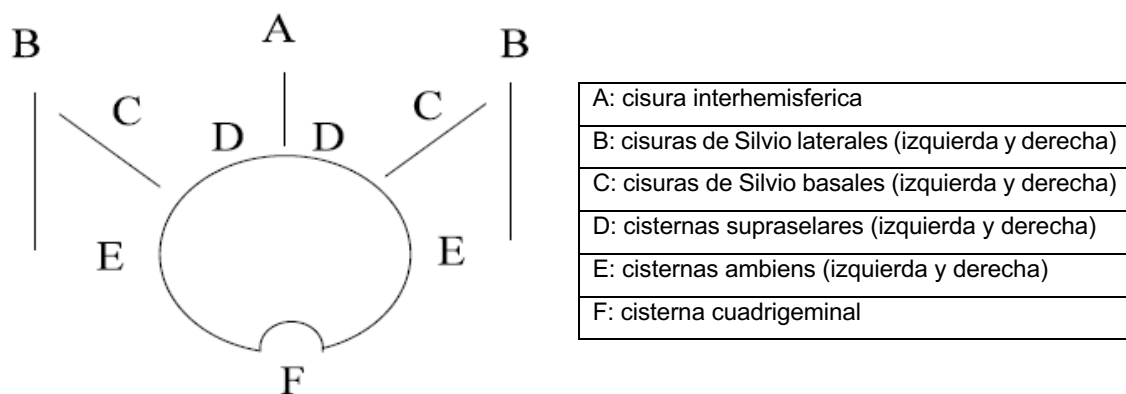


Figura 5.2. Cisternas analizadas en la escala de Hijdra Original. Adaptada de Hijdra et al., 1990.

Tabla 5.2. Cisternas analizadas en la escala de Hidra Modificada.

A: cistura interhemisferica
B: cisturas de Silvio laterales (izquierda y derecha)
C: cisturas de Silvio basales (izquierda y derecha)
D: cisternas supraselares (izquierda y derecha)
E: cisternas ambiens (izquierda y derecha)
F: cisterna cuadrigeminal
G: cisterna interpeduncular
H: cisternas prepontinas (izquierda y derecha)

c. Cantidad de sangre intraventricular

La cantidad de la sangre intraventricular se estimó según la escala de Graeb Modificada (Eagles et al., 2018). Cada ventrículo se clasificó de la siguiente forma: 0, sin sangre; 1, relleno menor al 25%; 2, moderadamente relleno de sangre; 3, completamente relleno de sangre. Los valores asignados a cada ventrículo se adicionaron para obtener una suma total, con un valor comprendido entre 0 y 12. Las puntuaciones totales obtenidas se dividieron según la clasificación de Graeb Modificada, en menores o iguales a 3 y mayores a 3, según propuesto por Eagles y colaboradores.

d. Hematoma intraparenquimatoso

En caso de presencia de hematoma intraparenquimatoso se valoró su tamaño midiendo su diámetro máximo en los planos axiales.

OTRAS COMPLICACIONES DE LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

Se estudió la frecuencia de complicaciones neurológicas no iatrogénicas presentadas durante el ingreso hospitalario: se recogió la presentación de hidrocefalia aguda o subaguda y de resangrado. Se consideró hidrocefalia en caso de presentar una dilatación del sistema ventricular confirmada radiológicamente. El resangrado se definió como un deterioro agudo del estado neurológico durante el ingreso hospitalario, junto con un aumento de hemorragia visible respecto a la TC del ingreso.

4. MANEJO DE LA HSA EN LA REGIÓN DE MURCIA

La Región de Murcia es una comunidad autónoma uniprovincial española y cuenta con una población censada de 1.474.071 personas. El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca cuenta con más de 900 camas y es el único centro de referencia neuroquirúrgico de la región. Por este motivo, todos los pacientes diagnosticados de HSA aneurismática en Murcia, son atendido en este centro. El protocolo de actuación en los pacientes con HSA aneurismática atendidos en nuestro centro sigue las recomendaciones realizadas por las guías internacionales de tratamiento (Connolly et al., 2012).

4.1 PROTOCOLO DE NEUROIMAGEN

Los estudios de TC y AngioTC realizados en nuestro centro, se efectuaron con un equipo multidetector de 64 cortes (GE Lightspeed VCT, Milwaukee, WI, USA). En los estudios de TC basal, se obtuvieron imágenes desde la base de cráneo hasta el vértex mediante cortes secuencial con 5 mm de grosor o mediante adquisición helicoidal. Nuestro protocolo habitual de AngioTC incluye una adquisición helicoidal desde el atlas hasta vértex con técnica de 100-120Kvp y bolus tracking, tras administración de 50-60 ml de contraste no iónico intravenoso y 30 ml de suero con uso de bomba inyectora a 4-5 ml/seg. La configuración de colimación del haz, el tiempo de rotación y el factor de paso fueron optimizados según las recomendaciones del fabricante. Los estudios de AngioRM realizados en nuestro centro, se efectuaron con una resonancia magnética modelo Signa 1,5 T de General Electric o Achieva 1,5 T de Philips, con una antena específica para cráneo y se interpretaron por el personal de la sección de neurroradiología diagnóstica. El protocolo de estudio de resonancia magnética incluyó imágenes axiales, sagitales y coronales, ponderadas en T1, T2 y FLAIR de todo el cerebro y una secuencia angiográfica sin contraste 3D-TOF para la evaluación de las principales arterias intracraneales. Las imágenes angiográficas obtenidas se estudiaron evaluando los cortes axiales individuales

y las reconstrucciones según MIP (maximum intensity projections). Los estudios de angiografía por sustracción digital fueron realizados por un neurorradiólogo intervencionista experimentado. Los equipos utilizados fueron un angiógrafo biplano modelo Artis Zee (Siemens AG, Healthcare Section, Forchheim, Germany) o uno monoplaneo modelo Allura Xper FD20 (Philips Healthcare, Best, the Netherlands), ambos con posibilidad de realizar estudios 3D. Mediante técnica de Seldinger por acceso femoral, se obtuvieron adquisiciones en proyección anteroposterior, lateral y una o dos oblicuas, de los vasos intracraneales, tras realizar inyecciones de ambas arterias carótidas internas y arterias vertebrales con dosis estándar de contraste intravenoso no iónico. Se realizó estudio por angiografía rotacional 3D de forma selectiva en los vasos sospechosos de presentar aneurismas en base a los hallazgos objetivados en AngioTC o al patrón de presentación de la HSA en la TC. En el proceso de interpretación de las imágenes se evaluó la localización y las características morfológicas de los aneurismas, incluyendo el diámetro máximo y el tamaño del cuello. En caso de ausencia de lesiones vasculares visibles, se realizó un ulterior estudio pasado el tiempo de riesgo de vasoespasmo.

4.2 PROTOCOLO DE TRATAMIENTO DE LOS ANEURISMAS

El equipo utilizado para el tratamiento endovascular fue el mismo que se empleó para la arteriografía diagnóstica. Los aneurismas tratados de forma endovascular fueron habitualmente embolizados durante el mismo procedimiento de la arteriografía diagnóstica. Cuando posible, se realizó una embolización convencional con espiras de coils. En caso de aneurismas complejos, con características geométricas o anatómicas desfavorables, se utilizaron métodos de embolización asistida mediante balón o stent intravascular, siendo menos frecuente la utilización de stent derivador de flujo sin coils. Todos los procedimientos fueron realizados bajo anestesia general y anticoagulación sistémica mediante la administración de heparina sódica intravenosa (generalmente entre 3000 y 5000 UI) después de liberar los primeros coils en el saco aneurismático. La elección del tipo de tratamiento para cada paciente con

diagnóstico de aneurisma cerebral se realizó por parte de un equipo multidisciplinar constituido por neurorradiólogos intervencionistas y neurocirujanos, ya sea con embolización endovascular, cirugía o técnica mixta. En la mayoría de los casos, las consideraciones anatómicas, como el tamaño, la ubicación y otras características morfológicas, determinaron qué opción terapéutica era la más apropiada para cada paciente. Para la elección del tipo de tratamiento, también se consideraron la situación clínica del paciente y la presencia de hematoma intraparenquimatoso significativo. Solo una minoría de pacientes con HSA masiva y estado clínico severo al ingreso, no se trataron de forma aguda. Los factores que influenciaron la decisión de realizar un tratamiento conservador, fueron: ausencia de mejoría clínica significativa, edad avanzada, mala situación basal y una esperanza de vida reducida por otras enfermedades de base. En caso de objetivar una mejoría en las condiciones clínicas del paciente, se valoró el tratamiento en una etapa posterior.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 23.0. Las características clínico-epidemiológicas y demográficas de la muestra de pacientes, así como los resultados de las escalas de valoración radiológica y clínica, se describieron mediante la construcción de gráficos, tales como diagramas de barras y de sectores para las variables categóricas, e histogramas de barras para las variables continuas. Además, para las variables categóricas se obtuvieron las distribuciones de frecuencias, mientras que para las variables continuas se calcularon la media, la desviación estándar (DE) y los valores mínimo y máximo.

La identificación de factores relacionados con la situación al alta de los pacientes se llevó a cabo mediante la realización de análisis bivariantes. Dado que la mayoría de las variables implicadas en estos análisis eran categóricas u ordinales, se construyeron tablas de contingencia y se analizó la relación estadística entre ambas mediante la prueba Chi-cuadrado, o bien, mediante la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) cuando no se cumplieron los supuestos de aplicación de la prueba Chi-cuadrado. También se calcularon porcentajes condicionales para ayudar a interpretar los análisis que alcanzaron la significación estadística. En estos análisis la magnitud del efecto se estimó mediante el cálculo del odds ratio (y su intervalo de confianza al 95%).

En estos análisis bivariantes, cuando una de las variables fue dicotómica y la otra continua se aplicó la prueba *t* de comparación de medias independientes. Se comprobó el supuesto de homoscedasticidad con la prueba de Levene y, en caso de incumplirse dicho supuesto, se aplicó la corrección de Satterthwaite sobre la prueba *t* de comparación de medias.

Los análisis bivariantes llevados a cabo para comprobar la asociación estadística entre las diferentes escalas clínico-radiológicas, y otros factores clínico-

epidemiológicos y demográficos, y la ocurrencia de ICT fueron exactamente los mismos que los mencionados justo arriba.

Uno de los objetivos de esta investigación fue comprobar el grado de acuerdo en las valoraciones de las diferentes escalas para pronosticar la ocurrencia de ICT. En concreto, los análisis de concordancia se hicieron con las escalas de Fisher (con cuatro categorías), Fisher modificada (con cinco categorías), Barrow (BNI; con cinco categorías), Eagle (con siete categorías) y Vasograde (con tres categorías). Debido a que estas escalas presentan un número diferente de categorías, no fue posible calcular el coeficiente kappa de acuerdo entre ellas. En su defecto, se analizó el grado de concordancia entre cada pareja de escalas aplicando el estadístico χ^2 de Pearson para evaluar la presencia de asociación lineal entre las escalas, y calculando el coeficiente de asociación para variables ordinales gamma de Goodman y Kruskal (G). Un resultado estadísticamente significativo en la prueba de asociación lineal se interpretó como revelando la existencia de acuerdo entre las escalas. Para orientar la interpretación del coeficiente gamma, se utilizó la guía de Altman (Altman, 1991), según el siguiente rango de valores:

- < .20: deficiente
- .21 - .40: baja
- .41 - .60: moderada
- .61 - .80: buena
- .81 – 1: muy buena

Además de estos análisis, con la excepción de la escala de Fisher original, las otras cuatro escalas se dicotomizaron en dos categorías: bajo vs. alto grado de riesgo de ICT. En este caso sí fue posible calcular el coeficiente kappa de Cohen de acuerdo inter-escalas, así como contrastar la hipótesis de simetría con la prueba de McNemar. Para orientar la interpretación del coeficiente kappa de Cohen, se siguió la guía de Altman, de forma que se consideró un valor de al menos .60 como el mínimo para poder afirmar que existió un acuerdo inter-escalas satisfactorio. La prueba de McNemar permite contrastar la hipótesis de que las proporciones marginales de dos escalas son homogéneas. Un resultado

estadísticamente significativo en la prueba de McNemar es indicativo de que las proporciones marginales de las dos escalas son significativamente diferentes entre sí, apuntando en este caso hacia una evidencia contraria a un buen acuerdo inter-escalas. Todos estos análisis de concordancia se hicieron por separado para el grupo de pacientes que sufrió una ICT y para el grupo de pacientes que no la sufrió.

Para comprobar la precisión diagnóstica de las escalas clínico-radiológicas de Fisher original, Fisher modificada, Barrow, Eagle, Hidra y Vasograde para predecir la ocurrencia de ICT, y teniendo en cuenta que todas las escalas son semi-cuantitativas, para cada escala se construyó el gráfico de la 'curva operativa característica del receptor' (COR), y se calculó el *Área Bajo la Curva* (ABC), junto con su intervalo de confianza al 95%. El registro de la ocurrencia de ICT se tomó como el 'estándar de oro' para analizar la precisión diagnóstica de cada escala para pronosticar dicho evento. El índice ABC cuantifica la precisión de la escala combinando la Sensibilidad y la Especificidad en un único valor. El índice ABC representa la probabilidad de que un paciente seleccionado al azar con ocurrencia posterior de ICT, obtenga en la escala en cuestión un valor superior al de otro paciente seleccionado al azar que no sufrió ICT. Para orientar la interpretación el grado de precisión de la escala según el valor del índice ABC, se utilizó la guía de Argimón (Argimón y Jiménez et al., 2013), según el siguiente rango de valores:

- < .5: precisión inadecuada
- .5 - .69: precisión baja
- .7 - .79: precisión moderada
- .8 - .89: precisión buena
- \geq .9: precisión excelente

Además del índice ABC, con cada escala se calculó la Sensibilidad y la Especificidad para cada valor o categoría de esta, con objeto de identificar qué categoría presenta un mejor balance entre Sensibilidad y Especificidad. La *Sensibilidad* representa la probabilidad de que la escala alcance positivos

correctos, es decir, el número de casos diagnosticados como positivos por la escala (i.e., que sufrirán una ICT) dividido por el número de pacientes que realmente sufrió una ICT. La *Especificidad* representa la probabilidad de que la escala obtenga negativos correctos, es decir, el número de casos diagnosticados como negativos por la escala (i.e., que no sufrirán una ICT) dividido por el número de pacientes que realmente no sufrió una ICT.

Para identificar la categoría óptima de la escala, es decir, la que mejor precisión exhibió, se calcularon cuatro índices que combinan la Sensibilidad y la Especificidad (Unal, 2017): el índice de Youden, el índice Unión (IU), el criterio ER y el método basado en la probabilidad de concordancia (CZ). El *Índice de Youden*, J , se calcula mediante $J = \max (\text{Sensibilidad} + \text{Especificidad} - 1)$, de forma que la categoría de la escala que obtiene el valor máximo de J se considera el punto de corte óptimo de dicha escala para discriminar la ocurrencia de ICT. El *Índice Unión*, IU , se calcula mediante $IU = \min (|\text{Sensibilidad} - \text{ABC}| + |\text{Especificidad} - \text{ABC}|)$, de forma que la categoría con el valor mínimo de IU se considera el punto de corte óptimo para discriminar la ocurrencia de ICT. El *Criterio más próximo a (0, 1)*, ER , representa el punto de corte más próximo a las coordenadas (0, 1) de la curva COR. Este índice se calcula mediante $ER = \sqrt{(1 - \text{Sensibilidad})^2 + (1 - \text{Especificidad})^2}$, de forma que el punto de corte óptimo de la escala es aquel que obtiene el valor ER mínimo. Por último, el *Método de la Probabilidad de Concordancia*, CZ , define el punto de corte óptimo como el valor de la escala que maximiza el producto de la Sensibilidad y la Especificidad, y se obtiene mediante $CZ = \text{Sensibilidad} * \text{Especificidad}$, de forma que el punto de corte óptimo se asigna a la categoría de la escala con el máximo valor de CZ . La categoría de la escala que cumplió con los cuatro criterios, o con la mayoría de éstos, se consideró el punto de corte óptimo para discriminar la ocurrencia de ICT de dicha escala.

Para comprobar la capacidad predictiva de las escalas de Vasograde y de Eagles para pronosticar la ocurrencia futura de ICT, se aplicaron modelos de regresión logística binaria. En todos ellos la variable dependiente fue la ocurrencia de ICT (0: No; 1: Sí). En primer lugar, se aplicaron dos modelos de

regresión logística simples, tomando como única variable predictora la escala de Vasograde. En segundo lugar, para cada escala se aplicaron modelos de regresión logística multivariante, incorporando como predictores aquellas covariables que previamente alcanzaron la significación estadística en los análisis bivariantes que relacionaron cada uno de éstos con la ocurrencia de ICT. En todos estos modelos de regresión logística se interpretó la significación estadística de cada predictor con el estadístico Chi-cuadrado de Wald y se obtuvo el odds ratio (no ajustado) con su intervalo de confianza al 95%, o bien, el odds ratio ajustado en el caso de los modelos de regresión logística multivariantes. La significación sustantiva se estimó calculando el estadístico R^2 de Nagelkerke, que informa del grado en que se logró reducir el error de predicción con el modelo nulo (i.e., el modelo que no contiene ningún predictor). Y la capacidad predictiva de cada modelo se estimó construyendo la tabla de contingencia entre las frecuencias observadas en la muestra relativas a la ocurrencia de ICT y los pronósticos de ocurrencia de ICT realizados por el modelo, y calculando la Sensibilidad y la Especificidad exhibidas por el modelo

6. IMPLICACIONES ÉTICAS Y LEGALES

En todo momento se mantuvo la seguridad y la confidencialidad de los datos debido a que no era posible identificar a los pacientes individualmente en el trabajo final ni en la base de datos. Dado al diseño retrospectivo del estudio y a las características anónimas del conjunto de datos, no fue necesario obtener consentimiento informado individual.



VI. RESULTADOS

1. SELECCIÓN DEL GRUPO FINAL DE PACIENTES

En el periodo examinado se identificaron 180 pacientes con aneurisma roto y tratado de forma endovascular o quirúrgica de los cuales 177 debutaron clínicamente como HSA, hematoma intraparenquimatoso o hemorragia intraventricular y 3 como isquemia cerebral tardía (ICT). En 7 pacientes no fue posible acceder a las imágenes del primer TC debido a que se realizó en otro centro. De los 170 casos restantes, se excluyeron del análisis 23 pacientes (13,5%) porque el primer TC craneal al ingreso se realizó después de 4 días desde el inicio de la clínica. De esta forma se identificaron 147 pacientes que fueron tratados de un aneurisma intracraneal roto y con una prueba de neuroimagen precoz, a los cuales fueron aplicadas las escalas de predicción de la ICT (Figura 6.1).

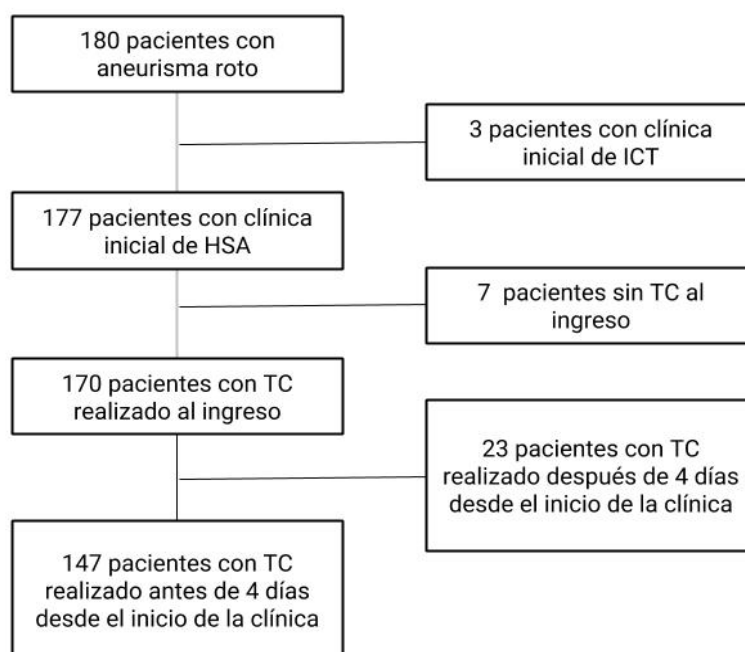


Figura 6.1. Selección del grupo final de pacientes.

De los 3 pacientes que se manifestaron inicialmente como ICT, 2 presentaron síntomas compatibles con HSA en los 7 días anteriores y se trató de forma urgente el aneurisma responsable una vez diagnosticado. Otro paciente que debutó con ICT, manifestó una sintomatología compatible con HSA en los 26 días previos y no se pudo realizar un tratamiento urgente del aneurisma porque la primera angiografía diagnóstica resultó ser negativa. El tratamiento de este paciente se realizó en un segundo tiempo una vez diagnosticado el aneurisma. En la Tabla 6.1 están descritas las características principales de estos 3 pacientes que debutaron con clínica de ICT.

Tabla 6.1. Pacientes que debutaron con ICT.

	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3
Edad	41	58	43
Sexo	Mujer	Mujer	Mujer
Diagnóstico	Clínica	TC	Clínica
Días de clínica	7	7	26
Complicaciones	Resangrado	No	No
Tratamiento	Endovascular	Quirúrgico	Quirúrgico
GOS alta	III	IV	V

Características clínicas y epidemiológicas de los tres pacientes que debutaron como ICT (isquemia cerebral tardía). GOS: Glasgow Outcome Scale.

2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN

2.1 CARACTERÍSTICAS CLINICO-EPIDEMIOLÓGICAS Y DEMOGRÁFICAS

La edad media fue de 55,3 años (DE = 15,23) con una oscilación entre 19 y 88, siendo la mayoría de los pacientes comprendidos entre 41 y 60 años (53,1%). En el diagrama de barras se puede observar una distribución en campana para la edad de presentación de los aneurismas rotos (Figura 6.2).

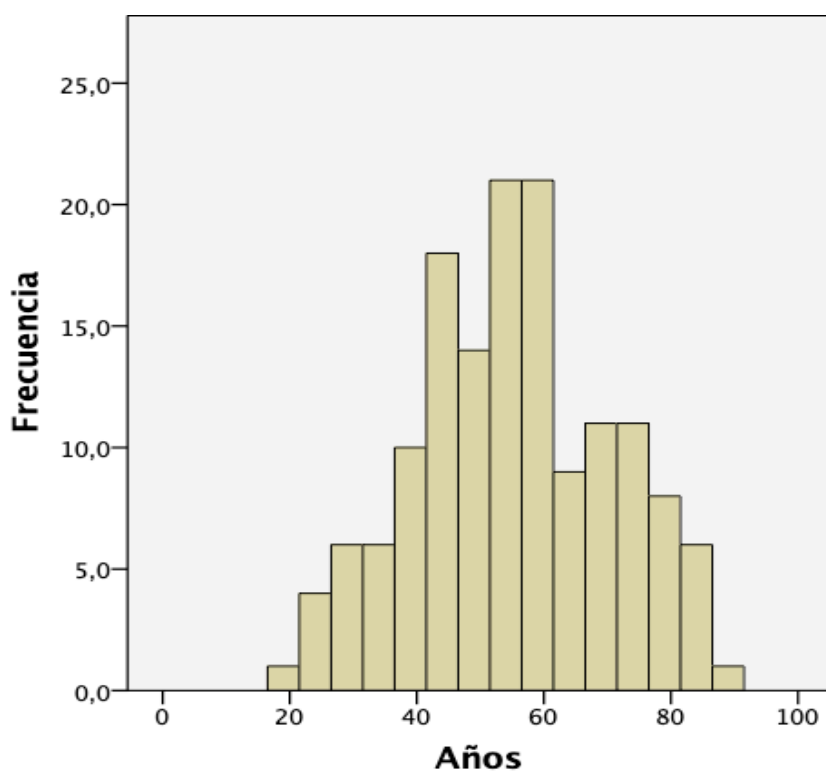


Figura 6.2. Distribución por edad de los pacientes.

Las mujeres fueron más de dos tercios del grupo estudiado (69,4%) (Figura 6.3).

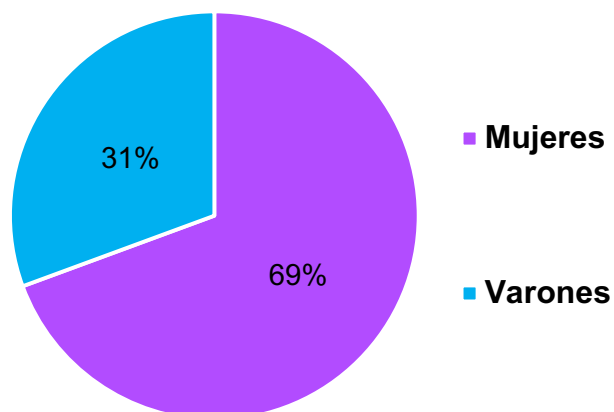


Figura 6.3. Distribución por sexo de los pacientes.

La distribución por edad y sexo está detallada en la Figura 6.4. Las mujeres presentaron una media de edad igual a 56,31 años (DE = 15,33) y los hombres igual a 53,04 (DE = 14,94). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en edad entre ambos sexos ($t(145) = 1,20, p = .232$).

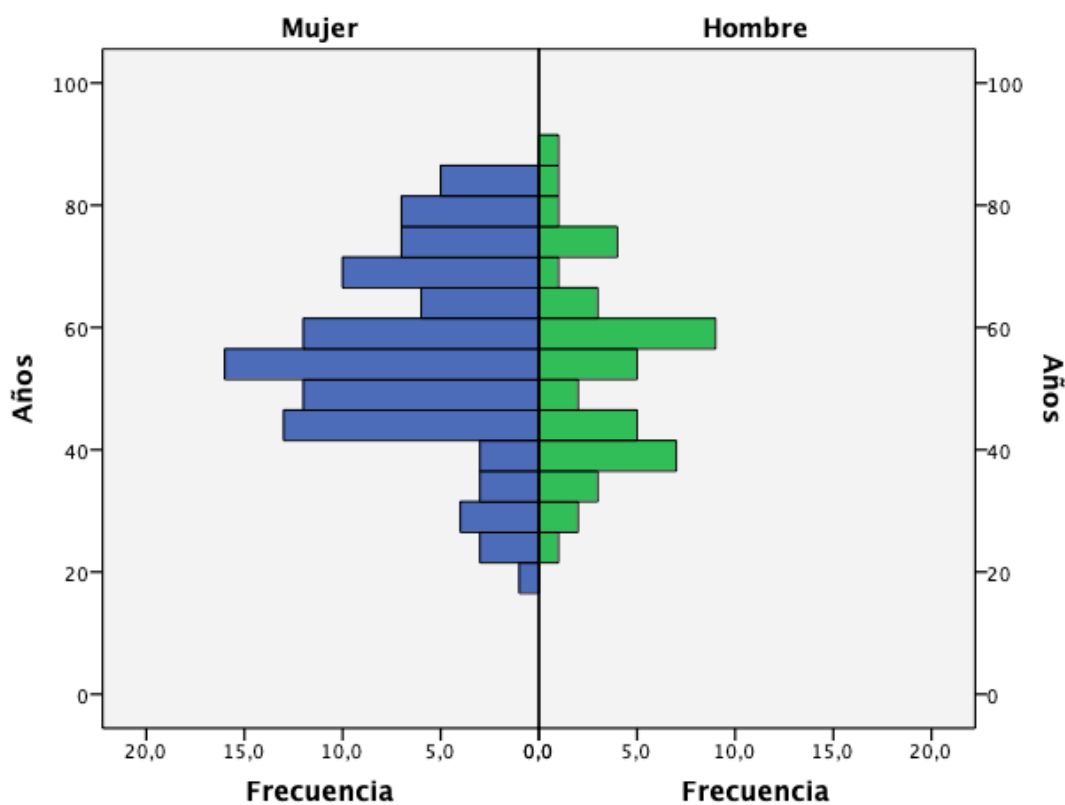


Figura 6.4. Pirámide de población por edad y sexo.

Las principales características demográficas y clínico-epidemiológicas del grupo final de pacientes están resumidas en la Tabla 6.2. Presentaron HTA el 40,1%, tabaquismo activo el 30,3%, dislipemia el 25,2%, diabetes mellitus el 8,8% y abuso de estupefacientes el 1,4%. En 1 paciente había historia previa de cardiopatía isquémica y en 3 de ictus isquémico. Sólo el 2% de los pacientes estaba en tratamiento con fármacos anticoagulantes orales en el momento de la HSA.

Tabla 6.2. Características demográficas y clínico-epidemiológicas.

CARACTERÍSTICA	VALOR
Edad	55,3 (DE 15,23)
Sexo femenino	69,4% (102)
HTA	40,1% (59)
Tabaquismo	30,3% (46)
Dislipemia	25,2% (37)
DM	8,8% (13)
Tóxicos	1,4% (2)
Cardiopatía isquémica	0,7% (1)
Anticoagulación	2% (3)
ACV isquémico	2% (3)

HTA: historia previa de hipertensión arterial. DM: historia previa de diabetes mellitus. Tóxicos: abuso de sustancias estupefacientes. ACV isquémico: antecedentes de ictus isquémico.

En 3 casos, el TC al ingreso fue negativo para HSA, hemorragia intraventricular o hematoma intraparenquimatoso. En dos de estos pacientes se objetivó líquido xantocrómico en la punción lumbar, y en otro caso el diagnóstico de aneurisma intracraneal roto se pudo hacer con la historia clínica y los hallazgos angiográficos. El 19% de los 147 pacientes, presentó más de un aneurisma en la arteriografía cerebral, por un total de 192 aneurismas diagnosticados (Tabla 6.3 y Figura 6.5).

Tabla 6.3. Distribución del número de aneurisma por paciente.

Nº aneurismas	Nº pacientes
1	119 (81%)
2	15 (10,2%)
3	10 (6,8%)
4	2 (1,4%)
5	1 (0,7%)

Nº pacientes: representa el número de pacientes con ese determinado número de aneurismas intracraneales (Nº aneurismas).

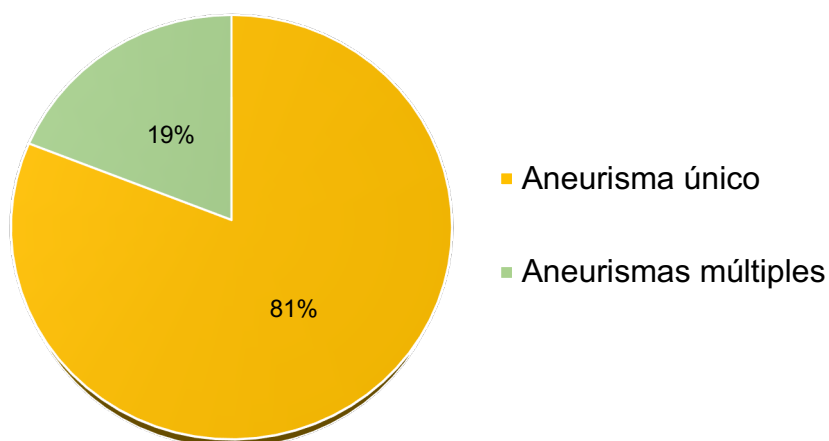


Figura 6.5. Distribución del número de aneurismas por paciente.

En 9 pacientes, se intervinieron 2 o más aneurismas en el mismo acto terapéutico para un total de 159 aneurismas tratados.

La localización anatómica de los aneurismas se agrupó tomando como base a los cuatro segmentos arteriales principales de la circulación intracraneal. Los de la circulación posterior fueron escasos (7,5%), siendo la gran mayoría de la circulación anterior. En la circulación anterior, el 38,1% (56) se localizaron en la arteria comunicante anterior o cerebral anterior, el 36% (53) en la arteria carótida interna y el 18,4% (27) en la arteria cerebral media (Figura 6.6).

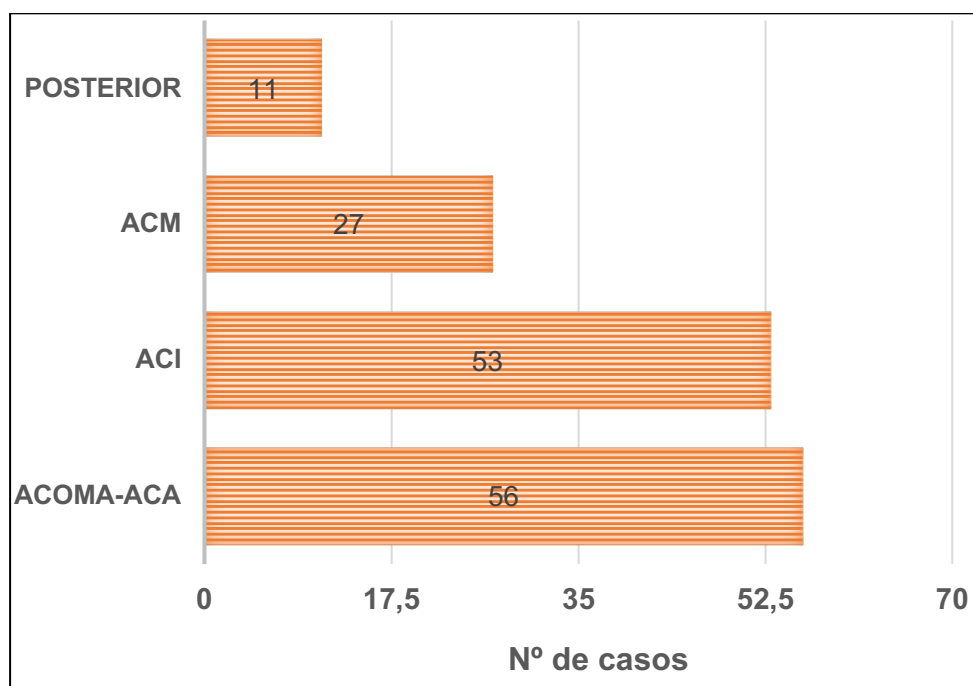


Figura 6.6. Localización anatómica agrupada de los aneurismas. Posterior: circulación posterior. ACM: arteria cerebral media. ACI: arteria carótida interna. ACOMA-ACA: arteria comunicante anterior y cerebral anterior.

En la Tabla 6.4 están descritas de forma detallada, las frecuencias de presentación en los diferentes puntos anatómicos de los cuatro segmentos arteriales. La localización más frecuente fue en la arteria comunicante anterior (ACoMA 34,7%), seguido de la arteria comunicante posterior (ACoMP 23,8%) y en la bifurcación de la arteria cerebral media (bifurcación M1 13,6%).

Tabla 6.4. Localización anatómica detallada de los aneurismas.

	% (nº pacientes)
ACI	36% (53)
• Cavernoso	0
• Oftálmico/paraclinoideo	4,8% (7)
• AComP	23,8% (35)
• AChoA	2,7% (4)
• ACI bifurcación	4,8% (7)
ACOMA-ACA	38,1% (56)
• AComA	34,7% (51)
• ACA A1	0,7% (1)
• ACA A2	0,7% (1)
• ACA \geq A3	2% (3)
ACM	18,4% (27)
• M1	2% (3)
• Bifurcación M1	13,6% (20)
• Distal bifurcación	2,7% (4)
CIRCULACIÓN POSTERIOR	7,5% (11)
▪ PICA	3,4% (5)
▪ AV	1,4% (2)
▪ AB proximal	0
▪ AB distal	2% (3)
▪ ACP P1	0,7% (1)
▪ ACP \geq P2	0

ACI: arteria carótida interna. AComP: arteria comunicante posterior. AChoA: arteria coroidea anterior. AcomA: arteria comunicante anterior. ACA: arteria cerebral anterior, segmento A1, A2 o A3. ACM: arteria cerebral media. Bifurcación M1: bifurcación del segmento M1 de la ACM. PICA: arteria cerebelosa posteroinferior. AV: arteria vertebral. AB proximal: unión de ambas AV. AB distal: top de la arteria basilar. ACP: arteria cerebral posterior segmento P1 o P2.

El 38,1% de los aneurismas eran localizados a nivel de la línea media en la arteria comunicante anterior o en la arteria basilar. El 36,1% se presentaron en el lado derecho y el 25,8% en el izquierdo (Figura 6.7).

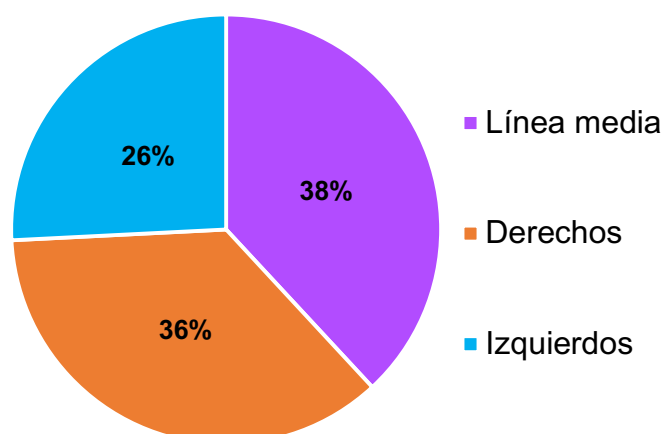


Figura 6.7. Lateralidad de los aneurismas.

De la totalidad de los informes de arteriografía realizadas, sólo en 4 no estaban reflejadas de forma exhaustiva las medidas de los aneurismas. El tamaño medio de los aneurismas rotos fue de 6,5 milímetros (DE = 3,5) con una varianza entre 1,7 y 20 milímetros y en la mayoría de los casos (52%) resultaron ser comprendidos entre 3 y 7 milímetros (Tabla 6.5).

Tabla 6.5. Tamaño de los aneurismas.

Tamaño aneurisma	Frecuencia
≤ 3 mm	14,2%
>3 ≤ 7 mm	52%
> 7 mm	33,8%

Número de aneurismas rotos según a su tamaño agrupado. ≤ 3 mm: tamaño menor o igual a 3 milímetros. >3 ≤ 7 mm: tamaño mayor a 3 mm y menor o igual a 7 milímetros. > 7 mm: tamaño mayor a 7 milímetros.

El 74,1% de los tratamientos se realizó en las primeras 24 horas después del diagnóstico del aneurisma. En otro 17,1%, la intervención se realizó entre el primer y tercer día después del diagnóstico. Sólo en un 8,8% de los casos el tratamiento del aneurisma se llevó a cabo más tarde del tercer día (Figura 6.8).

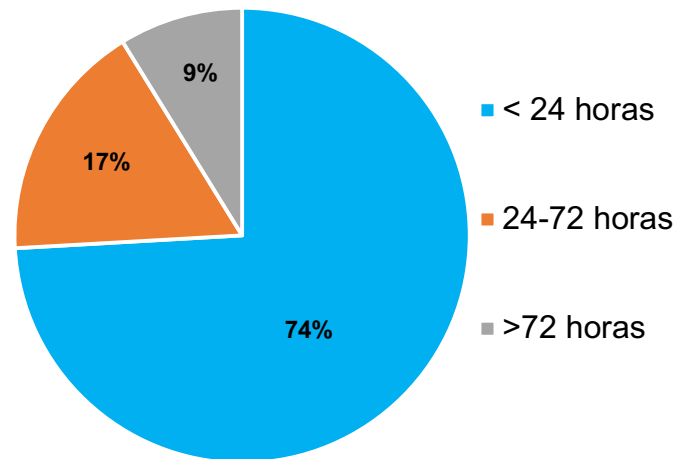


Figura 6.8. Demora del tratamiento. Plazo de tiempo en el que se trataron los aneurismas después de su diagnóstico.

La estancia media fue de 23,5 días (DE = 15), con un máximo de 98 días (Figura 6.9). El tiempo de permanencia hospitalario mínimo fue de 3 días debido al fallecimiento precoz del paciente a pesar del tratamiento del aneurisma. No se incluye en este cálculo los días en clínicas de larga estancia o en su centro de origen cuando son derivados desde otro hospital.

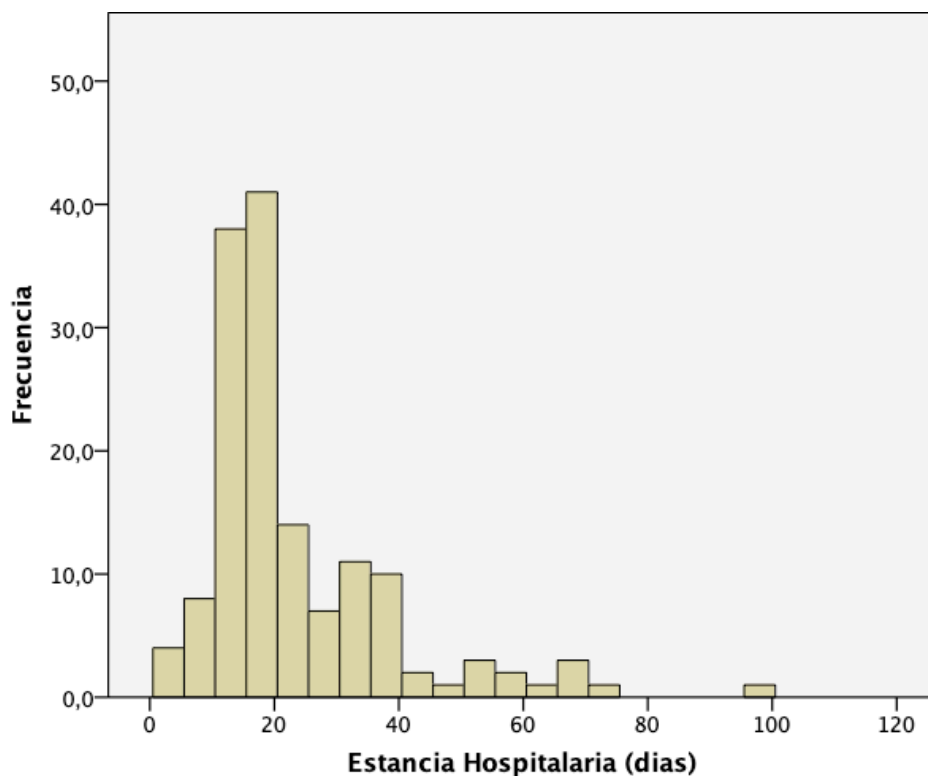


Figura 6.9. Estancia hospitalaria.

El 13,6% fallecieron durante el ingreso. Después del alta hospitalaria, el 14,3% fue trasladado a otro centro y el 72,1% pudo ser enviado a su domicilio. El tipo de procedimiento utilizado fue por vía endovascular en 81 casos (55,1%) y mediante craneotomía abierta con clipaje en 65 pacientes (44,2%). Solamente en un caso (0,7%) el tratamiento fue mixto en dos tiempos durante el mismo ingreso (Figura 6.10).

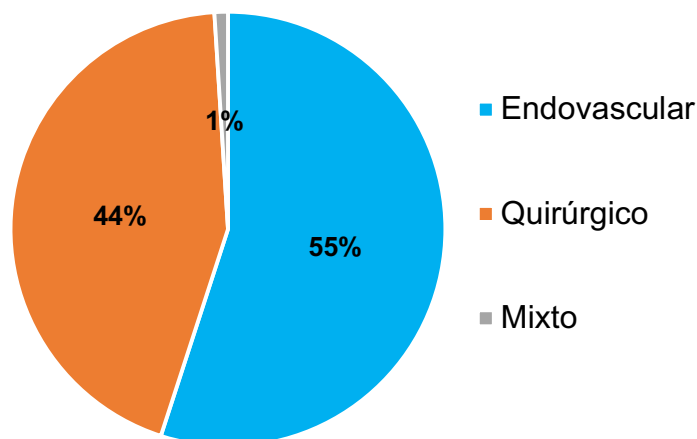


Figura 6.10. Procedimiento empleado en el tratamiento de los aneurismas.

En las imágenes de TC craneal realizado al ingreso, el 23,1% (34) de los pacientes presentaron hematomas intraparenquimatosos con o sin hemorragia cisternal asociada. Dos pacientes debutaron con hematoma intraparenquimatoso sin HSA asociada (1,36%). El tamaño de los hematomas fue comprendido entre 3 y 79 milímetros (Tabla 6.6) con una media de 5,2 milímetros. La mayoría de estos pacientes (el 61,8%) fueron tratados con craneotomía y clip quirúrgico.

Tabla 6.6. Tamaño de los hematomas intraparenquimatosos.

TAMAÑO HEMATOMA	FRECUENCIA
≤ 10 mm	33,3%
> 10 ≤ 20 mm	24,3%
> 20 ≤ 30 mm	15,1%
> 30 ≤ 40 mm	18,2%
> 40 mm	9,1%

Frecuencia en base al tamaño agrupado de los hematomas intraparenquimatosos. Las medidas corresponden con el diámetro máximo del hematoma medido en plano axial.

Durante la estancia hospitalaria, el 55,8% de los pacientes (82) presentaron algún tipo complicación relacionada con la HSA (Figura 6.11).

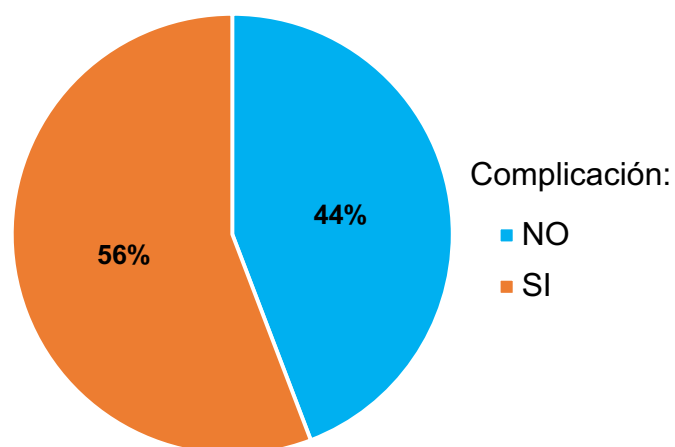


Figura 6.11. Presencia de complicaciones relacionadas con la HSA.

Casi la mitad de los casos (42,2%) presentaron dilatación del sistema ventricular en las pruebas de neuroimagen de control. Sólo el 4,1% de los pacientes presentaron resangrado durante su hospitalización y el 2% necesitó una craneotomía debido a la presencia de edema cerebral severo. En la Tabla 6.7 están descritas las frecuencias de cada complicación de la HSA valorada en este estudio. La presencia de una complicación no descarta la posibilidad de tener otra.

Tabla 6.7. Tasa de complicaciones de la HSA.

Complicación	ICT presente
ICT	21,8% (32)
Hidrocefalia	42,2% (62)
Resangrado	4,1% (9)
Edema cerebral	2% (3)

ICT: isquemia cerebral tardía.

2.2 CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS POR VÍA ENDOVASCULAR

En el grupo de pacientes tratados por vía endovascular, la técnica más empleada fue el coiling simple seguida de coiling asistido por balón. La implantación de stent intracraneal en fase aguda fue poco frecuente (Tabla 6.8 y Figura 6.12). En 3 pacientes como primera opción se intentó realizar un tratamiento endovascular, pero no se pudo llevar a cabo debido a dificultades técnicas.

Tabla 6.8. Técnica endovascular utilizada.

Tratamiento	Frecuencia
Coiling simple	64,2% (52)
Coiling + balón	29,6% (24)
Coiling + stent	2,5% (2)
Fracaso terapéutico	3,7% (3)

Coiling simple: tratamiento con espirales de platino no asistido por otros dispositivos de remodelación. Coiling + balón: tratamiento con espirales de platino asistido con balón de remodelación. Coiling + stent: tratamiento con espirales de platino asistido con stent implantable.

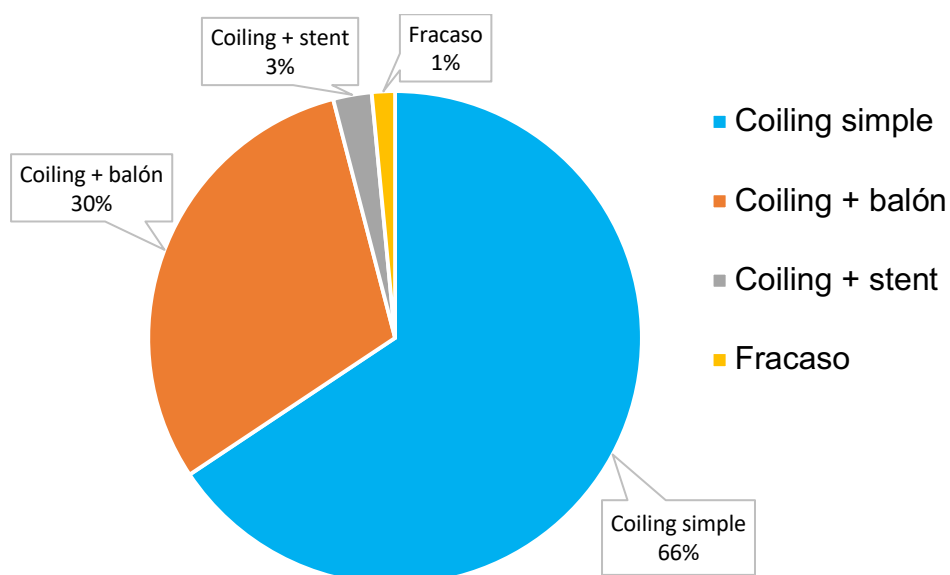


Figura 6.12. Técnica endovascular utilizada.

En cuanto a las incidencias técnicas y complicaciones durante el procedimiento endovascular, dos pacientes presentaron rotura del aneurisma, uno disección arterial y cuatro agregados plaquetarios. En todos estos casos fue posible resolver la complicación en el mismo acto terapéutico. La única complicación que no pudo resolverse de forma inmediata fue la migración de un coil en una rama distal (Tabla 6.9).

Tabla 6.9. Complicaciones en los tratamientos endovasculares.

Complicación	Frecuencia	Resolución
Sin complicaciones	87,8% (72)	-
Rotura del aneurisma	2,45% (2)	100%
Agregados plaquetarios	4,9% (4)	100%
Disección	1,2% (1)	100%
Migración de un coil	1,2% (1)	0%
Otros	2,4% (2)	100%

Resolución: proporción de complicaciones que se pudieron tratar de forma urgente durante el mismo procedimiento de embolización.

Los resultados angiográficos inmediatos post-tratamiento endovascular en base a la clasificación de Raymond-Roy Modificada, están descritos en la Tabla 6.10 y Figura 6.13. La mayoría de los aneurismas fueron excluidos completamente (62,2%) y aproximadamente una quinta parte presentaron un cuello residual (20,7%). En el 13,4% se observó un residuo intramalla y sólo en el 3,7% un resto aneurismático significativo.

Tabla 6.10. Resultado angiográfico inmediato.

Resultado angiográfico	Frecuencia
No residuo (mRR I)	62,2% (51)
Cuello residual (mRR II)	20,7% (17)
Residuo intramalla (mRR IIIa)	13,4% (11)
Aneurisma residual (mRR IIIb)	3,7% (3)

Grado de oclusión aneurismática en base al resultado de la angiografía inmediata post-tratamiento y según la escala de Raymond-Roy Modificada (mRR).

En el diagrama circular se observa que la mayoría de los tratamientos endovasculares, obtuvieron un resultado satisfactorio de oclusión aneurismática (mRR I y II) en la angiografía de control inmediata.

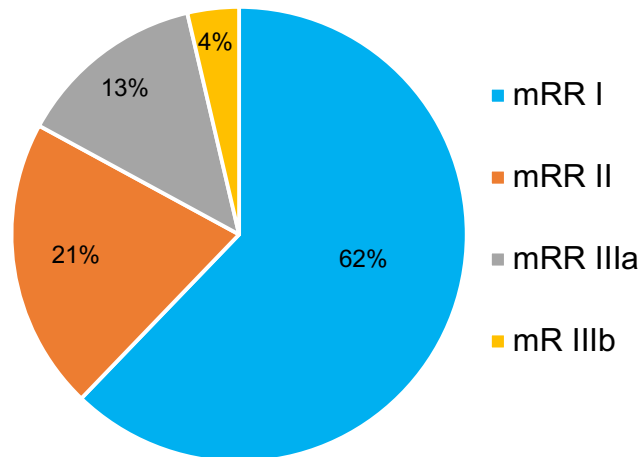


Figura 6.13. Resultado angiográfico inmediato. Grado de oclusión aneurismática en base al resultado de la angiografía inmediata post-tratamiento y según la escala de Raymond-Roy Modificada (mRR).

2.3 GRADO CLÍNICO AL INGRESO Y SITUACIÓN FUNCIONAL AL ALTA

En el momento de la exploración neurológica realizada en el Servicio de Urgencias, más de la mitad de los pacientes (el 54,4%) presentó un nivel de conciencia normal, es decir 15 puntos en la escala GCS. En la Tabla 6.11 están detalladas las frecuencias de presentación por cada grado de la Escala de Coma de Glasgow.

Tabla 6.11. Grado clínico según la escala GCS.

GCS	Frecuencia
15	54,4% (80)
14	8,8% (13)
13	8,2% (12)
12	3,4% (5)
11	2% (3)
10	1,4% (2)
9	0,7% (1)
8	5,4% (8)
7	2,7% (4)
6	4,1% (6)
5	1,4% (2)
4	2% (3)
3	5,4% (8)

Frecuencia de los diferentes grados de severidad clínica al ingreso en base a la Escala de Coma de Glasgow (GCS).

Las puntuaciones posibles de la escala GCS se reagruparon en 4 niveles y las frecuencias derivadas de esta nueva clasificación están descritas en la Tabla 6.12.

Tabla 6.12. Grado clínico según la escala GCS reagrupada.

GCS agrupado	Frecuencia
15	54,4% (80)
14-13	17% (25)
12-7	15,6% (23)
6-3	12,9% (19)

Frecuencia de los diferentes grados de severidad clínica al ingreso en base a la Escala de Coma de Glasgow agrupada en 4 niveles (GCS).

En el diagrama de barras (Figura 6.14) se puede observar que la mayoría de los pacientes (el 54,4%) presentaron un nivel de conciencia normal (GCS 15) a su llegada al Servicio de Urgencias.

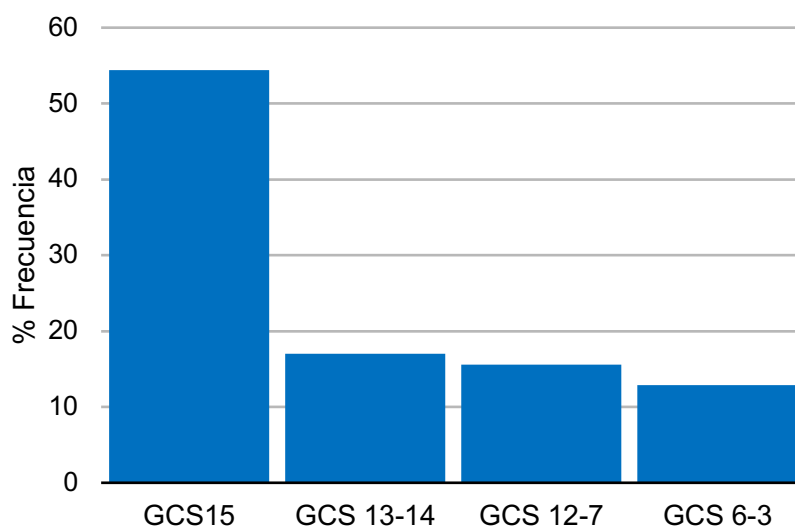


Figura 6.14. Grado clínico según la escala GCS reagrupada. Frecuencia de los diferentes grados de severidad clínica al ingreso en base a la Escala de Coma de Glasgow agrupada en 4 niveles (GCS).

En base a la escala GCS agrupada y a la presencia o ausencia de déficit neurológico focal severo se procedió a clasificar los pacientes según la escala WFNS. En la Tabla 6.13 está detallada la distribución de la severidad clínica según esta escala.

Tabla 6.13. Grado clínico según la escala WFNS.

WFNS	Frecuencia
I	54,4% (80)
II	15% (22)
III	2% (3)
IV	15,6% (23)
V	12,9% (19)

Frecuencia de los diferentes grados de severidad clínica al ingreso en base a la escala de la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía (WFNS).

Se procedió a reagrupar los 5 grados de las escalas WFNS en dos. Los niveles I, II y III se unieron para formar el grupo de pacientes con buena situación clínica mientras que los niveles IV y V constituían los pacientes con mala situación clínica al ingreso. En la Tabla 6.14 y en la Figura 6.15, están descritas las distribuciones de frecuencia por cada grado de la escala WFNS agrupada.

Tabla 6.14. Grado clínico según la escala WFNS agrupada.

		Frecuencia
WFNS	I-III	71,4% (105)
	IV-V	28,6% (42)
	Total	100,0

Frecuencia de los diferentes grados de severidad clínica al ingreso en base a la escala agrupada de la Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía (WFNS). I-III: bajo grado clínico al ingreso. IV-V: alto grado clínico al ingreso.

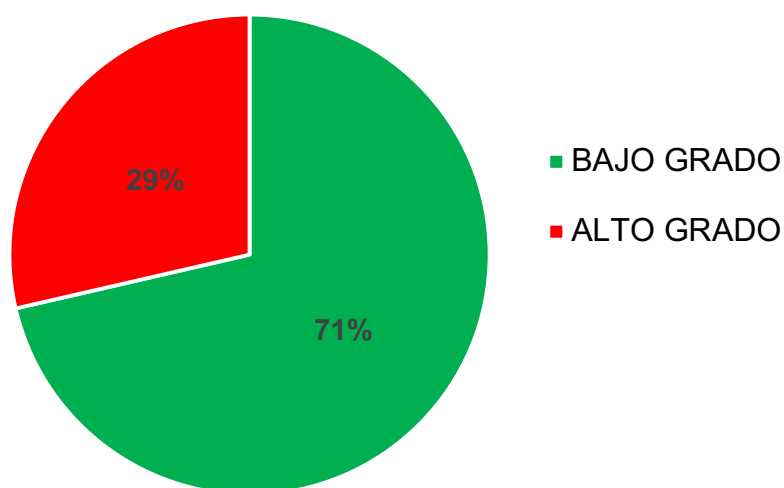


Figura 6.15. Grado clínico según la escala WFNS agrupada.

Al alta hospitalaria, el 46,9% de los pacientes presentó una recuperación completa o casi completa (GOS 5), el 19% una discapacidad moderada (GOS 4), el 17,7% una discapacidad severa (GOS 3) y el 2,7% un estado vegetativo (GOS 2). Durante el ingreso fallecieron el 13,6% de los pacientes (GOS I). En la Tabla 6.15 y en la Figura 6.16 se describen las distribuciones de frecuencia por cada grado de la escala GOS.

Tabla 6.15. Situación funcional al alta en base a la escala GOS.

GOS al alta	Frecuencia
I	13,6% (20)
II	2,7% (4)
III	17,7% (26)
IV	19% (28)
V	46,9% (69)

Clasificación en base a la escala Glasgow Outcome Scale (GOS).

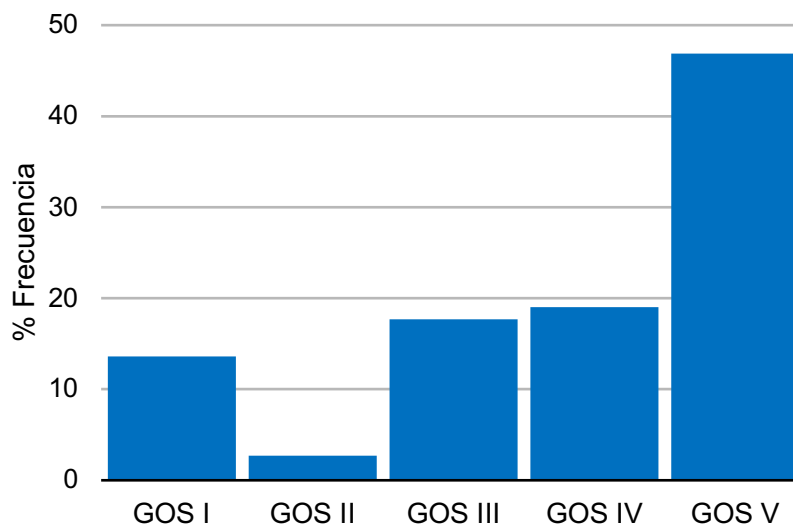


Figura 6.16. Situación funcional al alta en base a la escala GOS (Glasgow Outcome Scale).

Las 5 puntuaciones posibles de la escala GOS se reagruparon en 2 niveles. Los niveles I, II y III se unieron para formar el grupo de pacientes con mala situación clínica mientras que los niveles IV y V constituían los pacientes con buena situación al alta. En base a esta nueva clasificación, la situación clínica al alta fue buena (GOS IV-V) para el 66% de los pacientes (97) y mala (GOS I-III) para el 34% (50) (Figura 6.17).

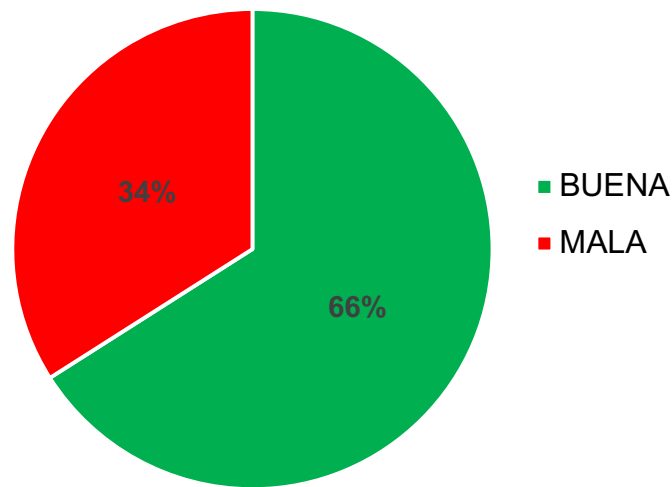


Figura 6.17. Situación funcional al alta en base a la escala GOS agrupada (Glasgow Outcome Scale).

2.4 GRADO RADIOLÓGICO AL INGRESO

En la Tabla 6.16 están descritas las frecuencias para los diferentes grados de las escalas radiológicas y clínico-radiológicas empleadas.

Tabla 6.16. Grados de severidad de la HSA.

GRADO	Frecuencia
Fisher I	2% (3)
Fisher II	14,3% (21)
Fisher III	64% (94)
Fisher IV	19,7% (29)
BNI I	3,4% (5)
BNI II	53,1% (78)
BNI III	27,2% (40)
BNI IV	8,8% (13)
BNI V	7,5% (11)
mFS 0	3,4% (5)
mFS I	16,3% (24)
mFS II	16,3% (24)
mFS III	17,7% (26)
mFS IV	46,3% (68)
VG Green	31,3% (46)
VG Yellow	40,1% (59)
VG Red	28,6% (42)

Frecuencia de los diferentes grados severidad radiológica y clínico-radiológica de la HSA. Fisher: escala de Fisher original. BNI: escala Barrow Neurological Institute. mFS: escala de Fisher Modificada. VG: escala Vasograde.

a. ESCALA DE FISHER ORIGINAL

Aproximadamente dos tercios de los pacientes (64%) fueron clasificados como grados elevados en la escala de Fisher original (grado III). Sólo el 14,3% fueron clasificados como grado II y el 19,7% como grado IV. En el 2% de los casos, la TC al ingreso fue negativa para HSA, hemorragia intraventricular o hematoma intraparenquimatoso (grado I).

b. ESCALA DE BARROW (BNI)

Más de la mitad de los pacientes (53,1%) fueron clasificados como grado II. El siguiente grado más representado fue el tercero con un 27.2%, seguido del cuarto (8,8%) y del quinto (7,5%). En el 3,4% de los pacientes no se pudo identificar HSA en el TC realizado al ingreso (grado I).

c. ESCALA DE FISHER MODIFICADA

Aproximadamente dos tercios de los pacientes (64%) fueron clasificados como grados elevados en la escala de Fisher Modificada (grado III-IV). El 32,6% presentaron hemorragia cisternal fina con o sin hemorragia intraventricular (grado I-II).

d. ESCALA VASOGRADE

Utilizando la escala clínico-radiológica Vasograde, los pacientes fueron clasificados en el 31,3% como grado Green, en el 40,1% como grado Yellow y en el 28,6% como grado Red.

e. ESCALA DE HIJRA MODIFICADA

En cuanto a la escala de Hija Modificada, la media de las sumas totales fue de 13,4 puntos (DE = 8,5), con un máximo de 35 puntos sobre 39 y un mínimo de 0.

f. COÁGULO CISTERNAL OCUPANTE ESPACIO

El 42,2% (62) de los pacientes presentaron una o más cisternas subaracnoideas con coágulo de sangre ocupante espacio (Figura 6.18).

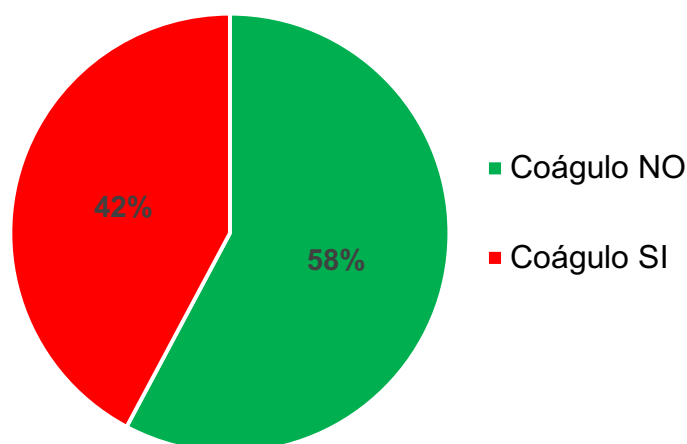


Figura 6.18. Coágulo cisternal ocupante espacio.

El 23,8% presentó sólo una cisterna, el 11,6% entre 2 y 4 cisternas y el 6,8% más de 4 cisternas con coágulo ocupante espacio (Tabla 6.17).

Tabla 6.17. Coágulo cisternal ocupante espacio.

		Frecuencia
Nº de cisternas	0	57,8% (85)
	1	23,8% (35)
	2-4	11,6% (17)
	>4	6,8% (10)
	Total	100,0% (147)

Nº de cisternas: número de cisternas con coágulo ocupante espacio (grado III de la escala de Hidra Modificada).

g. HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

La presencia de sangre en el sistema ventricular se identificó en el 58,5% de los casos (Figura 6.19).

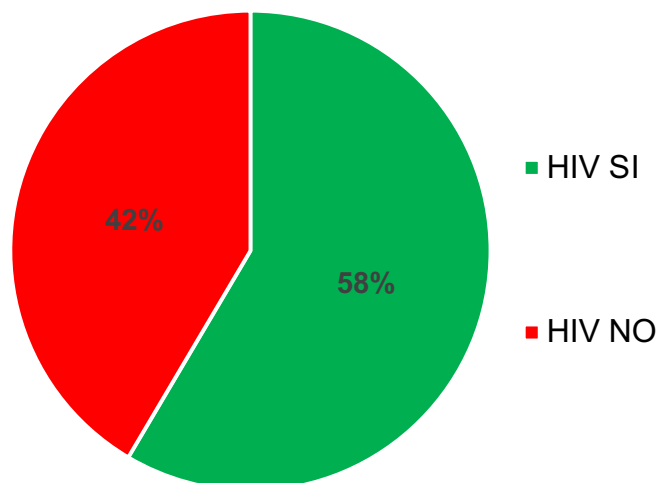


Figura 6.19. Presencia de sangre en el sistema ventricular. HIV: hemorragia intraventricular.

La puntuación media de hemorragia intraventricular según la escala de Graeb Modificada fue de 2,14 puntos (DE = 2,87) con un rango entre 0 y 12 puntos.

3. FACTORES RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO

3.1 RELACIÓN ENTRE EL GRADO RADIOLÓGICO Y EL PRONÓSTICO

Los pacientes con un elevado grado radiológico según la escala de Fisher Modificada agrupada asociaron una peor situación funcional al alta respecto a los pacientes con grados radiológicos más bajos de forma estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 8,47, p = .004$) y con una magnitud de asociación OR = 3,185 (IC95%: 1,43-7,09) (Tabla 6.18).

Tabla 6.18. Situación funcional al alta en base a la escala de Fisher Modificada agrupada.

			GOS		Total
			IV-V	I-III	
mFS agrupada	0-II	Recuento	43	10	53
		% dentro de Escala Fisher Modificada	81,1%	18,9%	100,0%
	III-IV	Recuento	54	40	94
		% dentro de Escala Fisher Modificada	57,4%	42,6%	100,0%
Total	Recuento		97	50	147
	% dentro de Escala Fisher Modificada		66,0%	34,0%	100,0%

mFS agrupada: escala de Fisher Modificada agrupada. Los grados 0-II corresponden con un bajo grado y los grados III- IV con un alto grado radiológico al ingreso. GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale ($p = .004$).

En el diagrama de barras se observa cómo, en el grado radiológico agrupado III y IV de la escala de Fisher Modificada, la proporción de casos con mala situación funcional al alta (42,6%) es mayor del doble respecto al grupo de pacientes con grado agrupado 0, I y II (18,9%; Figura 6.20).

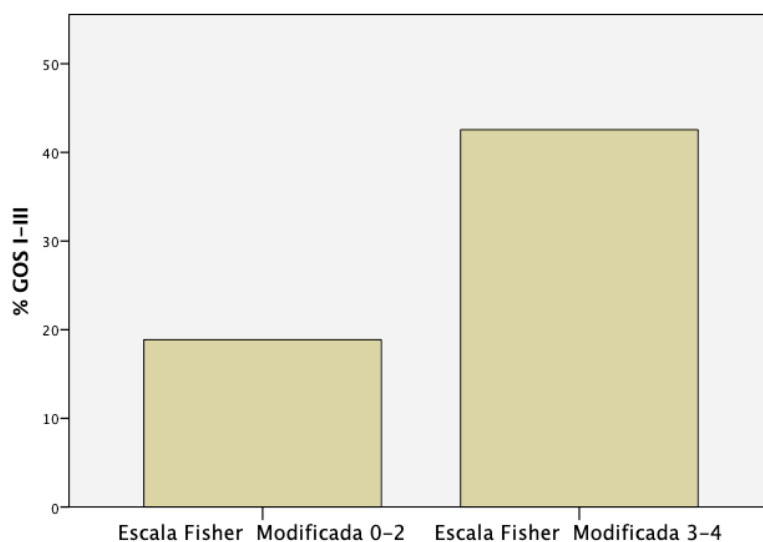


Figura 6.20. Situación funcional al alta en base a la escala de Fisher Modificada agrupada.
GOS I-III: mala situación funcional según la escala Glasgow Outcome Scale.

Cada aumento en la escala de Barrow se asoció de forma significativa ($\chi^2(4) = 22,54$, $p < .001$) con un incremento en la proporción de pacientes con mala situación funcional al alta, desde un mínimo del 0% para el grado I hasta un máximo del 81,8% para el grado V (Tabla 6.19 y Figura 6.21).

Tabla 6.19. Situación funcional según la escala de Barrow.

		GOS		Total
		IV-V	I-III	
Escala Barrow	I Recuento	5	0	5
	% dentro de Escala Barrow	100,0%	0,0%	100,0%
II	Recuento	60	18	78
	% dentro de Escala Barrow	76,9%	23,1%	100,0%
III	Recuento	25	15	40
	% dentro de Escala Barrow	62,5%	37,5%	100,0%
IV	Recuento	5	8	13
	% dentro de Escala Barrow	38,5%	61,5%	100,0%
V	Recuento	2	9	11
	% dentro de Escala Barrow	18,2%	81,8%	100,0%
Total	Recuento	97	50	147
	% dentro de Escala Barrow	66,0%	34,0%	100,0%

GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale ($p < .001$).

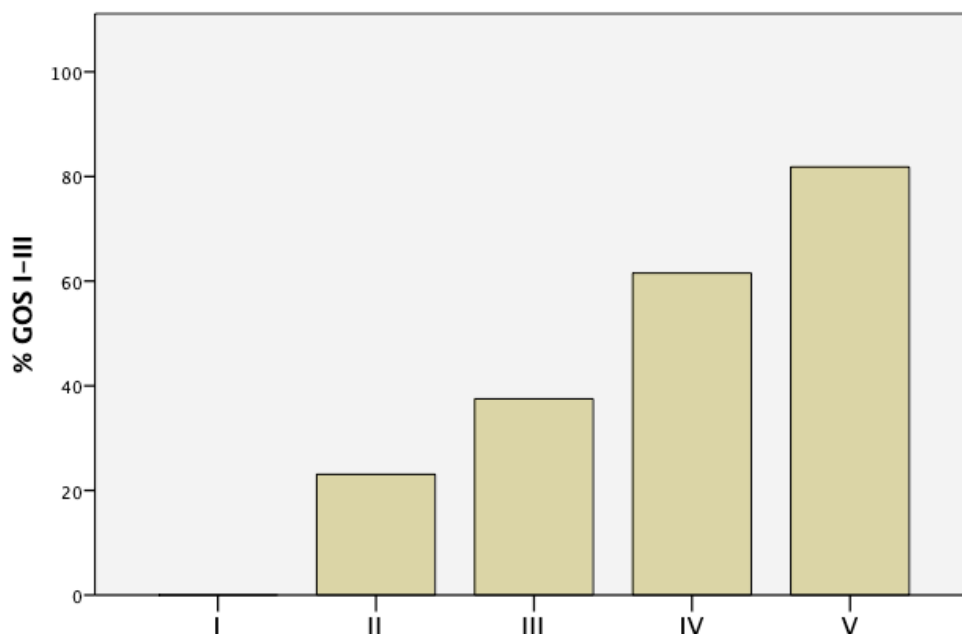


Figura 6.21. Situación funcional según la escala de Barrow. GOS I-III: mala situación funcional según la escala Glasgow Outcome Scale.

Entre los pacientes con el mismo grado de severidad clínica al ingreso, la proporción de pacientes con mala situación funcional al alta fue mayor para los casos con peor grado radiológico de una forma estadísticamente significativa ($\chi^2(2) = 40,58, p < .001$). La situación funcional al alta fue mejor para los pacientes con grado Vasograde Green (grado clínico I-II en la escala WFNS y grado radiológico 0-II en la escala de Fisher Modificada) respecto a los pacientes con grado Vasograde Yellow (grado clínico I-III en la escala WFNS y grado radiológico III-IV en la escala de Fisher Modificada). En el grado Vasograde Yellow sólo 3 pacientes fueron catalogados como WFNS grado 3 por lo que los grupos Vasograde Yellow y Vasograde Green presentaron un grado de severidad clínica similar al ingreso. La tasa de pacientes con mala situación funcional al alta fue del 8,7% para el grado Vasograde Green, del 27,1% para los Yellow y del 71,4% para los catalogados como Red (Tabla 6.20).

Tabla 6.20. Situación funcional según la escala de Vasograde.

			GOS		Total
			IV-V BUENA	I-III MALA	
Vasograde GREEN	Recuento		42	4	46
	% dentro de Vasograde		91,3%	8,7%	100,0%
YELLOW	Recuento		43	16	59
	% dentro de Vasograde		72,9%	27,1%	100,0%
RED	Recuento		12	30	42
	% dentro de Vasograde		28,6%	71,4%	100,0%
Total	Recuento		97	50	147
	% dentro de Vasograde		66,0%	34,0%	100,0%

Vasograde Green, Yellow y Red: grados según la escala Vasograde. GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale ($p < .001$).

En el diagrama de barras (Figura 6.22) se observa cómo la proporción de pacientes con mala situación funcional al alta es mayor por cada grado de la escala Vasograde.

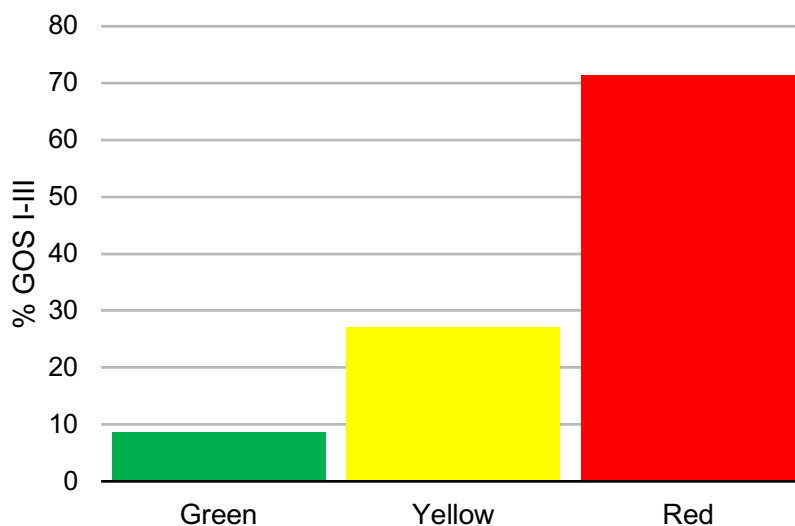


Figura 6.22. Situación funcional según la escala de Vasograde. GOS I-III: mala situación funcional según la escala Glasgow Outcome Scale.

Un mayor grado radiológico en la escala Vasograde (según los criterios de la escala de Fisher Modificada), también se asoció de forma significativa ($\chi^2(2) = 20,34, p < .001$) con una mayor mortalidad entre el grupo de pacientes con el mismo grado clínico al ingreso (Tabla 6.21). La tasa de exitus fue inferior para los pacientes con grado Vasograde Green (grado clínico I-II en la escala WFNS y grado radiológico I-II en la escala de Fisher Modificada) respecto a los pacientes con grado Vasograde Yellow (grado clínico I-III en la escala WFNS y grado radiológico III-IV en la escala de Fisher Modificada).

Tabla 6.21. Tasa de mortalidad en base a la escala Vasograde.

			Exitus		Total
			SI	NO	
Vasograde GREEN	Recuento	1	45	46	
	% dentro de Vasograde	2,2%	97,8%	100,0%	
YELLOW	Recuento	5	54	59	
	% dentro de Vasograde	8,5%	91,5%	100,0%	
RED	Recuento	14	28	42	
	% dentro de Vasograde	33,3%	66,7%	100,0%	
Total	Recuento	20	127	147	
	% dentro de Vasograde	13,6%	86,4%	100,0%	

Green, Yellow y Red: grados según la escala Vasograde ($p < .001$).

En los diagramas de barras (Figura 6.23) se puede observar como la mortalidad aumenta por cada grado de la escala Vasograde.

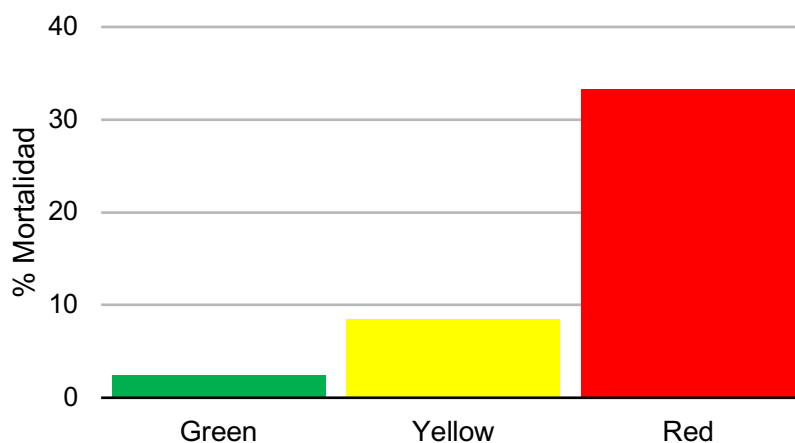


Figura 6.23. Tasa de mortalidad en base a la escala Vasograde.

La puntuación media en la escala Hijdra Modificada fue de 16,7 puntos (DE = 8,89) en el grupo de pacientes con mal estado funcional al alta y de 11,69 puntos (DE = 7,89) en el grupo de pacientes con buen estado funcional al alta (Tabla 6.22 y Figura 6.24), por lo que se halló una relación estadísticamente significativa ($t(145) = 3,49$, $p = .001$) entre el pronóstico clínico y la cantidad de sangre subaracnoidea medida de forma semicuantitativa mediante la escala de Hijdra Modificada.

Tabla 6.22. Puntuación en la escala de Hijdra Modificada según la situación funcional al alta.

	GOS	N	Media	DE
Hijdra Modificado	IV-V BUENA	97	11,69	7,892
	I-III MALA	50	16,70	8,895

GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale. DE: desviación estándar ($p = .001$).

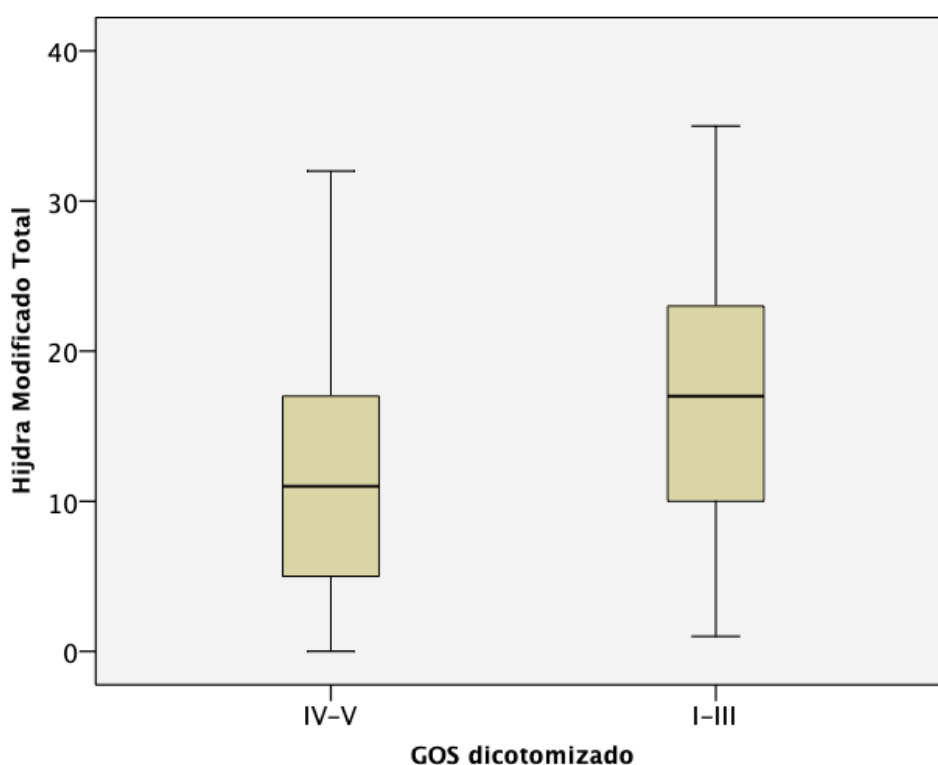


Figura 6.24. Puntuación en la escala de Hijdra Modificada según la situación funcional al alta.

GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale.

La cantidad de sangre intraventricular también resultó ser un factor relacionado de forma significativa con un mal pronóstico funcional al alta ($t(63,7) = 3,86^1$, $p < .001$). La puntuación media en la escala de Graeb Modificada fue de 1,4 (DE = 1,9) en el grupo de pacientes con buena situación clínica y de 3,5 (DE = 3,7) en el grupo de pacientes con mal estado clínico al alta (Tabla 6.23 y Figura 6.25).

Tabla 6.23. Puntuación en la escala de Graeb Modificada según la situación funcional al alta.

GOS	N	Media	DE
mGS IV-V BUENA	97	1,4	1,9
I-III MALA	50	3,5	3,7

GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale. mGS: puntuación según la escala de Graeb modificada. DE: desviación estándar. N= número de pacientes ($p < .001$).

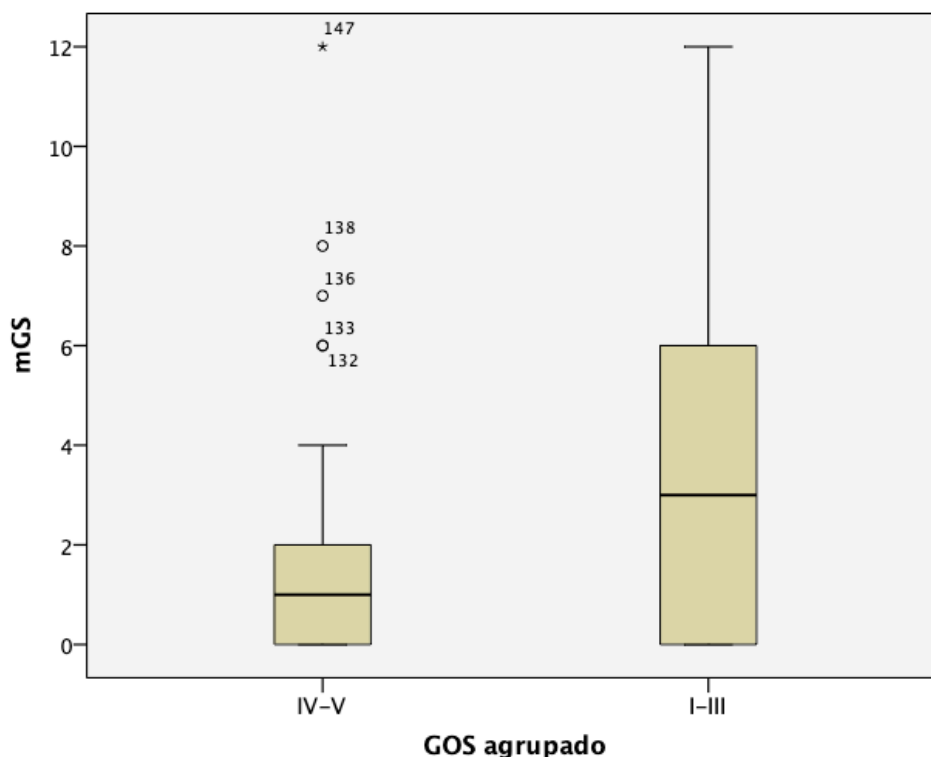


Figura 6.25. Puntuación en la escala de Graeb Modificada según la situación funcional al alta.

GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale. mGS: puntuación según la escala de Graeb Modificada.

¹ Se aplicó la prueba t de significación de diferencias entre medias independientes con la corrección de Satterthwaite debido al incumplimiento del supuesto de homoscedasticidad.

De la misma forma, la existencia de uno o más coágulos cisternales ocupante espacio se asoció con un mal pronóstico funcional al alta de forma estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 9,87, p = .002$) y con una magnitud de asociación $OR = 3,05$ (IC95%: 1,5-6,2). La proporción de pacientes con mala situación funcional fue del 48,4% cuando existía al menos un coágulo cisternal ocupante espacio y del 23,5% cuando este tipo de coágulo no era observado (Tabla 6.24).

Tabla 6.24. Situación funcional en base a la presencia de coagulo cisternal ocupante espacio.

			GOS agrupado		Total
			IV-V BUENA	I-III MALA	
Coagulo ocupante espacio	NO	Recuento	65	20	85
		% dentro de Coagulo ocupante espacio	76,5%	23,5%	100,0%
	SI	Recuento	32	30	62
		% dentro de Coagulo ocupante espacio	51,6%	48,4%	100,0%
Total		Recuento	97	50	147
		% dentro de Coagulo ocupante espacio	66,0%	34,0%	100,0%

GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale. ($p = .002$).

En el grupo de pacientes con al menos un coagulo cisternal ocupante espacio se observa que la proporción de casos con buena y mala situación funcional fue similar. En el grupo de pacientes sin este tipo de coágulo, solo un quinto de los pacientes (el 23,5%) presentaron una mala situación funcional al alta (Figura 6.26).

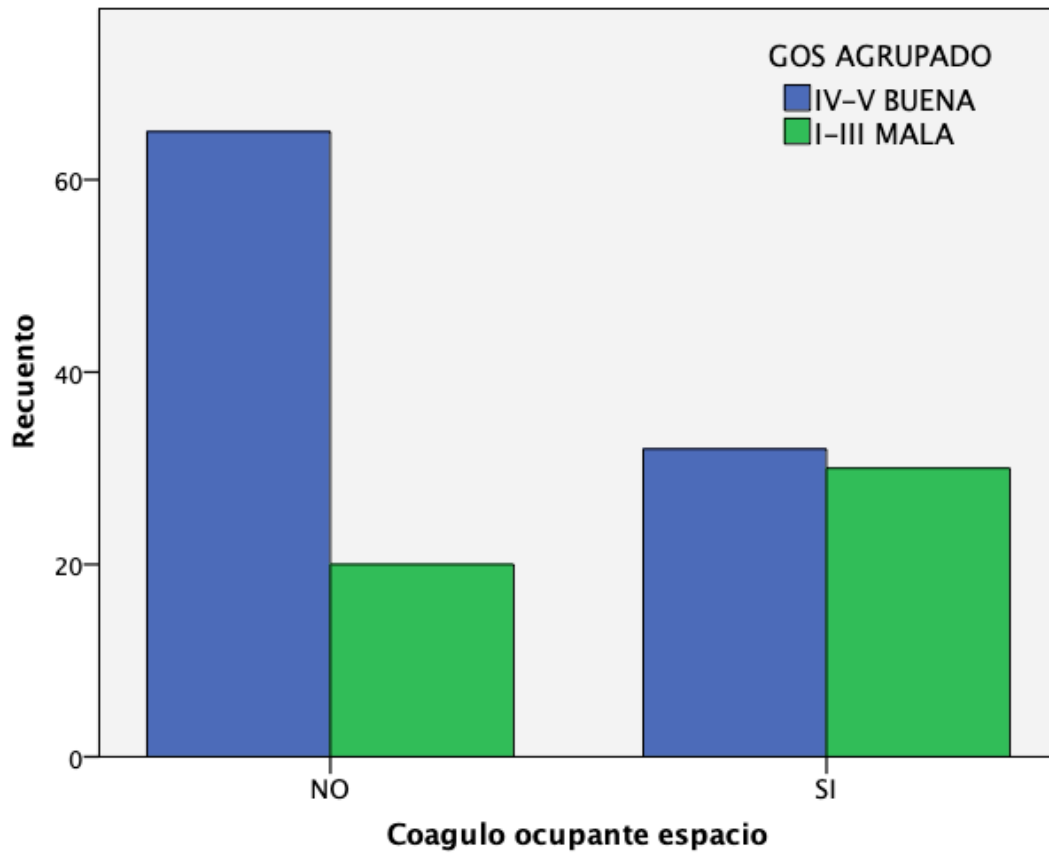


Figura 6.26. Situación funcional en base a la presencia de coagulo cisternal ocupante espacio.
GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale.

3.2 FACTORES CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL PRONÓSTICO

La presencia de algún tipo de complicación asociada a la HSA (hidrocefalia, resangrado, isquemia cerebral tardía o edema cerebral), se relacionó de forma significativa con una peor situación funcional al alta ($\chi^2(1) = 60,06, p < .001$). Todos los pacientes que no desarrollaron complicaciones mantenían una buena situación funcional al alta (Tabla 6.25). Entre los pacientes que desarrollaron complicaciones, el 61% presentó una mala situación funcional al alta.

Tabla 6.25. Situación funcional en base a la presencia de complicaciones de la HSA.

			GOS		Total
			IV-V BUENO	I-III MALO	
Complicación	SI	Recuento	32	50	82
		% dentro de Complicación	39,0%	61,0%	100,0%
	NO	Recuento	65	0	65
		% dentro de Complicación	100,0%	0,0%	100,0%
Total		Recuento	97	50	147
		% dentro de Complicación	66,0%	34,0%	100,0%

GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale ($p < .001$).

En el diagrama de barras apiladas se puede observar que todos los pacientes que presentaron una mala situación funcional al alta manifestaron previamente algún tipo de complicación relacionada con la HSA (Figura 6.27).

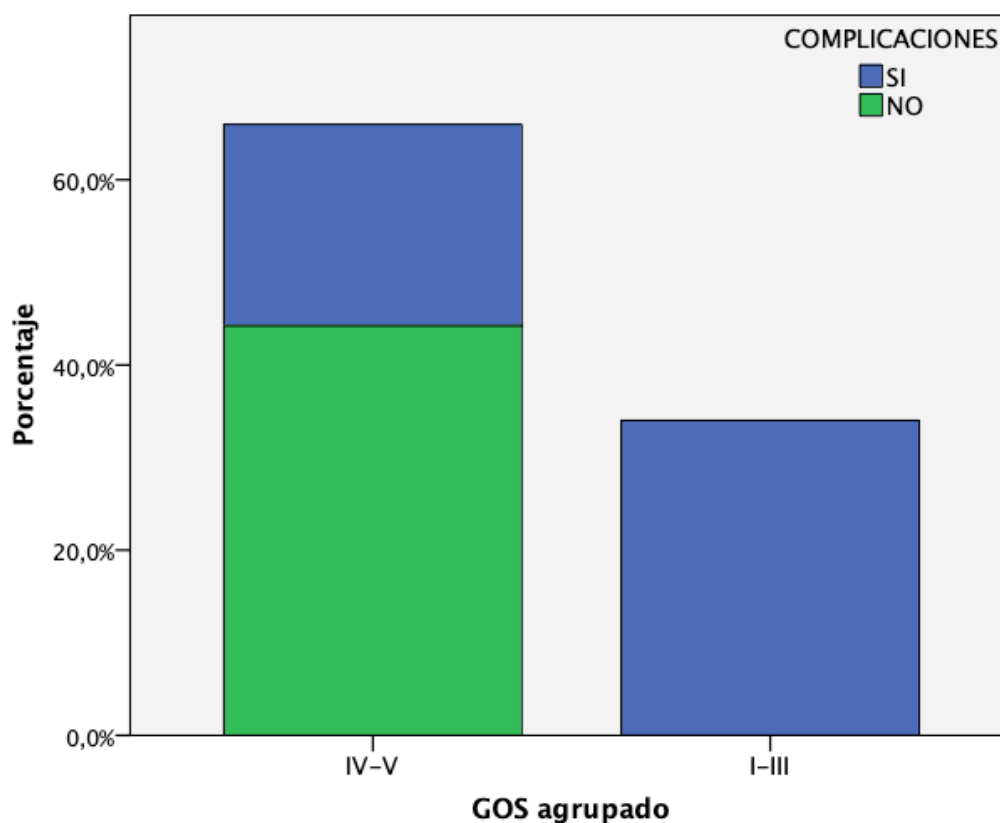


Figura 6.27. Situación funcional en base a la presencia de complicaciones de la HSA. GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale.

La tasa de grados GOS I-III fue superior en el grupo de pacientes con un elevado grado clínico en la escala WFNS respecto a los con un bajo grado clínico (Tabla 6.26).

Tabla 6.26. Situación funcional en base a la escala WFNS.

WFNS	Nº pacientes	GOS I-III
I	80	13,7% (11)
II	22	31,8% (7)
III	3	66,6% (2)
IV	23	69,6% (16)
V	19	73,7% (14)

GOS I-III: mala situación funcional según la escala Glasgow Outcome Scale. WFNS: grados según la escala World Federation of Neurosurgical Societies.

En la Tabla 6.27 está resumida la asociación entre los grados agrupados de la escala WFNS y la situación funcional al alta según la escala GOS agrupada. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre el grado clínico al ingreso y la situación funcional al alta ($\chi^2(1) = 36,67$, $p < .001$) con magnitud de asociación OR = 10,625 (IC 95% 4,64-24,32). El 19% de los pacientes con bajo grado clínico al ingreso (WFNS I-III) y el 71,4% de los pacientes con alto grado clínico al ingreso (WFNS IV-V), presentaron una mala situación funcional al alta (GOS I-III).

Tabla 6.27. Situación funcional en base a la escala WFNS agrupada.

			GOS agrupado		Total
			IV-V BUENA	I-III MALA	
WFNS agrupado I-III	Recuento		85	20	105
	% dentro de WFNS agrupado		81,0%	19%	100,0%
IV-V	Recuento		12	30	42
	% dentro de WFNS agrupado		28,6%	71,4%	100,0%
Total	Recuento		97	50	147
	% dentro de WFNS agrupado		66,0%	34,0%	100,0%

WFNS I-II y IV-V: grados agrupados según la escala World Federation of Neurosurgical Societies. GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale. ($p < .001$).

En el diagrama de barras apiladas (Figura 6.28) se observa que el grado clínico al ingreso fue más alto en el grupo de pacientes que presentaron una mala situación funcional al alta (GOS I-III).

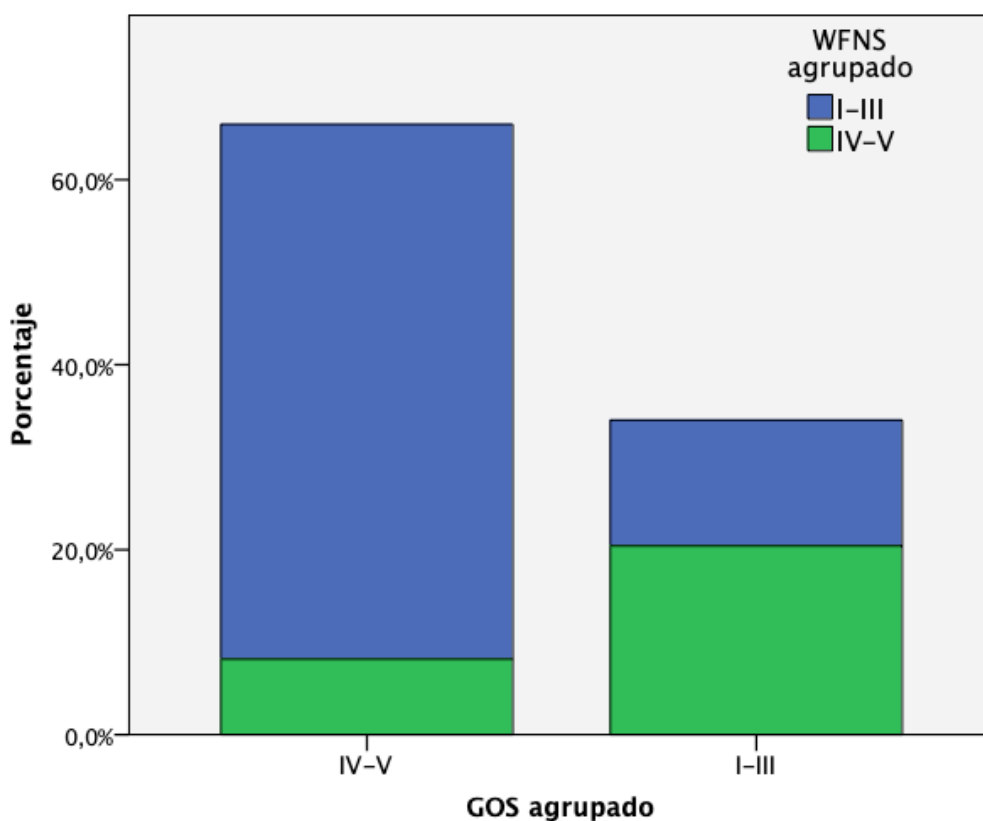


Figura 6.28. Situación funcional en base a la escala WFNS agrupada. WFNS I-II y IV-V: grados agrupados según la escala World Federation of Neurosurgical Societies. GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale ($p < .001$).

Se observó una asociación estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 37,39, p < .001$; OR = 8,80, IC95%: 2,93 – 26,44) entre el grado clínico al ingreso y una buena recuperación funcional al alta. El 62,9% de los pacientes con grado WFNS I-III y el 7,1% de los pacientes con grado WFNS IV-V al ingreso, presentaron una recuperación funcional completa o casi completa al alta (GOS V) (Tabla 6.28). Este análisis se llevó a cabo agrupando las puntuaciones del GOS al alta en: Buena recuperación (nivel V) versus Mala recuperación (niveles I-IV).

Tabla 6.28. Asociación entre los grados agrupados de la escala WFNS y una buena recuperación funcional.

WFNS	GOS V
I-III (105)	62,9% (66)
IV-V (42)	7,1% (3)

WFNS I-II y IV-V: grados agrupados según la escala World Federation of Neurosurgical Societies. GOS I-III y IV-V: grados agrupados según la escala de Glasgow Outcome Scale ($p < .001$).

También se observó una asociación estadísticamente significativa entre el grado clínico al ingreso y la mortalidad ($\chi^2(1) = 19,47$, $p < .001$) con magnitud de asociación OR = 8,25 (IC95%: 2,91-23,4). La tasa de exitus (GOS I) fue del 5,7% en el grupo de pacientes con WFNS I-III y del 33,3% en los con WFNS IV-V (Tabla 6.29).

Tabla 6.29. Asociación entre los grados agrupados de la escala WFNS y la mortalidad.

			Exitus		Total
			SI	NO	
WFNS agrupado	I-III	Recuento	6	99	105
		% dentro de WFNS agrupado	5,7%	94,3%	100,0%
	IV-V	Recuento	14	28	42
		% dentro de WFNS agrupado	33,3%	66,7%	100,0%
Total		Recuento	20	127	147
		% dentro de WFNS agrupado	13,6%	86,4%	100,0%

WFNS: escala World Federation of Neurosurgical Societies. Los grados I-III corresponden con un bajo grado y los grados IV-V con un alto grado clínico al ingreso ($p < .001$).

4. ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

4.1 INCIDENCIA

El 21,8% (32) de los pacientes fueron diagnosticados de ICT durante su estancia (Figura 6.29).

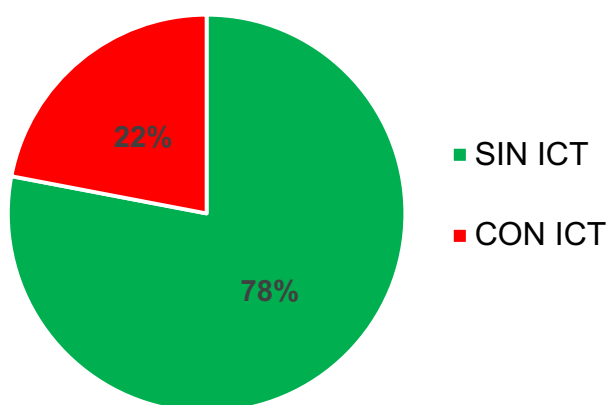


Figura 6.29. Tasa de isquemia cerebral tardía (ICT).

A todos los pacientes con ICT se le realizó al menos una prueba de neuroimagen de control previamente al alta hospitalaria. Se observaron lesiones hipodensas compatibles con infarto isquémico establecido en el 37,5% (12) de los TC de control realizados a los pacientes con ICT (Figura 6.30).

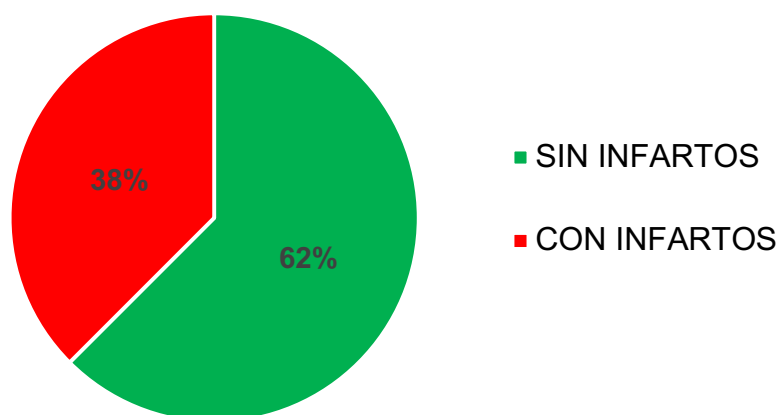


Figura 6.30. Evolución radiológica de la ICT. Proporción de pacientes con ICT que desarrollaron infartos isquémicos establecidos en las pruebas de imagen.

Dentro del grupo de pacientes que no presentaron ICT, en 9 casos no se encontraron pruebas de imagen de control y en 3 se objetivaron lesiones isquémicas establecidas de origen no filiado.

4.2 ANÁLISIS BIVARIANTE ENTRE EL GRADO RADIOLÓGICO Y LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

a. ESCALA DE FISHER ORIGINAL

La Tabla 6.30 presenta las frecuencias resultantes de cruzar la escala de Fisher original y la ocurrencia de ICT. Se observó una relación estadísticamente significativa entre ambas variables ($RV(3) = 15,28^2$, $p = .002$). La incidencia de ICT era alta para el grado III (30,9%), mientras que para el resto de los grados fue relativamente baja, incluso para el grado más alto de la escala (grado IV), observándose solo en el 6,9% de los casos (Figura 6.32).

Tabla 6.30. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Fisher.

		ICT		Total
		SI	NO	
Escala Fisher I	Recuento	0	3	3
	% dentro de Escala Fisher original	0,0%	100,0%	100,0%
Escala Fisher II	Recuento	1	20	21
	% dentro de Escala Fisher original	4,8%	95,2%	100,0%
Escala Fisher III	Recuento	29	65	94
	% dentro de Escala Fisher original	30,9%	69,1%	100,0%
Escala Fisher IV	Recuento	2	27	29
	% dentro de Escala Fisher original	6,9%	93,1%	100,0%
Total	Recuento	32	115	147
	% dentro de Escala Fisher original	21,8%	78,2%	100,0%

ICT: isquemia cerebral tardía ($p = .002$).

² Se aplicó la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) por incumplirse los supuestos de la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

En el diagrama de barras apiladas se observa cómo la mayoría de los pacientes con y sin ICT fueron clasificados como grados III (Figura 6.31).

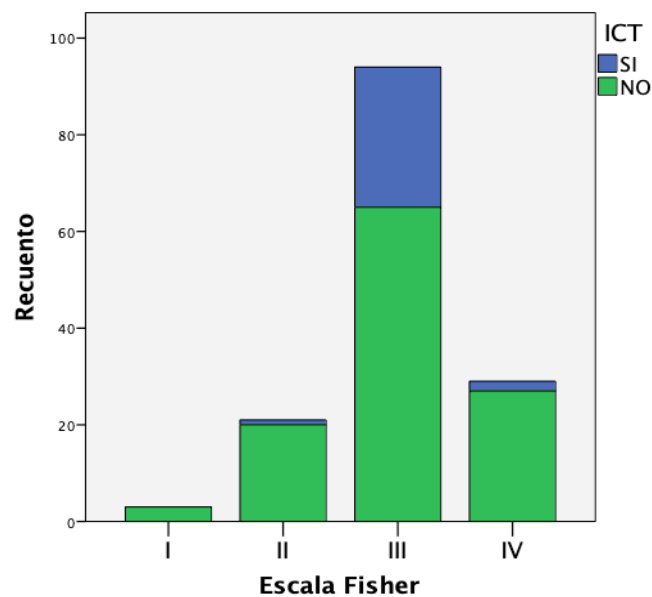


Figura 6.31. Número de pacientes por cada grado de la escala de Fisher.

En el diagrama de barras se observa cómo la tasa de ICT es elevada para el grado III de la escala de Fisher original y baja para el resto de los grados (Figura 6.32).

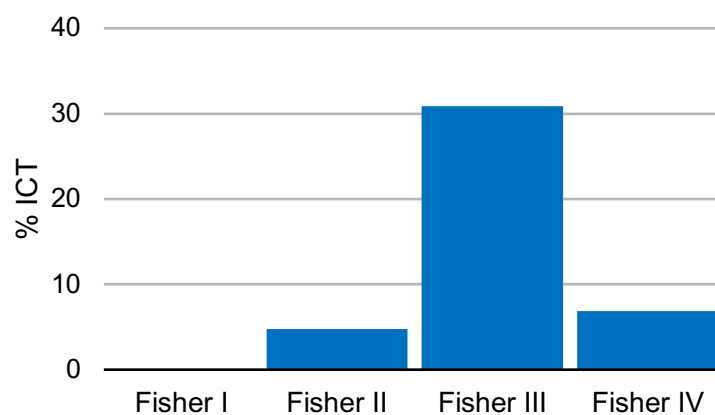


Figura 6.32. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Fisher.

b. ESCALA DE BARROW (BNI)

En la escala de Barrow se observó una progresión continua por cada grado, de forma que las tasas de ICT fueron del 0% para el I, del 10,2% para el II, del 32,5% para el III, del 30,8% para el IV y del 63,6% para el V (Tabla 6.31). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($RV(4) = 21,54^3$, $p < .001$).

Tabla 6.31. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Barrow.

			ICT		Total
			SI	NO	
Escala Barrow I	Recuento	0	5	5	
	% dentro de Escala Barrow	0,0%	100,0%	100,0%	
II	Recuento	8	70	78	
	% dentro de Escala Barrow	10,3%	89,7%	100,0%	
III	Recuento	13	27	40	
	% dentro de Escala Barrow	32,5%	67,5%	100,0%	
IV	Recuento	4	9	13	
	% dentro de Escala Barrow	30,8%	69,2%	100,0%	
V	Recuento	7	4	11	
	% dentro de Escala Barrow	63,6%	36,4%	100,0%	
Total	Recuento	32	115	147	
	% dentro de Escala Barrow	21,8%	78,2%	100,0%	

($p < .001$).

En el diagrama de barras apiladas (Figura 6.33) se observa que la mayoría de los pacientes fueron clasificados como grado II.

³ Se aplicó la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) por incumplirse los supuestos de la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

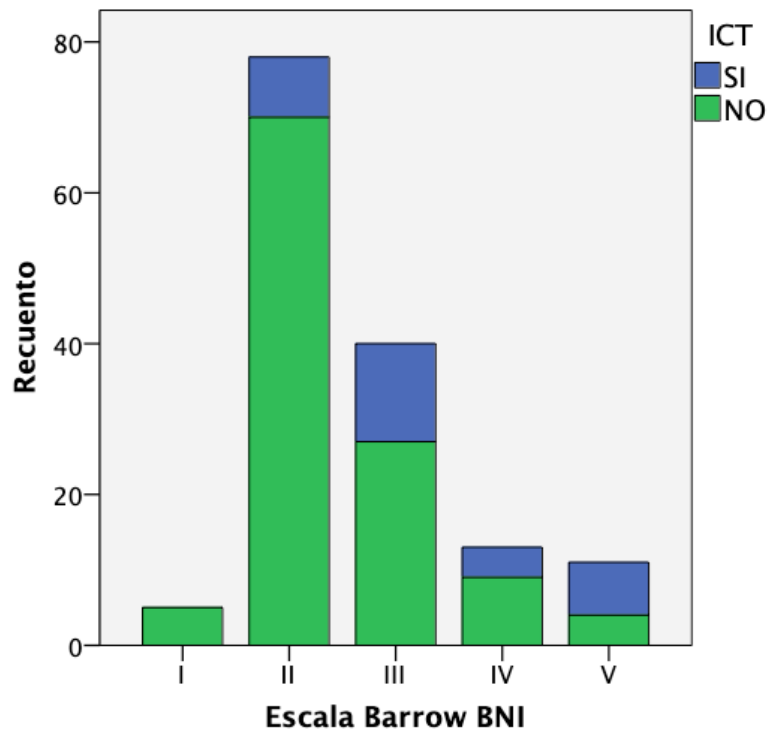


Figura 6.33. Número de pacientes por cada grado de la escala de Barrow.

En el diagrama de barras (Figura 6.34) se puede observar un aumento progresivo de ICT por cada grado de la escala, salvo en el grado IV en el que la proporción de esta complicación fue ligeramente menor respecto al grado anterior.

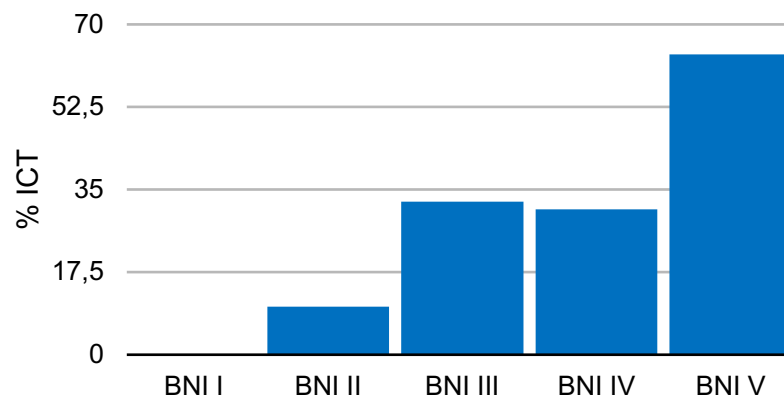


Figura 6.34. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Barrow.

Para los pacientes con coágulo cisternal de un espesor mayor a 5 milímetros (BNI grado III-V), la tasa de ICT fue aproximadamente 4 veces mayor respecto al resto de los casos (BNI I-II) (Tabla 6.32).

Tabla 6.32. Tasa de ICT según la escala de Barrow agrupada.

			ICT		Total
			SI	NO	
Barrow agrupado	V-III	Recuento	24	40	64
		% dentro de BNI agrupado	37,5%	62,5%	100,0%
	II-I	Recuento	8	75	83
		% dentro de BNI agrupado	9,6%	90,4%	100,0%
Total		Recuento	32	115	147
		% dentro de BNI agrupado	21,8%	78,2%	100,0%

Barrow IV-III y II-I: grados agrupados según la escala de Barrow ($p < 0,001$).

El grado V de la escala de Barrow mostró una relación particularmente fuerte con la ICT. Este grado corresponde con coágulos muy gruesos, con un espesor mayor a 15 milímetros medido en el plano transversal al eje de la cisterna. Todas las HSA que fueron catalogadas con grado V en la escala de Barrow también fueron catalogadas como grado III en la escala de Hidra Modificada (coágulo ocupante espacio). Se observó una diferencia estadísticamente significativa ($RV(1) = 7,77^4$, $p = .002$) con una magnitud de asociación $OR = 7,77$ ($IC95\%: 2,11-28,59$) entre la tasa de ICT del grado V respecto a los grados I-IV agrupados (Tabla 6.33).

⁴ Se aplicó la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) por incumplirse los supuestos de la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 6.33. Tasa de ICT en el grado máximo de la escala de Barrow.

			ICT		Total
			SI	NO	
Barrow agrupado	V	Recuento	7	4	11
		% dentro de BARROW	63,6%	36,4%	100,0%
	I-IV	Recuento	25	111	136
		% dentro de BARROW	18,4%	81,6%	100,0%
Total		Recuento	32	115	147
		% dentro de BARROW	21,8%	78,2%	100,0%

Barrow V y I-IV: grados agrupados según la escala de Barrow.

c. ESCALA VASOGRADE

La Tabla 6.34 presenta las frecuencias resultantes de cruzar la escala Vasograde y la incidencia de ICT. Las tasas de ICT fueron del 6,5% para el grado Green, del 25,4% para el Yellow y del 33,3% para el Red. Se observó una relación estadísticamente significativa entre la escala Vasograde y la incidencia de ICT ($\chi^2(2) = 10,04$, $p = .007$).

Tabla 6.34. Tasa de ICT por cada grado de la escala Vasograde.

			ICT		Total
			SI	NO	
Grado Vasograde	GREEN	Recuento	3	43	46
		% dentro Vasograde	6,5%	93,5%	100,0%
	YELLOW	Recuento	15	44	59
		% dentro de Vasograde	25,4%	74,6%	100,0%
	RED	Recuento	14	28	42
		% dentro de Vasograde	33,3%	66,7%	100,0%
Total		Recuento	32	115	147
		% dentro de Vasograde	21,8%	78,2%	100,0%

Green, Yellow, Red: grados de la escala Vasograde. ICT: isquemia cerebral tardía ($p = .007$).

En el diagrama de barras apiladas se observa que el grado más representado fue el Yellow (Figura 6.35).

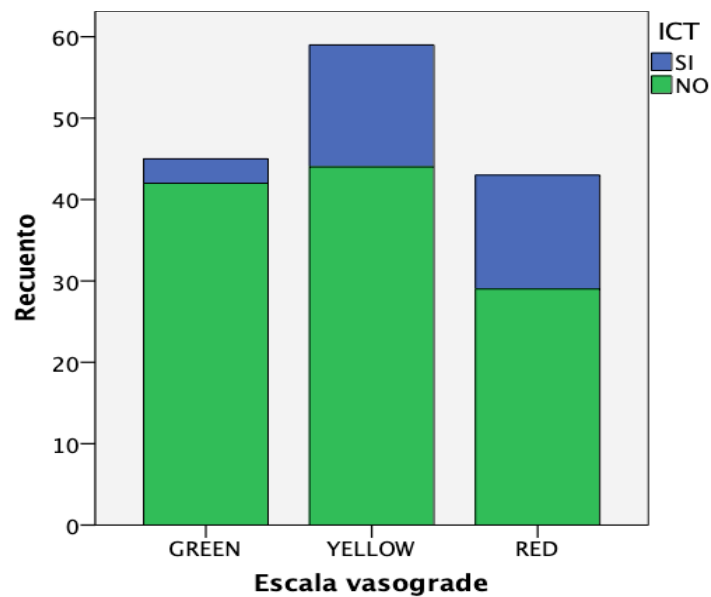


Figura 6.35. Número de pacientes por cada grado de la escala Vasograde.

En el diagrama de barras se observa cómo la incidencia de ICT fue mayor por cada aumento en el grado de la escala (Figura 6.36).

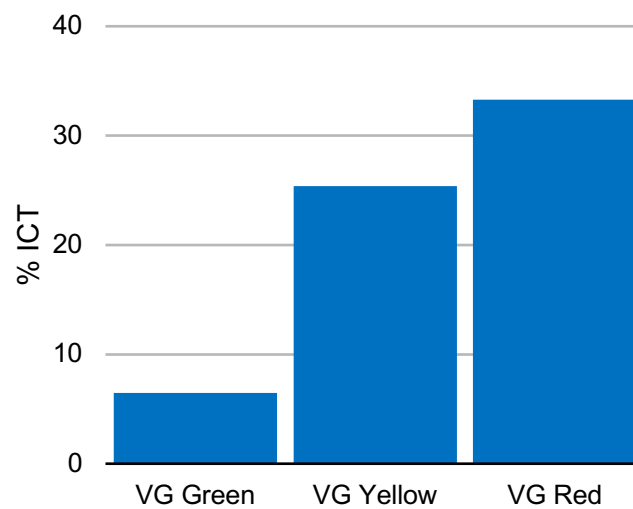


Figura 6.36. Tasa de ICT por cada grado de la escala Vasograde.

d. ESCALA DE FISHER MODIFICADA

La Tabla 6.35 presenta las frecuencias resultantes de cruzar la escala modificada de Fisher con la incidencia de ICT. Las tasas de ICT fueron aumentando del 4,2% para el grado I, al 8,3% para el II, 26,9% para el III y 32,4% para el IV. Ningún paciente con grado 0 desarrolló ICT. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($\chi^2(4) = 13,18, p = .010$).

Tabla 6.35. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Fisher Modificada.

			ICT		Total
			SI	NO	
mFS	0	Recuento	0	5	5
		% dentro de Escala Fisher Modificada	0,0%	100,0%	100,0%
	I	Recuento	1	23	24
		% dentro de Escala Fisher Modificada	4,2%	95,8%	100,0%
	II	Recuento	2	22	24
		% dentro de Escala Fisher Modificada	8,3%	91,7%	100,0%
	III	Recuento	7	19	26
		% dentro de Escala Fisher Modificada	26,9%	73,1%	100,0%
	IV	Recuento	22	46	68
		% dentro de Escala Fisher Modificada	32,4%	67,6%	100,0%
Total		Recuento	32	115	147
		% dentro de Escala Fisher Modificada	21,8%	78,2%	100,0%

mFS: grados según la escala de Fisher Modificada. ICT: isquemia cerebral tardía ($p = .010$).

En el diagrama de barras apiladas se puede observar que el grado más representado fue el IV seguido del III (Figura 6.37).

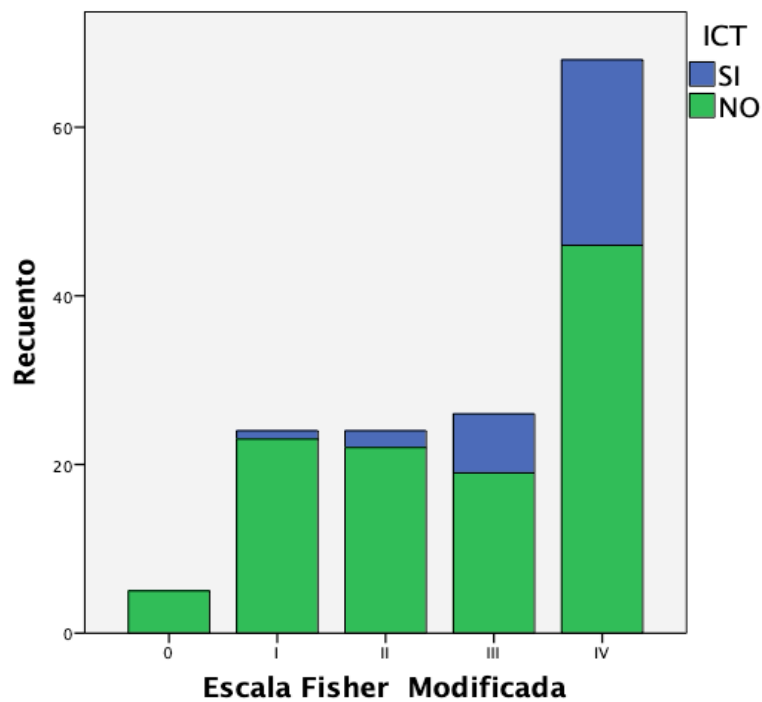


Figura 6.37. Número de pacientes según la escala de Fisher Modificada.

En el diagrama de barras se puede observar cómo por cada incremento en el grado de la escala de Fisher Modificada existe un aumento progresivo en la tasa de pacientes con ICT, desde un mínimo del 4,2% para el grado I hasta un máximo del 32,3% para el grado IV (Figura 6.38).

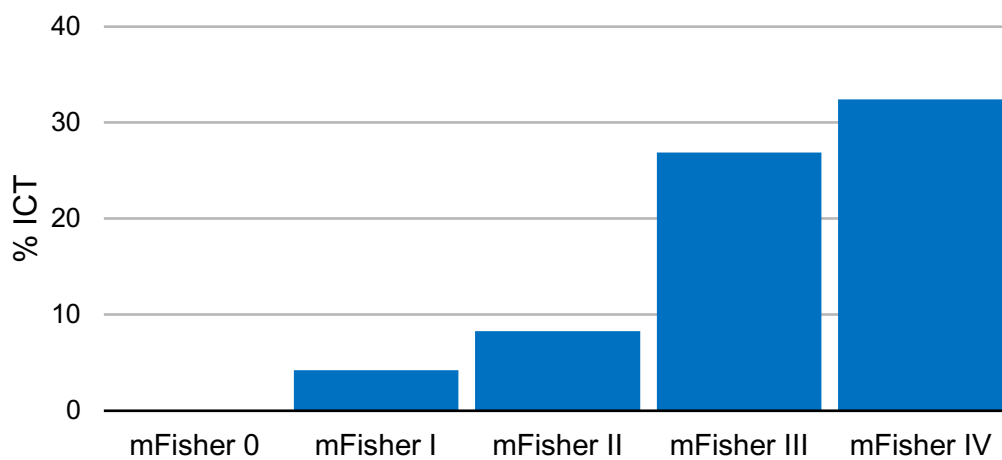


Figura 6.38. Tasa de ICT por cada grado de la escala de Fisher Modificada.

Se reagruparon los cinco grados de la escala de Fisher Modificada en dos. Los niveles 0, I y II, caracterizados por coágulos cisternales finos o por la ausencia de hemorragia subaracnoidea, se unieron para formar el grupo de pacientes con bajo grado radiológico, mientras que los niveles III y IV, caracterizados por coágulos cisternales gruesos, constituían los pacientes con alto grado radiológico. Se observó una relación estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 12,63$, $p < .001$) con la incidencia de ICT, presentando una magnitud de asociación OR = 7,44 (IC95%: 2,14-25,81) entre la tasa de ICT del alto grado (III-IV) respecto al bajo grado (0-II) (Tabla 6.36).

Tabla 6.36. Tasa de ICT según la escala de Fisher Modificada agrupada.

			ICT		Total
			SI	NO	
mFS (agrupado)	0-2	Recuento	3	50	53
		% dentro de Escala de Fisher Modificada (agrupado)	5,7%	94,3%	100,0%
	3-4	Recuento	29	65	94
		% dentro de Escala de Fisher Modificada (agrupado)	30,9%	69,1%	100,0%
Total		Recuento	32	115	147
		% dentro de Escala de Fisher Modificada (agrupado)	21,8%	78,2%	100,0%

mFS: grados según la escala de Fisher Modificada agrupada ($p < .001$).

e. ESCALA DE GRAEB MODIFICADA

La puntuación total en la escala de Graeb Modificada fue de 3,2 en el grupo de pacientes con ICT y de 1,8 puntos en los pacientes que no desarrollaron esa complicación (Tabla 6.37). Una mayor cantidad de sangre según la puntuación de Graeb Modificada se asoció con una mayor incidencia de ICT. Sin embargo, esta diferencia sólo alcanzó una significación estadística marginal ($t(39,4) = 1,99^5$, $p = .054$).

Tabla 6.37. Puntuación en la escala de Graeb Modificada según la presentación de ICT.

ICT		N	Media	DE
mGS	SI	32	3,2	3,705
	NO	115	1,8	2,527

mGS: grado de hemorragia intraventricular según la escala de Graeb Modificada ($p = .054$).

Las 12 puntuaciones posibles de hemorragia intraventricular según la escala de Graeb Modificada se reagruparon en dos grupos según a la clasificación propuesta por Eagles, ≤ 3 puntos o ≥ 4 puntos. De esta forma se obtuvieron dos categorías:

- 1) entre 0 y 3 puntos en la escala de Graeb Modificada (0-3 mGS): pacientes sin hemorragia intraventricular o con hemorragia intraventricular leve, con una puntuación de máxima 3 puntos.
- 2) mayor a 3 puntos en la escala de Graeb Modificada (≥ 4 mGS): pacientes con hemorragia intraventricular moderada o severa, con una puntuación superior a 3 puntos.

⁵ Se aplicó la prueba t de significación de diferencias entre medias independientes con la corrección de Satterthwaite debido al incumplimiento del supuesto de homocedasticidad.

El 19,7% de los pacientes presentaron una cantidad moderada o severa de sangre en el sistema ventricular (Tabla 6.38).

Tabla 6.38. Grado de hemorragia intraventricular al ingreso.

mGS	Frecuencia
0-3	80,3% (118)
≥ 4	19,7% (29)

mGS: grados de severidad de la hemorragia intraventricular en base la escala de Graeb
Modificada agrupada.

En base a la escala de Graeb Modificada agrupada, los pacientes con 4 o más puntos de hemorragia intraventricular presentaron una tasa de ICT del 34,5%, mientras que los pacientes con hasta 3 puntos de hemorragia intraventricular la tasa fue del 18,6% (Tabla 6.39). No obstante, estas diferencias no alcanzaron la significación estadística ($\chi^2(1) = 3,43$, $p = .064$), como tampoco lo fue la magnitud de asociación OR = 2,30 (IC95%: 0,94-5,62).

Tabla 6.39. Tasa de ICT según la escala de Graeb Modificada agrupada.

			ICT		Total
			SI	NO	
mGS	≥4	Recuento	10	19	29
		% dentro de mGS	34,5%	65,5%	100,0%
	≤3	Recuento	22	96	118
		% dentro de mGS	18,6%	81,4%	100,0%
Total		Recuento	32	115	147
		% dentro de mGS	21,8%	78,2%	100,0%

mGS: grado de hemorragia intraventricular según la escala de Graeb Modificada ($p = .064$).

F. ESCALA DE EAGLES

En base a la cantidad de sangre intraventricular según la escala de Graeb Modificada agrupada y a la escala de Fisher Modificada, se procedió a clasificar los pacientes según la escala propuesta por Eagles (Tabla 6.40).

Tabla 6.40. Grados según la escala de Eagles.

mFS	mGS	Eagles
0	ausente	0
I	ausente	I
II	≤ 3	Ila
II	>3	Ilb
III	ausente	III
IV	≤ 3	IVa
IV	>3	IVb

mFS: grado de HSA cisternal según la escala de Fisher Modificada. mGS: grado de hemorragia intraventricular según la puntuación de la escala de Graeb Modificada agrupada. Eagles: escala de Eagles compuesta por la escala de Fisher Modificada y la escala de Graeb Modificada agrupada.

Una mayor cantidad de hemorragia intraventricular según la escala de Eagles Modificada agrupada, se asoció de forma significativa ($RV(6) = 17,55^6$, $p = .007$) con una mayor incidencia de ICT para los pacientes con el mismo grado de hemorragia cisternal según la escala de Fisher Modificada (Tabla 6.41). El aumento en la incidencia de ICT fue del 8,4% para el grado IIb respecto al Ila (14,3% vs 5,9%) y del 12,6% para el grado IVb respecto al IVa de la escala de Eagle (40,9% vs 28,3%%).

⁶ Se aplicó la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) por incumplirse los supuestos de la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 6.41. Tasa de ICT según la escala de Eagles.

		ICT		Total
		SI	NO	
Eagles 0	Recuento	0	5	5
	% dentro de Escala de Eagles	0,0%	100,0%	100,0%
I	Recuento	1	23	24
	% dentro de Escala de Eagles	4,2%	95,8%	100,0%
IIa	Recuento	1	16	17
	% dentro de Escala de Eagles	5,9%	94,1%	100,0%
IIb	Recuento	1	6	7
	% dentro de Escala de Eagles	14,3%	85,7%	100,0%
III	Recuento	7	19	26
	% dentro de Escala de Eagles	26,9%	73,1%	100,0%
IVa	Recuento	13	33	46
	% dentro de Escala de Eagles	28,3%	71,7%	100,0%
IVb	Recuento	9	13	22
	% dentro de Escala de Eagles	40,9%	59,1%	100,0%
Total	Recuento	32	115	147
	% dentro de Escala de Eagle	21,8%	78,2%	100,0%

Eagles: escala de Eagles compuesta por la escala de Fisher Modificada y la escala de Graeb Modificada agrupada ($p = .007$).

En el diagrama de barras se observa cómo la tasa de ICT aumenta por cada grado de la escala de Eagles, desde un mínimo del 4,2% para el grado I hasta un máximo del 40,9% para el grado IVb (Figura 6.39).

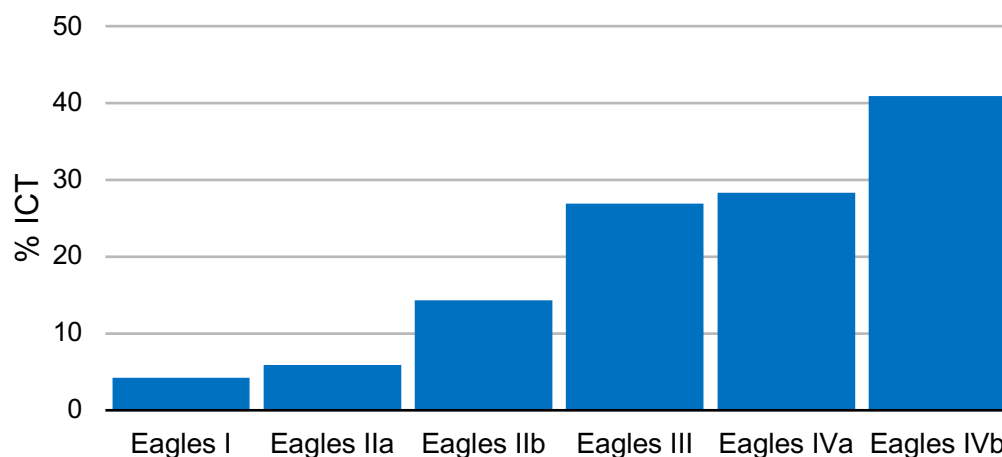


Figura 6.39. Tasa de ICT según la escala de Eagles.

g. ESCALA DE HIJDRA MODIFICADA

Los pacientes con ICT presentaron mayores puntuaciones ($mHS = 16,7 \pm 8,4$) respecto a los pacientes que no desarrollaron esta complicación ($mHS = 12,5 \pm 8,4$) (Tabla 6.42 y Figura 6.40), resultando estas diferencias ser estadísticamente significativas ($t(145) = 2,48, p = .014$).

Tabla 6.42. Puntuación en la escala de *Hijdra Modificada* según la presencia de ICT.

	ICT	N	Media	DE
mHS	SI	32	16,66	8,438
	NO	115	12,49	8,398

mHS: puntuación en la escala de *Hijdra Modificada*. DE: desviación estándar. N = número de pacientes ($p = .014$).

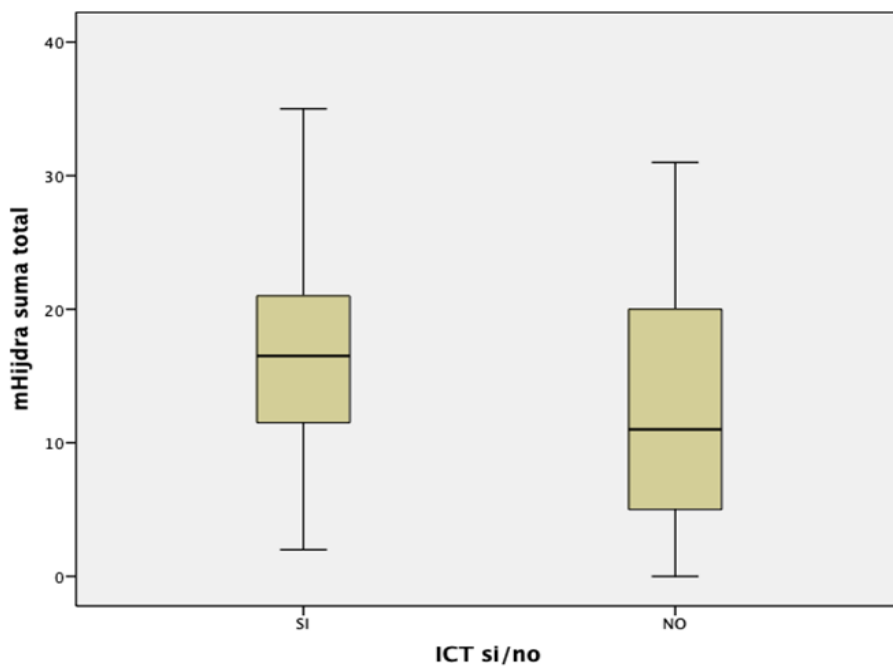


Figura 6.40. Puntuación en la escala de *Hijdra Modificada* según la presencia de ICT. *mHijdra suma total*: puntuación en la escala de *Hijdra Modificada*.

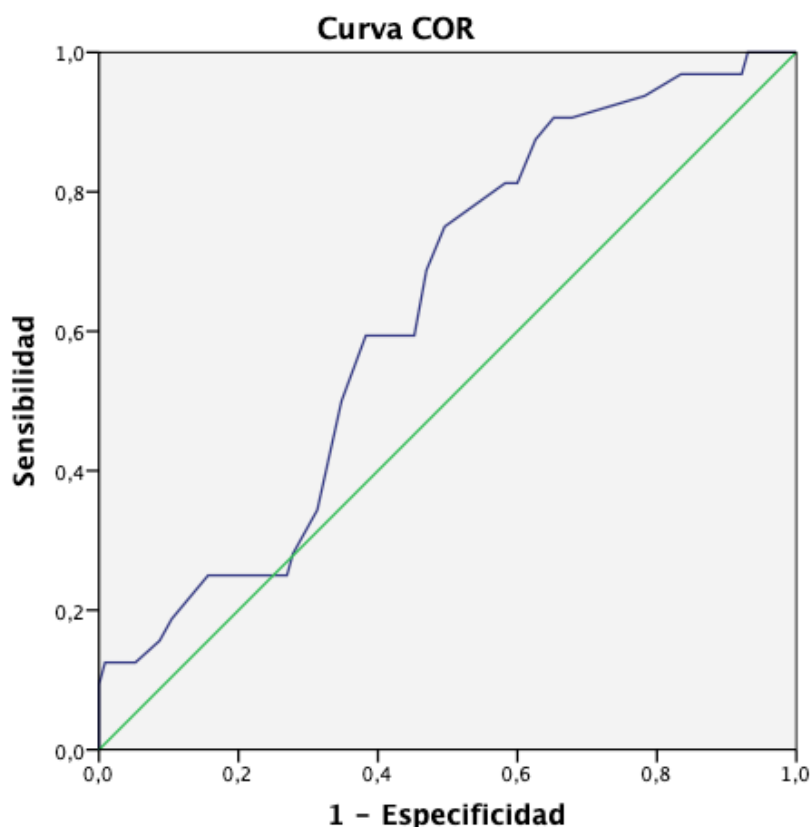


Figura 6.41. Curva ROC para la predicción de la ICT según la escala de Hija Modificada.

Mediante curva ROC se calculó la capacidad de predecir la ICT de la escala de Hija Modificada, obteniéndose un área bajo la curva de $ABC = .631$ (IC95%: 0,531 – 0,732), estadísticamente significativo respecto del valor nulo, .5 ($p = .023$) (Figura 6.41). Este valor de ABC es de magnitud moderada y, a pesar de alcanzar la significación estadística, se considera próximo a .5, lo que se interpreta en el sentido de que la cantidad de sangre medida de forma semicuantitativa mediante la escala Hija Modificada tiene baja capacidad para diferenciar los pacientes que desarrollarán ICT. A partir de los resultados de la curva ROC se calculó la Sensibilidad y la Especificidad para cada punto de corte a lo largo de la escala de Hija, y se aplicaron cuatro criterios de selección del punto de corte óptimo (índices de Youden, Unión, ER y CZ). La Tabla 6.43 presenta los resultados. En tres de los cuatro criterios la puntuación seleccionada fue 11,5, por lo que sería el punto de corte a elegir caso que se decidiera utilizar esta escala con propósitos clínicos.

Tabla 6.43. Punto de corte óptimo según la curva ROC de la escala de Hídra Modificada.

X	Sensibilidad	Especificidad	Youden	IU	ER	CZ
0,5	1	0,043	0,043	0,957	0,957	0,043
1,5	1	0,070	0,070	0,930	0,930	0,070
2,5	0,969	0,078	0,047	0,891	0,923	0,076
3,5	0,969	0,165	0,134	0,804	0,836	0,160
4,5	0,938	0,217	0,155	0,721	0,785	0,204
5,5	0,906	0,322	0,228	0,584	0,684	0,292
6,5	0,906	0,348	0,254	0,558	0,659	0,315
7,5	0,875	0,374	0,249	0,501	0,638	0,327
8,5	0,813	0,400	0,213	0,413	0,628	0,325
9,5	0,813	0,417	0,230	0,396	0,612	0,339
10,5	0,781	0,461	0,242	0,320	0,582	0,360
11,5	0,750	0,504	0,254	0,246	0,555	0,378
12,5	0,688	0,530	0,218	0,158	0,564	0,365
13,5	0,594	0,548	0,142	0,120	0,608	0,326
14,5	0,594	0,583	0,177	0,085	0,582	0,346
15,5	0,594	0,617	0,211	0,051	0,558	0,366
16,5	0,500	0,652	0,152	0,152	0,609	0,326
17,5	0,344	0,687	0,031	0,343	0,727	0,236
18,5	0,281	0,722	0,003	0,441	0,771	0,203
19,5	0,250	0,730	-0,020	0,480	0,797	0,183
20,5	0,250	0,774	0,024	0,524	0,783	0,194
21,5	0,250	0,809	0,059	0,559	0,774	0,202
22,5	0,250	0,843	0,093	0,593	0,766	0,211
23,5	0,188	0,896	0,084	0,708	0,819	0,168
24,5	0,156	0,913	0,069	0,757	0,848	0,142
25,5	0,125	0,948	0,073	0,823	0,877	0,119
26,5	0,125	0,957	0,082	0,832	0,876	0,120
28	0,125	0,965	0,090	0,840	0,876	0,121
29,5	0,125	0,983	0,108	0,858	0,875	0,123
30,5	0,125	0,991	0,116	0,866	0,875	0,124
31,5	0,094	1	0,094	0,906	0,906	0,094
33	0,063	1	0,063	0,937	0,937	0,063
34,5	0,031	1	0,031	0,969	0,969	0,031
36	0	1	0	1	1	0

Resultados de Sensibilidad, Especificidad y cuatro criterios de selección del punto de corte óptimo a partir de la curva ROC de la escala de Hídra Modificada.

X = Positivo (ICT) si es mayor o igual que. Youden = Índice de Youden (se selecciona el máximo valor). IU = Índice Unión (se selecciona el mínimo valor). ER = Índice ER más próximo al punto (1,0) en la curva ROC (se selecciona el mínimo valor). CZ = Índice basado en el método de la probabilidad de concordancia (se selecciona el máximo valor).

h. COÁGULO CISTERNAL OCUPANTE ESPACIO

La presencia de coágulos cisternales ocupantes espacio se asoció de forma estadísticamente significativa con una mayor tasa de ICT ($\chi^2(1) = 11,84, p = .001$) y con una magnitud de asociación OR = 4,12 (IC95%: 1,78-9,56). La tasa de ICT en el grupo de pacientes con coágulo cisternal ocupante espacio fue 3 veces superior (35,5% vs 11,8%) respecto al resto de pacientes (Tabla 6.44).

Tabla 6.44. Tasa de ICT en base a la presencia de coágulos cisternales ocupantes espacio.

			ICT		Total
			SI	NO	
COAGULO OCUPANTE ESPACIO	SI	Recuento	22	40	62
		% dentro de COAGULO SI	35,5%	64,5%	100,0%
	NO	Recuento	10	75	85
		% dentro de COAGULO NO	11,8%	88,2%	100,0%
Total		Recuento	32	115	147
		% dentro de TOTAL	21,8%	78,2%	100,0%

Coágulo ocupante espacio: proporción de pacientes que presentó al menos una cisterna con coágulo ocupante de espacio (grado III según la escala de Hídra Modificada) ($p = .001$).

La cantidad de cisternas con coágulo ocupante espacio, también se asoció de forma significativa ($RV(3) = 11,93^7, p = .008$) con una mayor tasa de ICT. Las tasas de ICT en base al número de cisternas ocupantes espacio, están descritas en la Tabla 6.45.

⁷ Se aplicó la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) por incumplirse los supuestos de la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

Tabla 6.45. Tasa de ICT en base al número de cisternas con coágulo ocupante espacio.

			ICT		Total
			SI	NO	
Número de cisternas	0	Recuento	10	75	85
		% dentro de Coagulo cisternal agrupado	11,8%	88,2%	100,0%
	1	Recuento	12	23	35
		% dentro de Coagulo cisternal agrupado	34,3%	65,7%	100,0%
	2-4	Recuento	6	11	17
		% dentro de Coagulo cisternal agrupado	35,3%	64,7%	100,0%
	>4	Recuento	4	6	10
		% dentro de Coagulo cisternal agrupado	40,0%	60,0%	100,0%
Total		Recuento	32	115	147
		% dentro de Coagulo cisternal agrupado	21,8%	78,2%	100,0%

Nº de cisternas: número de cisternas con coágulo ocupante de espacio (grado III de la escala modificada de Híjdra) ($p = .008$).

En el diagrama de barras, se observa que la tasa de ICT es mayor por cada aumento en el número de cisternas con coágulo ocupante espacio (Figura 6.42).

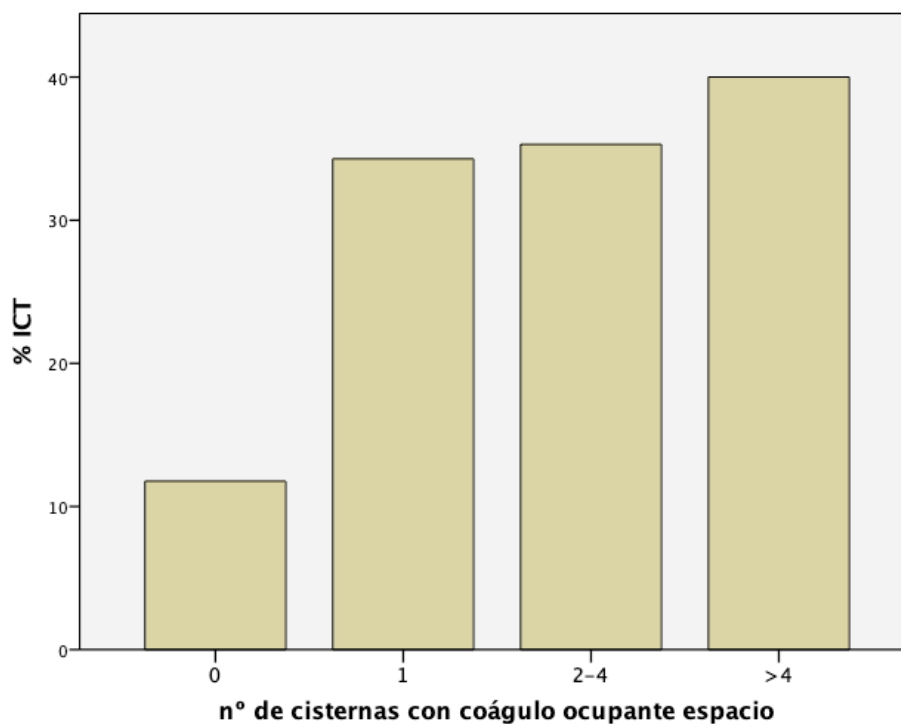


Figura 6.42. Tasa de ICT en base al número de cisternas con coágulo ocupante espacio.

i. HEMATOMA INTRAPARENQUIMATOSO

Respecto a los pacientes con sólo hemorragia cisternal, la ICT resultó ser más frecuente en los pacientes con hemorragia intraparenquimatosa asociada (Tabla 6.46), aunque no se observó una significación estadística ($RV(2) = 4,95^8$, $p = .084$).

Tabla 6.46. Tasa de ICT en base a la presencia de hemorragia intraparenquimatosa.

Hematoma	ICT presente
Ausente (113)	21 (18,6%)
1-10 mm (12)	2 (16,7%)
>10 mm (22)	9 (40,9%)

Hematoma: presencia y tamaño del hematoma intraparenquimatoso en las pruebas de imagen realizadas al ingreso ($p = .084$).

⁸ Se aplicó la prueba de Razón de Verosimilitudes (RV) por incumplirse los supuestos de la prueba Chi-cuadrado de Pearson.

4.3 ANÁLISIS BIIVARIANTE ENTRE LA SITUACIÓN CLÍNICA AL INGRESO Y LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

Los pacientes con peor estado clínico al ingreso se relacionaron con una mayor incidencia de ICT de forma significativa ($\chi^2(1) = 4,62$, $p = .032$) y con una magnitud de asociación $OR = 2,42$ (IC95%: 1,07-5,48) (Tabla 6.47). Utilizando los grados agrupados de la escala WFNS, las tasas de ICT fueron del 17,1% para el subgrupo con bajo grado clínico al ingreso (grados I-III) y del 33,3% para los con alto grado clínico al ingreso.

Tabla 6.47. Tasa de ICT según la escala WFNS agrupada.

			ICT		Total
			SI	NO	
WFNS agrupado I-III	Recuento	18	87	105	
	% dentro de WFNS I-III	17,1%	82,9%	100,0%	
IV-V	Recuento	14	28	42	
	% dentro de WFNS IV-V	33,3%	66,7%	100,0%	
Total	Recuento	32	115	147	
	% dentro de WFNS Total	21,8%	78,2%	100,0%	

WFNS agrupado: grados agrupados de la escala World Federation of Neurosurgical Societies.

En el gráfico de barras se observa cómo la proporción de casos que desarrollaron ICT en el grupo de pacientes con alto grado clínico al ingreso, es significativamente mayor respecto al grupo de pacientes con bajo grado clínico al ingreso (Figura 6.43).

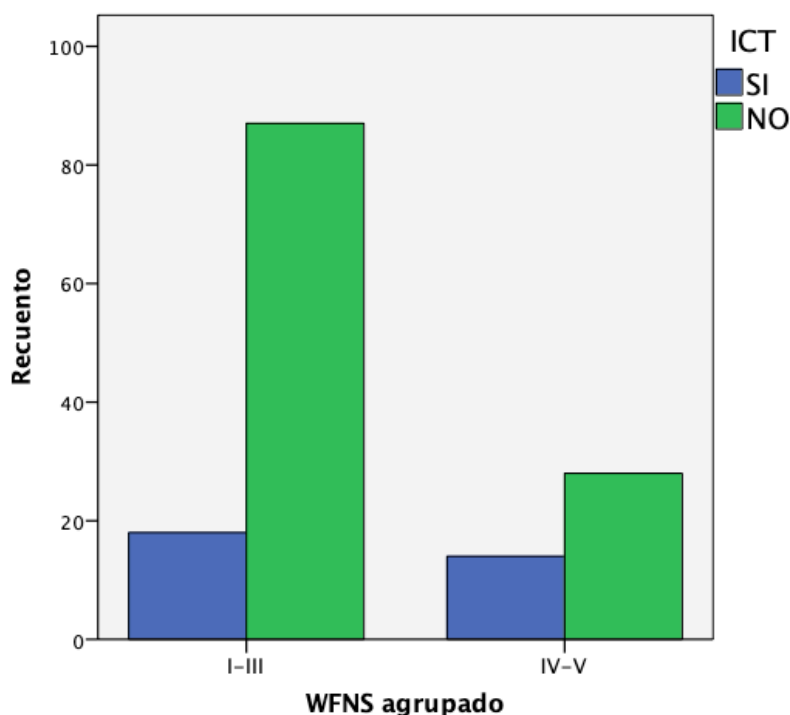


Figura 6.43. Número de pacientes con y sin ICT según la escala WFNS agrupada.

4.4 ANÁLISIS BIVARIANTE ENTRE OTROS FACTORES CLÍNICOS Y LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

En la Tabla 6.48, está descrita la relación entre la ICT con los diferentes factores demográficos y clínico-epidemiológicos. No se observaron diferencias significativas en las tasas de ICT en cuanto al género ($\chi^2(1) = 1,93, p = .165$), los antecedentes personales de hipertensión arterial ($\chi^2(1) = 0,56, p = .452$), tabaquismo ($\chi^2(1) = 1,66, p = .198$), dislipemia ($\chi^2(1) = 0,24, p = .627$) y de diabetes mellitus ($RV(1) = 0,37, p = .544$).

Tabla 6.48. Características clínico-epidemiológicas y demográficas en base a la presentación de ICT.

CARACTERÍSTICA	ICT presente	p
Sexo femenino (102)	18,6% (19)	0,165
HTA (59)	18,6% (11)	0,452
Tabaquismo (46)	28,2% (13)	0,198
Dislipemia (37)	18,9% (7)	0,627
DM (13)	15,4% (2)	0,544

HTA: historia previa de hipertensión arterial. DM: historia previa de diabetes mellitus.

La edad media fue de 52,9 años (DE = 14,1) en el grupo de pacientes que desarrollaron ICT y de 56 años (DE = 15,5) en el grupo de pacientes que no la desarrollaron. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para las tasas de ICT entre los mayores o menores de 70 años ($t(145) = 1,02$, $p = .308$; Tabla 6.49).

Tabla 6.49. Tasas de ICT en base a la edad agrupada.

		ICT		Total	
		SI	NO		
Edad agrupada	<70 años	Recuento	27	91	118
		% proporción	22,9%	77,1%	100,0%
	≥70 años	Recuento	5	24	29
		% proporción	17,2%	82,8%	100,0%
Total	Recuento	32	115	147	
	% proporción	21,8%	78,2%	100,0%	

($p = .308$).

En base a la localización anatómica de los aneurismas, las tasas de ICT fueron del 40,7% para los de la arteria cerebral media, del 28,6% para los localizados en arteria cerebral anterior o comunicante, del 9,4% para los de la arteria carótida interna y del 0% para los de la circulación posterior (Tabla 6.50). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($\chi^2(3) = 15,02$, $p = .002$).

Tabla 6.50. Tasa de ICT en base a la localización anatómica de los aneurismas.

			ICT		Total
			SI	NO	
Localización	ACI	Recuento	5	48	53
		% dentro de Localización	9,4%	90,6%	100,0%
	ACOMA_ACA	Recuento	16	40	56
		% dentro de Localización	28,6%	71,4%	100,0%
	ACM	Recuento	11	16	27
		% dentro de Localización	40,7%	59,3%	100,0%
	Posterior	Recuento	0	11	11
		% dentro de Localización	0,0%	100,0%	100,0%
Total		Recuento	32	115	147
		% dentro de Localización	21,8%	78,2%	100,0%

ACI: aneurismas localizados en la arteria carótida interna. ACA: aneurismas localizados en la arteria cerebral anterior. ACM: aneurismas localizados en la arteria cerebral media. Posterior: aneurismas localizados en la circulación posterior ($p = .002$).

En los diagramas de barras (Figura 6.44) se puede observar que los pacientes con aneurisma de la arteria cerebral media presentaron una tasa de ICT superior respecto a los aneurismas localizados en otros segmentos anatómicos.

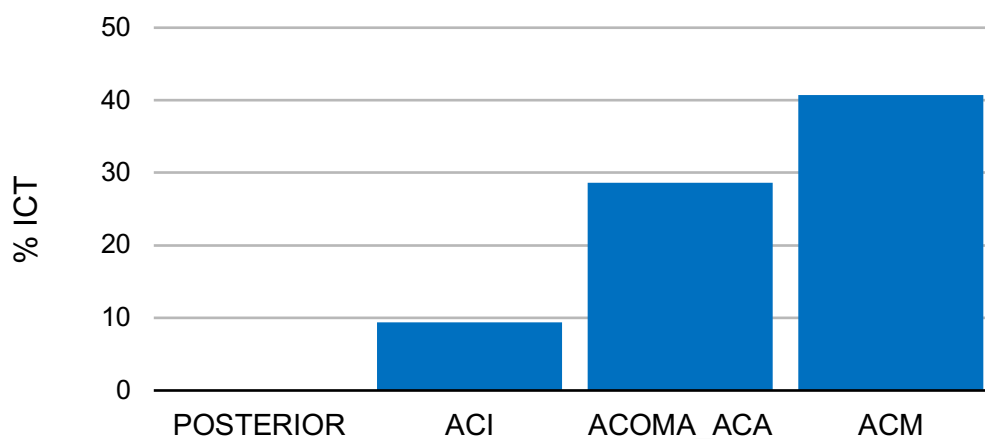


Figura 6.44. Tasa de ICT en base a la localización anatómica de los aneurismas.

Cuando la localización de los aneurismas se dicotomizó entre ACM y no ACM, los pacientes con aneurisma localizado en la ACM asociaron una mayor tasa de ICT respecto a los pacientes con aneurisma localizado en otra localización, de una forma estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 6,99$, $p = .008$) y con una magnitud de asociación $OR = 3,24$ (IC95%: 1,32-8) (Tabla 6.51).

Tabla 6.51. Tasa de ICT en base a la localización anatómica de los aneurismas dicotomizada.

	ICT		Total	
	SI	NO		
Localización ACM SI	Recuento	11	16	27
	% dentro de Localización	40,7%	59,3%	100,0%
ACM NO	Recuento	21	99	120
	% dentro de Localización	17,5%	82,5%	100,0%
Total	Recuento	32	115	147
	% dentro de Localización	21,8%	78,2%	100,0%

ACM: arteria cerebral media. ($p = .008$; $OR = 3,24$ (IC95%: 1,32-8).

5. COMPARACIÓN DE LAS ESCALAS EN EL PRONÓSTICO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

5.1 ANÁLISIS DE LA CONCORDANCIA ENTRE ESCALAS

Se presentan a continuación los resultados de analizar la concordancia entre las cinco escalas ordinales: Fisher Original (con cuatro categorías), Fisher Modificada (con cinco categorías), Barrow (BNI; con cinco categorías), Eagles (con siete categorías) y Vasograde (con tres categorías). Debido a que estas escalas presentan un número diferente de categorías no fue posible calcular el coeficiente kappa de acuerdo entre ellas. En su defecto, se analizó el grado de concordancia entre cada pareja de escalas aplicando el estadístico χ^2 de Pearson para evaluar la presencia de asociación lineal entre las escalas, y calculando el coeficiente de asociación para variables ordinales gamma de Goodman y Kruskal. Además de estos análisis, las cinco escalas se dicotomizaron en dos categorías: bajo vs. alto grado de riesgo de ICT. En este caso sí fue posible calcular el coeficiente kappa de Cohen de acuerdo inter-escalas, así como contrastar la hipótesis de simetría con la prueba de McNemar. Todos estos análisis de concordancia se hicieron por separado para el grupo de pacientes que sufrió una ICT y para el grupo de pacientes que no la sufrió.

a. ESCALAS DE FISHER ORIGINAL Y DE FISHER MODIFICADA

La Tabla 6.52 presenta las frecuencias resultantes de cruzar las escalas de Fisher Original y Fisher Modificada para el grupo de pacientes que sufrió una ICT. No se observó una asociación lineal estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 0,18$, $p = .667$). Así mismo, el coeficiente de asociación Gamma fue estadísticamente no significativo y de signo negativo ($G = -.303$, $p = .587$), indicando una ausencia de correlación entre ambas escalas. La causa de esa ausencia de correlación se debió fundamentalmente, tal como puede observarse en la tabla 6.52, a que la mayor parte de los casos se concentraron en la combinación de categorías III y IV de las escalas de Fisher Original y de Fisher Modificada, respectivamente.

Tabla 6.52. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y Fisher Modificada para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Original			Total
			II	III	IV	
Escala Fisher Modificada	I	Recuento	1	0	0	1
		% del total	3,1%	,0%	,0%	3,1%
	II	Recuento	0	0	2	2
		% del total	,0%	,0%	6,3%	6,3%
	III	Recuento	0	7	0	7
		% del total	,0%	21,9%	,0%	21,9%
	IV	Recuento	0	22	0	22
		% del total	,0%	68,8%	,0%	68,8%
Total	Recuento	1	29	2	32	
	% del total	3,1%	90,6%	6,3%	100,0%	

En lo que respecta al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, la tabla 6.53 presenta los resultados. Aunque se observó una asociación lineal estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 5,92, p = .015$), el coeficiente de asociación Gamma fue prácticamente nulo y estadísticamente no significativo ($G = .071, p = .586$). La ausencia de asociación entre ambas escalas se debió a que los pacientes clasificados con la categoría IV en la escala de Fisher Original se repartieron entre las categorías bajas (0, I y II) de la escala de Fisher Modificada.

Tabla 6.53. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher y Fisher modificada para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Original				Total
			I	II	III	IV	
Escala Fisher Modificada	0	Recuento	3	0	0	2	5
		% del total	2,6%	,0%	,0%	1,7%	4,3%
	I	Recuento	0	20	0	3	23
		% del total	,0%	17,4%	,0%	2,6%	20,0%
	II	Recuento	0	0	0	22	22
		% del total	,0%	,0%	,0%	19,1%	19,1%
	III	Recuento	0	0	19	0	19
		% del total	,0%	,0%	16,5%	,0%	16,5%
	IV	Recuento	0	0	46	0	46
		% del total	,0%	,0%	40,0%	,0%	40,0%
	Total	Recuento	3	20	65	27	115
		% del total	2,6%	17,4%	56,5%	23,5%	100,0%

b. ESCALAS DE FISHER ORIGINAL Y DE BARROW

La Tabla 6.54 muestra las frecuencias resultantes de cruzar las escalas de Fisher Original y de Barrow para el grupo de pacientes que sufrió una ICT. No se obtuvo una relación lineal estadísticamente significativa entre ambas escalas ($\chi^2(1) = 0,49$, $p = .485$), ni tampoco una correlación significativa entre ambas escalas ($G = -.333$, $p = .558$). La ausencia de correlación se debió a que la mayoría de los casos fueron clasificados en la categoría III de la escala de Fisher y éstos se distribuyeron de forma errática a través de las categorías II-V de la escala de Barrow.

Tabla 6.54. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Barrow (BNI) para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Original			Total
			II	III	IV	
Escala Barrow BNI	II 1-5	Recuento	1	5	2	8
		% del total	3,1%	15,6%	6,3%	25,0%
	III 6-10	Recuento	0	13	0	13
		% del total	,0%	40,6%	,0%	40,6%
	IV 11-15	Recuento	0	4	0	4
		% del total	,0%	12,5%	,0%	12,5%
	V >15	Recuento	0	7	0	7
		% del total	,0%	21,9%	,0%	21,9%
Total	Recuento	1	29	2	32	
	% del total	3,1%	90,6%	6,3%	100,0%	

En cuanto al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, la Tabla 6.55 presenta los resultados. Tampoco se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre las dos escalas ($\chi^2(1) = 0,30$, $p = .582$) y el coeficiente de asociación ordinal fue prácticamente nulo ($G = -.017$, $p = .908$). La razón de la ausencia de asociación entre estas escalas se debió a que los pacientes clasificados con la categoría III en la escala de Fisher Original se distribuyeron de forma errática a lo largo de las categorías II-V de la escala de Barrow.

Tabla 6.55. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Barrow (BNI) para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Original				Total
			I	II	III	IV	
Escala Barrow BNI	I NO HSA	Recuento	3	0	0	2	5
		% del total	2,6%	,0%	,0%	1,7%	4,3%
	II 1-5	Recuento	0	20	25	25	70
		% del total	,0%	17,4%	21,7%	21,7%	60,9%
	III 6-10	Recuento	0	0	27	0	27
		% del total	,0%	,0%	23,5%	,0%	23,5%
	IV 11-15	Recuento	0	0	9	0	9
		% del total	,0%	,0%	7,8%	,0%	7,8%
	V >15	Recuento	0	0	4	0	4
		% del total	,0%	,0%	3,5%	,0%	3,5%
Total		Recuento	3	20	65	27	115
		% del total	2,6%	17,4%	56,5%	23,5%	100,0%

c. ESCALAS DE FISHER ORIGINAL Y DE EAGLES

La Tabla 6.56 presenta las frecuencias resultantes de cruzar las escalas de Fisher Original y de Eagles para el grupo de pacientes que sufrió una ICT. No se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre estas dos escalas ($\chi^2(1) = 0,15$, $p = .702$), ni tampoco se obtuvo un coeficiente de asociación estadísticamente significativo ($G = -.303$, $p = .587$). La razón de esta ausencia de asociación se debió a que los pacientes clasificados con la categoría III en la escala de Fisher Original se repartieron a través de las categorías III, IVa y IVb de la escala de Eagles.

Tabla 6.56. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Eagles para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Original			Total
			II	III	IV	
Escala de Eagle	I	Recuento	1	0	0	1
		% del total	3,1%	,0%	,0%	3,1%
	IIa	Recuento	0	0	1	1
		% del total	,0%	,0%	3,1%	3,1%
	IIb	Recuento	0	0	1	1
		% del total	,0%	,0%	3,1%	3,1%
	III	Recuento	0	7	0	7
		% del total	,0%	21,9%	,0%	21,9%
	IVa	Recuento	0	13	0	13
		% del total	,0%	40,6%	,0%	40,6%
	IVb	Recuento	0	9	0	9
		% del total	,0%	28,1%	,0%	28,1%
Total	Recuento	1	29	2	32	
	% del total	3,1%	90,6%	6,3%	100,0%	

En relación con los pacientes que no sufrieron una ICT, la Tabla 6.57 presenta los resultados de cruzar ambas escalas. Aunque se observó una asociación lineal estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 4.21$, $p = .040$), el coeficiente de asociación fue prácticamente nulo y estadísticamente no significativo ($G = .071$, $p = .586$). La razón de esta ausencia de asociación se debió a que los pacientes clasificados en la categoría IV con la escala de Fisher Original se distribuyeron a través de las categorías 0, I, IIa y IIb de la escala de Eagles.

Tabla 6.57. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Eagles para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Original				Total
			I	II	III	IV	
Escala de Eagle	0	Recuento	3	0	0	2	5
		% del total	2,6%	,0%	,0%	1,7%	4,3%
	I	Recuento	0	20	0	3	23
		% del total	,0%	17,4%	,0%	2,6%	20,0%
	IIa	Recuento	0	0	0	16	16
		% del total	,0%	,0%	,0%	13,9%	13,9%
	IIb	Recuento	0	0	0	6	6
		% del total	,0%	,0%	,0%	5,2%	5,2%
	III	Recuento	0	0	19	0	19
		% del total	,0%	,0%	16,5%	,0%	16,5%
	IVa	Recuento	0	0	33	0	33
		% del total	,0%	,0%	28,7%	,0%	28,7%
	IVb	Recuento	0	0	13	0	13
		% del total	,0%	,0%	11,3%	,0%	11,3%
Total	Recuento	3	20	65	27	115	
	% del total	2,6%	17,4%	56,5%	23,5%	100,0%	

d. ESCALAS DE FISHER ORIGINAL Y DE VASOGRADE

Los resultados de cruzar las escalas de Fisher Original y Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT se muestran en la Tabla 6.58. No se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre ambas ($\chi^2(1) = 1,43, p = .232$) y el coeficiente de asociación tampoco alcanzó la significación estadística ($G = -.333, p = .558$). El motivo de esta ausencia de asociación se debió a que la mayoría de los pacientes fueron clasificados en la categoría III con la escala de Fisher Original, y éstos se repartieron entre las categorías Yellow y Red de la escala de Vasograde.

Tabla 6.58. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Original y de Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Original			Total
			II	III	IV	
Escala Vasograde	GREEN	Recuento	1	0	2	3
		% del total	3,1%	,0%	6,3%	9,4%
	YELLOW	Recuento	0	15	0	15
		% del total	,0%	46,9%	,0%	46,9%
	RED	Recuento	0	14	0	14
		% del total	,0%	43,8%	,0%	43,8%
Total		Recuento	1	29	2	32
		% del total	3,1%	90,6%	6,3%	100,0%

En relación con los pacientes que no sufrieron una ICT, los resultados se presentan en la Tabla 6.59. Aunque se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre ambas escalas ($\chi^2(1) = 4,83$, $p = .028$), el coeficiente de asociación ordinal fue estadísticamente no significativo y de magnitud débil ($G = .203$, $p = .161$). La ausencia de asociación se debió a que la mayoría de los pacientes clasificados en la categoría IV de la escala de Fisher Original fueron clasificados en la categoría Green de la escala de Vasograde.

Tabla 6.59. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher y de Vasograde para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Original				Total
			I	II	III	IV	
Escala Vasograde	GREEN	Recuento	3	20	0	20	43
		% del total	2,6%	17,4%	,0%	17,4%	37,4%
	YELLOW	Recuento	0	0	44	0	44
		% del total	,0%	,0%	38,3%	,0%	38,3%
	RED	Recuento	0	0	21	7	28
		% del total	,0%	,0%	18,3%	6,1%	24,3%
Total		Recuento	3	20	65	27	115
		% del total	2,6%	17,4%	56,5%	23,5%	100,0%

e. ESCALAS DE FISHER MODIFICADA Y DE BARROW

La Tabla 6.60 muestra los resultados de cruzar las escalas de Fisher Modificada y de Barrow para el grupo de pacientes que sufrió una ICT. Se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre las dos escalas ($\chi^2(1) = 4,13$, $p = .042$), con un coeficiente de asociación que, aunque no alcanzó la significación estadística, fue de magnitud moderada ($G = .492$, $p = .073$).

Tabla 6.60. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Barrow para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada				Total
			I	II	III	IV	
Escala Barrow BNI	II 1-5	Recuento	1	2	1	4	8
		% del total	3,1%	6,3%	3,1%	12,5%	25,0%
	III 6-10	Recuento	0	0	4	9	13
		% del total	,0%	,0%	12,5%	28,1%	40,6%
	IV 11-15	Recuento	0	0	1	3	4
		% del total	,0%	,0%	3,1%	9,4%	12,5%
	V >15	Recuento	0	0	1	6	7
		% del total	,0%	,0%	3,1%	18,8%	21,9%
Total	Recuento	1	2	7	22	32	
	% del total	3,1%	6,3%	21,9%	68,8%	100,0%	

En lo que respecta a los pacientes que no sufrieron una ICT, la Tabla 6.61 presenta los resultados. Se observó una asociación lineal estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 37,74$, $p < .001$), con un coeficiente de asociación de muy elevada magnitud y estadísticamente significativo ($G = .809$, $p < .001$). Por tanto, las escalas Fisher Modificada y de Barrow mostraron un grado de acuerdo elevado en sus valoraciones.

Tabla 6.61. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Barrow para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada					Total
			0	I	II	III	IV	
Escala Barrow BNI	I NO HSA	Recuento	5	0	0	0	0	5
		% del total	4,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	4,3%
	II 1-5	Recuento	0	23	22	9	16	70
		% del total	,0%	20,0%	19,1%	7,8%	13,9%	60,9%
	III 6-10	Recuento	0	0	0	5	22	27
		% del total	,0%	,0%	,0%	4,3%	19,1%	23,5%
	IV 11-15	Recuento	0	0	0	3	6	9
		% del total	,0%	,0%	,0%	2,6%	5,2%	7,8%
	V >15	Recuento	0	0	0	2	2	4
		% del total	,0%	,0%	,0%	1,7%	1,7%	3,5%
Total	Recuento		5	23	22	19	46	115
	% del total		4,3%	20,0%	19,1%	16,5%	40,0%	100,0%

Las escalas de Fisher Modificada y de Barrow se dicotomizaron en bajo vs. alto grado de riesgo de sufrir una ICT. La Tabla 6.62 muestra los resultados para el grupo de pacientes que sufrió una ICT. Como puede observarse en dicha tabla, ambas escalas clasificaron como de alto riesgo al 75% de los pacientes, arrojando un coeficiente de acuerdo kappa de Cohen igual a $k = .474$, de magnitud moderada, aunque estadísticamente significativo ($p = .002$). Así mismo, se observó que la escala de Fisher Modificada clasificó con alto grado de riesgo al 90,6% de la muestra, frente al 75% de la escala de Barrow. El resultado de la prueba de simetría de McNemar indicó que la diferencia entre estos dos porcentajes no fue estadísticamente significativa ($p = .063$), aunque podría hablarse de una significación estadística marginal ($p < .10$).

Tabla 6.62. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Barrow dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada Agrupada		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala Barrow BNI AgrupadoR	BAJO GRADO	Recuento	3	5	8
		% del total	9,4%	15,6%	25,0%
	ALTO GRADO	Recuento	0	24	24
		% del total	,0%	75,0%	75,0%
Total	Recuento		3	29	32
	% del total		9,4%	90,6%	100,0%

En lo que respecta al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, la Tabla 6.63 presenta los resultados. El 43,5% de estos pacientes fueron clasificados por ambas escalas como presentando bajo riesgo de sufrir una ICT. El coeficiente kappa de acuerdo fue de magnitud moderada y estadísticamente significativo ($k = .582, p < .001$). La escala de Fisher Modificada clasificó al 43,5% de estos pacientes como con bajo riesgo de ICT, frente al 65,2% de la escala de Barrow. La diferencia entre estos dos porcentajes fue estadísticamente significativa según la prueba de McNemar ($p < .001$).

Tabla 6.63. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Barrow dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada Agrupada		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala Barrow BNI AgrupadoR	BAJO GRADO	Recuento	50	25	75
		% del total	43,5%	21,7%	65,2%
	ALTO GRADO	Recuento	0	40	40
		% del total	,0%	34,8%	34,8%
Total		Recuento	50	65	115
		% del total	43,5%	56,5%	100,0%

f. ESCALAS DE FISHER MODIFICADA Y DE EAGLES

Para el grupo de pacientes que sufrió una ICT, la Tabla 6.64 presenta las frecuencias cruzadas entre las escalas de Fisher Modificada y de Eagles. Se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre ambas escalas ($\chi^2(1) = 26,84, p < .001$), con un coeficiente de asociación máximo ($G = 1$). Como puede observarse en la tabla 6.64, los pacientes fueron clasificados de forma muy similar por ambas escalas. Existe una coincidencia estrecha en las clasificaciones de los pacientes con estas dos escalas.

Tabla 6.64. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Eagles para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada				Total
			I	II	III	IV	
Escala de Eagle	I	Recuento	1	0	0	0	1
		% del total	3,1%	,0%	,0%	,0%	3,1%
	IIa	Recuento	0	1	0	0	1
		% del total	,0%	3,1%	,0%	,0%	3,1%
	IIb	Recuento	0	1	0	0	1
		% del total	,0%	3,1%	,0%	,0%	3,1%
	III	Recuento	0	0	7	0	7
		% del total	,0%	,0%	21,9%	,0%	21,9%
	IVa	Recuento	0	0	0	13	13
		% del total	,0%	,0%	,0%	40,6%	40,6%
	IVb	Recuento	0	0	0	9	9
		% del total	,0%	,0%	,0%	28,1%	28,1%
Total	Recuento	1	2	7	22	32	
	% del total	3,1%	6,3%	21,9%	68,8%	100,0%	

En lo que respecta al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, la Tabla 6.65 presenta los resultados. También se observó una asociación lineal estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 109,61$, $p < .001$), con un coeficiente de asociación máximo ($G = 1$).

Tabla 6.65. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher modificada y de Eagle para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada					Total
			0	I	II	III	IV	
Escala de Eagle	0	Recuento	5	0	0	0	0	5
		% del total	4,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	4,3%
	I	Recuento	0	23	0	0	0	23
		% del total	,0%	20,0%	,0%	,0%	,0%	20,0%
	IIa	Recuento	0	0	16	0	0	16
		% del total	,0%	,0%	13,9%	,0%	,0%	13,9%
	IIb	Recuento	0	0	6	0	0	6
		% del total	,0%	,0%	5,2%	,0%	,0%	5,2%
	III	Recuento	0	0	0	19	0	19
		% del total	,0%	,0%	,0%	16,5%	,0%	16,5%
	IVa	Recuento	0	0	0	0	33	33
		% del total	,0%	,0%	,0%	,0%	28,7%	28,7%
	IVb	Recuento	0	0	0	0	13	13
		% del total	,0%	,0%	,0%	,0%	11,3%	11,3%
	Total	Recuento	5	23	22	19	46	115
		% del total	4,3%	20,0%	19,1%	16,5%	40,0%	100,0%

Cuando se dicotomizaron las dos escalas, en el grupo de pacientes que sufrió una ICT el coeficiente de acuerdo kappa de Cohen alcanzó su máximo valor ($k = 1$) y la prueba de McNemar para contrastar la homogeneidad marginal no fue estadísticamente significativa ($p = 1$). Tal como muestra la Tabla 6.66, el acuerdo entre las dos escalas fue perfecto, ya que no se observó ningún paciente en las celdillas de desacuerdo. Ambas escalas clasificaron con alto grado de riesgo de sufrir una ICT al 90,6% del grupo.

Tabla 6.66. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Eagles dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada Agrupada		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala de Eagle AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	3	0	3
		% del total	9,4%	,0%	9,4%
	ALTO GRADO	Recuento	0	29	29
		% del total	,0%	90,6%	90,6%
Total		Recuento	3	29	32
		% del total	9,4%	90,6%	100,0%

En cuanto al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, los resultados fueron idénticos a los anteriores: un coeficiente kappa máximo ($k = 1$) y la prueba de McNemar no fue estadísticamente significativa ($p = 1$). Tal como muestra la Tabla 6.67, el acuerdo entre las dos escalas fue perfecto. No obstante, ambas escalas clasificaron con bajo grado de riesgo de sufrir una ICT sólo al 43,5% del grupo.

Tabla 6.67. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Eagles dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada Agrupada		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala de Eagle AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	50	0	50
		% del total	43,5%	,0%	43,5%
	ALTO GRADO	Recuento	0	65	65
		% del total	,0%	56,5%	56,5%
Total		Recuento	50	65	115
		% del total	43,5%	56,5%	100,0%

g. ESCALAS DE FISHER MODIFICADA Y DE VASOGRADE

Los resultados de cruzar las escalas de Fisher Modificada y Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT se muestran en la Tabla 6.68. Se encontró una asociación lineal estadísticamente significativa entre las dos escalas ($\chi^2(1) = 15,34$, $p < .001$), con un coeficiente de asociación de magnitud alta y estadísticamente significativo ($G = .897$, $p = 001$). Como puede apreciarse en la distribución de las frecuencias de la tabla 6.68, los pacientes clasificados por la escala Fisher Modificada en las categorías I y II lo fueron en la categoría 'Green' de la escala de Vasograde, mientras que los clasificados como III y IV se repartieron entre las categorías 'Yellow' y 'Red'.

Tabla 6.68. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada				Total
			I	II	III	IV	
Escala Vasograde	GREEN	Recuento	1	2	0	0	3
		% del total	3,1%	6,3%	,0%	,0%	9,4%
	YELLOW	Recuento	0	0	6	9	15
		% del total	,0%	,0%	18,8%	28,1%	46,9%
	RED	Recuento	0	0	1	13	14
		% del total	,0%	,0%	3,1%	40,6%	43,8%
Total	Recuento	1	2	7	22	32	
	% del total	3,1%	6,3%	21,9%	68,8%	100,0%	

En lo que respecta al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, la Tabla 6.69 presenta los resultados. También se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre estas dos escalas ($\chi^2(1) = 48,32$, $p < .001$), con un coeficiente de asociación de magnitud elevada y estadísticamente significativo ($G = .711$, $p < .001$). En comparación con el grupo de pacientes que sufrió una ICT (Tabla 6.68), en este caso se observó un acuerdo entre las escalas menos preciso. En concreto, los pacientes clasificados en la categoría 'Red' con la escala de Vasograde se repartieron a lo largo de las categorías I, II, III y IV de la escala de Fisher modificada.

Tabla 6.69. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Vasograde para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada					Total
			0	I	II	III	IV	
Escala Vasograde	GREEN	Recuento	5	21	17	0	0	43
		% del total	4,3%	18,3%	14,8%	,0%	,0%	37,4%
	YELLOW	Recuento	0	0	0	13	31	44
		% del total	,0%	,0%	,0%	11,3%	27,0%	38,3%
	RED	Recuento	0	2	5	6	15	28
		% del total	,0%	1,7%	4,3%	5,2%	13,0%	24,3%
Total	Recuento	5	23	22	19	46	115	
	% del total	4,3%	20,0%	19,1%	16,5%	40,0%	100,0%	

Una vez dicotomizadas las dos escalas, los resultados obtenidos sobre el grupo de pacientes que sufrió una ICT se presentan en la Tabla 6.70. El coeficiente de acuerdo kappa fue perfecto ($k = 1$), y la prueba de simetría de McNemar no fue estadísticamente significativa ($p = 1$). Como puede observarse en la tabla 6.70, el acuerdo entre las dos escalas, una vez dicotomizadas, fue perfecto, identificando ambas escalas con 'alto riesgo' al 90,6% del grupo de pacientes que sufrió una ICT.

Tabla 6.70. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada Agrupada		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala Vasograde AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	3	0	3
		% del total	9,4%	,0%	9,4%
	ALTO GRADO	Recuento	0	29	29
		% del total	,0%	90,6%	90,6%
Total	Recuento	3	29	32	
	% del total	9,4%	90,6%	100,0%	

En cuanto al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, la Tabla 6.71 presenta los resultados. El coeficiente de acuerdo fue elevado y estadísticamente significativo ($k = .874$, $p < .001$). No obstante, la prueba de simetría de McNemar fue estadísticamente significativa ($p = .016$), apuntando hacia un desequilibrio en las proporciones de casos identificados por ambas escalas con bajo riesgo de sufrir ICT. En concreto, la escala de Fisher modificada clasificó al 43,5% de los pacientes que no sufrieron una ICT con bajo riesgo de sufrirlo, mientras que este porcentaje fue claramente inferior con la escala de Vasograde (un 37,4%).

Tabla 6.71. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Fisher Modificada y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Fisher Modificada Agrupada		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala Vasograde AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	43	0	43
		% del total	37,4%	,0%	37,4%
	ALTO GRADO	Recuento	7	65	72
		% del total	6,1%	56,5%	62,6%
Total		Recuento	50	65	115
		% del total	43,5%	56,5%	100,0%

h. ESCALAS DE BARROW Y DE EAGLES

Los resultados de cruzar las escalas de Barrow y de Eagles sobre el grupo de pacientes que sufrió una ICT se muestran en la Tabla 6.72. Se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre ambas escalas ($\chi^2(1) = 3,89$, $p = .048$), si bien el coeficiente de asociación ordinal fue de magnitud débil y estadísticamente no significativo ($G = .364$, $p = .065$). La principal razón de esta ausencia de acuerdo entre las escalas se debió a que los pacientes clasificados en la categoría IVa por la escala de Eagles se repartieron a lo largo de las categorías II-V de la escala de Barrow; y algo similar sucedió con los pacientes clasificados con las categorías III y IVb de la escala de Eagles.

Tabla 6.72. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Eagles para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Barrow BNI				Total
			II 1-5	III 6-10	IV 11-15	V >15	
Escala de Eagle	I	Recuento	1	0	0	0	1
		% del total	3,1%	,0%	,0%	,0%	3,1%
	IIa	Recuento	1	0	0	0	1
		% del total	3,1%	,0%	,0%	,0%	3,1%
	IIb	Recuento	1	0	0	0	1
		% del total	3,1%	,0%	,0%	,0%	3,1%
	III	Recuento	1	4	1	1	7
		% del total	3,1%	12,5%	3,1%	3,1%	21,9%
	IVa	Recuento	3	5	1	4	13
		% del total	9,4%	15,6%	3,1%	12,5%	40,6%
	IVb	Recuento	1	4	2	2	9
		% del total	3,1%	12,5%	6,3%	6,3%	28,1%
	Total	Recuento	8	13	4	7	32
		% del total	25,0%	40,6%	12,5%	21,9%	100,0%

En lo que respecta al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, los resultados se muestran en la Tabla 6.73. Se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre estas dos escalas ($\chi^2(1) = 40,17, p < .001$), con un coeficiente de asociación satisfactorio y estadísticamente significativo ($G = .767, p < .001$). Como puede observarse en la Tabla 6.73, las principales discrepancias entre estas dos escalas se dieron en los pacientes clasificados con la categoría IVb por la escala de Eagles, ya que éstos se repartieron a lo largo de las categorías II-V de la escala de Barrow.

Tabla 6.73. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Eagles para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Barrow BNI					Total
			I NO HSA	II 1-5	III 6-10	IV 11-15	V >15	
Escala de Eagle	0	Recuento	5	0	0	0	0	5
		% del total	4,3%	,0%	,0%	,0%	,0%	4,3%
	I	Recuento	0	23	0	0	0	23
		% del total	,0%	20,0%	,0%	,0%	,0%	20,0%
	IIa	Recuento	0	16	0	0	0	16
		% del total	,0%	13,9%	,0%	,0%	,0%	13,9%
	IIb	Recuento	0	6	0	0	0	6
		% del total	,0%	5,2%	,0%	,0%	,0%	5,2%
	III	Recuento	0	9	5	3	2	19
		% del total	,0%	7,8%	4,3%	2,6%	1,7%	16,5%
	IVa	Recuento	0	12	18	3	0	33
		% del total	,0%	10,4%	15,7%	2,6%	,0%	28,7%
	IVb	Recuento	0	4	4	3	2	13
		% del total	,0%	3,5%	3,5%	2,6%	1,7%	11,3%
Total	Recuento	5	70	27	9	4	115	
	% del total	4,3%	60,9%	23,5%	7,8%	3,5%	100,0%	

Una vez dicotomizadas las dos escalas en bajo vs. alto grado de riesgo de sufrir una ICT, los resultados se presentan en la Tabla 6.74 para el grupo de pacientes que sufrió una ICT. El coeficiente kappa de acuerdo entre las escalas fue de magnitud moderada y estadísticamente significativo ($k = .474$, $p = .002$). La prueba de McNemar no alcanzó la significación estadística ($p = .063$), indicando la ausencia de diferencias significativas entre las proporciones de casos valorados con alto grado de riesgo entre las dos escalas (75% y 90,6% para las escalas de Barrow y Eagles, respectivamente). Ambas escalas clasificaron con alto riesgo al 75% del grupo.

Tabla 6.74. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Eagles dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Barrow BNI AgrupadoR		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala de Eagle AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	3	0	3
		% del total	9,4%	,0%	9,4%
	ALTO GRADO	Recuento	5	24	29
		% del total	15,6%	75,0%	90,6%
Total	Recuento	8	24	32	
	% del total	25,0%	75,0%	100,0%	

En lo que respecta al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, la Tabla 6.75 presenta los resultados. El coeficiente kappa de acuerdo fue de magnitud moderada y estadísticamente significativo ($k = .582$, $p < .001$). Aunque este resultado apuntó hacia cierto grado de acuerdo entre estas dos escalas, la prueba de McNemar fue estadísticamente significativa ($p < .001$), indicando que los porcentajes de casos clasificados con bajo grado de riesgo por ambas escalas fueron significativamente diferentes entre sí (65,2% vs. 43,5% para las escalas de Barrow y de Eagles, respectivamente). Ambas escalas clasificaron con bajo riesgo de sufrir una ICT sólo al 43,5% del grupo.

Tabla 6.75. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Eagles dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Barrow BNI AgrupadoR		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala de Eagle AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	50	0	50
		% del total	43,5%	,0%	43,5%
	ALTO GRADO	Recuento	25	40	65
		% del total	21,7%	34,8%	56,5%
Total		Recuento	75	40	115
		% del total	65,2%	34,8%	100,0%

i. ESCALAS DE BARROW Y DE VASOGRADE

Los resultados de cruzar las escalas de Barrow y de Vasograde sobre el grupo de pacientes que sufrió una ICT se presentan en la Tabla 6.76. No se obtuvo una asociación lineal estadísticamente significativa entre ambas escalas ($\chi^2(1) = 2,74$, $p = .098$), y el coeficiente de asociación ordinal fue de magnitud débil y estadísticamente no significativo ($G = .364$, $p = .158$). La principal razón de esta ausencia de acuerdo entre las escalas se debió a que los pacientes clasificados en las categorías Yellow y Red con la escala de Vasograde se repartieron a lo largo de las categorías II-V de la escala de Barrow.

Tabla 6.76. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Barrow BNI				Total
			II 1-5	III 6-10	IV 11-15	V >15	
Escala Vasograde	GREEN	Recuento	3	0	0	0	3
		% del total	9,4%	,0%	,0%	,0%	9,4%
	YELLOW	Recuento	2	8	2	3	15
		% del total	6,3%	25,0%	6,3%	9,4%	46,9%
	RED	Recuento	3	5	2	4	14
		% del total	9,4%	15,6%	6,3%	12,5%	43,8%
Total	Recuento	8	13	4	7	32	
	% del total	25,0%	40,6%	12,5%	21,9%	100,0%	

En lo que respecta al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, los resultados de cruzar estas dos escalas se muestran en la Tabla 6.77. Se observó una asociación lineal estadísticamente significativa ($\chi^2(1) = 23,41, p < .001$), con un coeficiente de asociación estadísticamente significativo y de magnitud buena ($G = .667, p < .001$). Como puede observarse en la tabla 6.77, la principal causa de no haber alcanzado un acuerdo excelente se debió a que los pacientes clasificados con las categorías Yellow y Red con la escala de Vasograde se repartieron a lo largo de las categorías II-V de la escala de Barrow.

Tabla 6.77. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Vasograde para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Barrow BNI					Total
			I NO HSA	II 1-5	III 6-10	IV 11-15	V >15	
Escala Vasograde	GREEN	Recuento	5	38	0	0	0	43
		% del total	4,3%	33,0%	,0%	,0%	,0%	37,4%
	YELLOW	Recuento	0	17	21	4	2	44
		% del total	,0%	14,8%	18,3%	3,5%	1,7%	38,3%
	RED	Recuento	0	15	6	5	2	28
		% del total	,0%	13,0%	5,2%	4,3%	1,7%	24,3%
Total	Recuento	5	70	27	9	4	115	
	% del total	4,3%	60,9%	23,5%	7,8%	3,5%	100,0%	

Los resultados de cruzar estas dos escalas, previa dicotomización de ambas en bajo vs. alto grado de riesgo de sufrir una ICT, se presentan en la Tabla 6.78 para el grupo de pacientes que sufrió una ICT. Se obtuvo un coeficiente de acuerdo kappa estadísticamente significativo, pero de magnitud sólo moderada ($k = .474$, $p = .002$). La prueba de simetría de McNemar no alcanzó la significación estadística, pero estuvo muy cerca ($p = .063$), apuntando hacia la existencia de cierta discrepancia entre las proporciones de casos clasificados con alto grado de riesgo por ambas escalas (75% y 90,6% para las escalas de Barrow y de Vasograde, respectivamente). Ambas escalas clasificaron con alto riesgo de sufrir una ICT al 75% del grupo.

Tabla 6.78. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala Barrow BNI AgrupadoR		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala Vasograde AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	3	0	3
		% del total	9,4%	,0%	9,4%
	ALTO GRADO	Recuento	5	24	29
		% del total	15,6%	75,0%	90,6%
Total		Recuento	8	24	32
		% del total	25,0%	75,0%	100,0%

En cuanto al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, la Tabla 6.79 presenta los resultados. Se obtuvo un coeficiente de acuerdo kappa estadísticamente significativo, pero de magnitud sólo moderada ($k = .483$, $p < .001$). Además, la prueba de McNemar fue estadísticamente significativa ($p < .001$), indicando la existencia de porcentajes diferentes para ambas escalas a la hora de clasificar pacientes de este grupo con bajo grado de riesgo (65,2% y 37,4% para las escalas de Barrow y de Vasograde, respectivamente). Ambas escalas clasificaron con alto grado de riesgo sólo al 37,4% del grupo.

Tabla 6.79. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Barrow y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala Barrow BNI AgrupadoR		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala Vasograde AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	43	0	43
		% del total	37,4%	,0%	37,4%
	ALTO GRADO	Recuento	32	40	72
		% del total	27,8%	34,8%	62,6%
Total		Recuento	75	40	115
		% del total	65,2%	34,8%	100,0%

I. ESCALAS DE EAGLES Y DE VASOGRADE

Los resultados de cruzar las escalas de Eagles y Vasograde sobre el grupo de pacientes que sufrió una ICT se muestran en la Tabla 6.80. Se observó una asociación lineal estadísticamente significativa entre ambas escalas ($\chi^2(1) = 14,52$, $p < .001$), con un coeficiente de asociación ordinal también estadísticamente significativo y de magnitud buena ($G = .740$, $p < .001$). La principal causa de discrepancias entre las escalas se debió a que los pacientes clasificados en las categorías 'Yellow' y 'Red' se repartieron a lo largo de las categorías III, IVa y IVb de la escala de Eagle.

Tabla 6.80. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Eagles y de Vasograde para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala de Eagle					Total	
			I	Ila	Ilb	III	IVa		IVb
Escala Vasograde	GREEN	Recuento	1	1	1	0	0	0	3
		% del total	3,1%	3,1%	3,1%	,0%	,0%	,0%	9,4%
	YELLOW	Recuento	0	0	0	6	6	3	15
		% del total	,0%	,0%	,0%	18,8%	18,8%	9,4%	46,9%
	RED	Recuento	0	0	0	1	7	6	14
		% del total	,0%	,0%	,0%	3,1%	21,9%	18,8%	43,8%
Total		Recuento	1	1	1	7	13	9	32
		% del total	3,1%	3,1%	3,1%	21,9%	40,6%	28,1%	100,0%

En lo que respecta al grupo de pacientes que no sufrió una ICT, la Tabla 6.81 presenta los resultados. Se obtuvo una asociación lineal estadísticamente significativa entre estas dos escalas ($\chi^2(1) = 58,32$, $p < .001$), con un coeficiente

de asociación ordinal de magnitud buena ($G = .717, p < .001$). La principal causa de no haber alcanzado un mejor acuerdo entre las escalas se debió a que los pacientes clasificados en la categoría Red con la escala de Vasograde se repartieron a lo largo de las categorías I-IVb de la escala de Eagle.

Tabla 6.81. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Eagles y de Vasograde para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala de Eagle						Total	
			0	I	Ila	Ilb	III	IVa		IVb
Escala Vasograde	GREEN	Recuento	5	21	16	1	0	0	0	43
		% del total	4,3%	18,3%	13,9%	,9%	,0%	,0%	,0%	37,4%
	YELLOW	Recuento	0	0	0	0	13	26	5	44
		% del total	,0%	,0%	,0%	,0%	11,3%	22,6%	4,3%	38,3%
	RED	Recuento	0	2	0	5	6	7	8	28
		% del total	,0%	1,7%	,0%	4,3%	5,2%	6,1%	7,0%	24,3%
Total	Recuento	5	23	16	6	19	33	13	115	
	% del total	4,3%	20,0%	13,9%	5,2%	16,5%	28,7%	11,3%	100,0%	

La dicotomización de estas dos escalas en bajo vs. alto grado de riesgo de sufrir una ICT dio lugar a los resultados mostrados en la Tabla 6.82 para el grupo de pacientes que sufrió una ICT. Como se muestra en dicha tabla, el grado de acuerdo fue perfecto entre ambas escalas, arrojando un coeficiente kappa máximo ($k = 1$). Así mismo, la prueba de McNemar fue estadísticamente no significativa ($p = 1$), indicando que los porcentajes de casos clasificados con alto grado de riesgo en ambas escalas fueron idénticos (90,6% en ambas escalas).

Tabla 6.82. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Eagles y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que sufrió una ICT.

			Escala de Eagle AgrupadaR		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala Vasograde AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	3	0	3
		% del total	9,4%	,0%	9,4%
	ALTO GRADO	Recuento	0	29	29
		% del total	,0%	90,6%	90,6%
Total	Recuento	3	29	32	
	% del total	9,4%	90,6%	100,0%	

Por último, la Tabla 6.83 muestra los resultados de cruzar esas dos escalas dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT. Se obtuvo un coeficiente de acuerdo kappa estadísticamente significativo y de magnitud buena ($k = .874$, $p < .001$), pero la prueba de McNemar fue estadísticamente significativa ($p = .016$), apuntando hacia la existencia de diferencias entre los porcentajes de casos clasificados con bajo riesgo de ICT por ambas escalas (43,5% y 37,4% para las escalas de Eagles y de Vasograde, respectivamente).

Tabla 6.83. Tabla cruzada de frecuencias entre las escalas de Eagles y de Vasograde dicotomizadas para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

			Escala de Eagle AgrupadaR		Total
			BAJO GRADO	ALTO GRADO	
Escala Vasograde AgrupadaR	BAJO GRADO	Recuento	43	0	43
		% del total	37,4%	,0%	37,4%
	ALTO GRADO	Recuento	7	65	72
		% del total	6,1%	56,5%	62,6%
Total		Recuento	50	65	115
		% del total	43,5%	56,5%	100,0%

m. RESUMEN

A modo de resumen, la Tabla 6.84 presenta los resultados de las pruebas χ^2 de asociación lineal entre cada pareja de escalas y los coeficientes de asociación ordinal gamma de Goodman y Kruskal. Un resultado estadísticamente significativo para la prueba χ^2 de asociación lineal es indicativo de acuerdo entre las escalas. Así mismo, valores superiores a .60 para el coeficiente de asociación ordinal gamma de Goodman y Kruskal son también evidencia de acuerdo inter-escalas satisfactorio. En la Tabla 6.84 figuran en color azul los resultados indicativos de un grado de acuerdo inter-escalas satisfactorio. La escala de Fisher Original no presentó un acuerdo inter-escalas satisfactorio con ninguna de las escalas comparadas. La escala de Fisher Modificada presentó un acuerdo perfecto con la escala de Eagles y excelente con la escala de Vasograde. Con la escala de Barrow el grado de acuerdo fue satisfactorio para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT, pero bajo para los pacientes que sí sufrieron

una ICT. Por su parte, la escala de Barrow presentó un grado de acuerdo satisfactorio con las escalas de Eagles y de Vasograde, pero sólo para el grupo de pacientes que no sufrió una ICT. Finalmente, las escalas de Eagles y de Vasograde presentaron un grado de acuerdo satisfactorio.

Tabla 6.84. Resumen de la concordancia entre las escalas.

	Fisher		mFisher		Barrow		Eagle	
	Lineal	G	Lineal	G	Lineal	G	Lineal	G
mFisher:								
ICT = Sí	NS	-.303						
ICT = No	*	.071						
Barrow:								
ICT = Sí	NS	-.333	*	.492				
ICT = No	NS	-.017	**	.809				
Eagle:								
ICT = Sí	NS	-.303	***	1	*	.364		
ICT = No	NS	.071	***	1	***	.767		
Vasograde:								
ICT = Sí	NS	-.333	***	.897	NS	.364	***	.740
ICT = No	*	.203	***	.711	***	.667	***	.717

Resumen de los resultados de las pruebas de asociación lineal y del coeficiente de asociación ordinal gamma de Goodman y Kruskal para las escalas.

Lineal = resultado de la prueba Chi-cuadrado de asociación lineal entre las escalas. NS = resultado estadísticamente no significativo. * $p < .05$; ** $p < .01$; *** $p < .001$; valores estadísticamente significativos son indicativos de acuerdo inter-escalas (figuran en color azul).

G = valor del coeficiente de asociación ordinal gamma de Goodman y Kruskal; valores por encima de .60 se consideran aceptables (figuran marcados en color azul).

Con la excepción de la escala original de Fisher, las escalas se dicotomizaron en bajo vs. alto grado de sufrir una ICT. La Tabla 6.85 presenta un resumen de los resultados. En este caso, se hicieron dos análisis en paralelo: se calculó el coeficiente de acuerdo inter-escalas kappa de Cohen y se comprobó mediante

la prueba de McNemar si el acuerdo inter-escalas cumplía con el criterio de simetría u homogeneidad marginal. Un resultado satisfactorio para el acuerdo inter-escalas se dio cuando el coeficiente kappa fue superior a .60 y se cumplió el supuesto de simetría entre las escalas. Este resultado satisfactorio se ha resaltado en la Tabla 6.85 con el color azul. La escala de Fisher Modificada presentó un acuerdo inter-escalas perfecto con la escala de Eagle y muy satisfactorio con la escala de Vasograde. Sin embargo, su grado de acuerdo con la escala de Barrow no fue satisfactorio. La escala de Barrow tampoco alcanzó un grado de acuerdo satisfactorio con las escalas de Eagle y de Vasograde. Finalmente, la escala de Eagle mostró un grado de acuerdo satisfactorio con la de Vasograde, si bien no se cumplió el supuesto de simetría en el grupo de pacientes que no sufrió una ICT.

Tabla 6.85. Resumen de la concordancia entre las escalas dicotomizadas.

	Fisher modificada		Barrow		Eagle	
	Kappa	¿Simetría?	Kappa	¿Simetría?	Kappa	¿Simetría?
Barrow:						
ICT = Sí	.474	Sí				
ICT = No	.582	No				
Eagles:						
ICT = Sí	1	Sí	.474	Sí		
ICT = No	1	Sí	.582	No		
Vasograde:						
ICT = Sí	1	Sí	.474	Sí	1	Sí
ICT = No	.874	Sí	.483	No	.874	No

Resumen de los resultados de las pruebas de asociación lineal y del coeficiente de asociación ordinal gamma de Goodman y Kruskal para las escalas dicotomizadas.

Kappa = valor del coeficiente de acuerdo inter-escalas kappa de Cohen; valores por encima de .60 se consideran aceptables (figuran en color azul). Simetría = resultado de la prueba de simetría de McNemar; un resultado positivo indica acuerdo inter-escalas (figuran en color azul).

5.2 PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS ESCALAS

Uno de los objetivos de esta investigación era examinar la precisión diagnóstica de las escalas de Fisher Original, Fisher Modificada, Barrow, Eagles y Vasograde para predecir la ocurrencia de ICT en los pacientes. Con este propósito, y teniendo en cuenta que todas las escalas son semi-cuantitativas, se calculó la 'curva operativa característica del receptor' (COR) y el Área Bajo la Curva (ABC), junto con su intervalo de confianza al 95%. Se consideró que valores de ABC por debajo de .5 reflejan falta de precisión diagnóstica, entre .5 y .7 precisión baja, entre .7 y .8 precisión moderada, entre .8 y .9 precisión buena y .9 o más excelente precisión. Además, con cada escala se calculó la sensibilidad y la especificidad para cada valor o categoría de la misma, con objeto de identificar qué categoría presenta un mejor balance entre sensibilidad y especificidad. Para valorar dicho balance se calcularon cuatro índices: el de Youden, el índice Unión (IU), el criterio ER y el método basado en la probabilidad de concordancia (CZ).

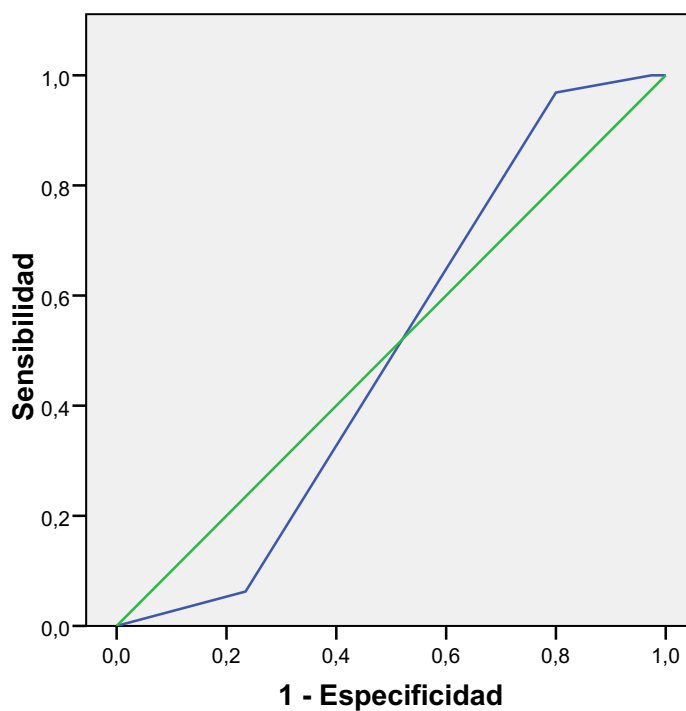
a. ESCALA DE FISHER ORIGINAL

La Figura 6.45 presenta la curva COR correspondiente a la escala de Fisher Original. El área bajo la curva alcanzó un valor ABC = .496 (IC 95%: .400, .593) que, al situarse por debajo de .5 denota una ausencia total de precisión diagnóstica de sufrir una ICT, siendo además estadísticamente no significativa ($p = .946$). Así mismo, la Tabla 6.86 presenta los resultados de Sensibilidad y Especificidad correspondientes a cada categoría de la escala de Fisher Original. De los cuatro criterios utilizados para valorar qué categoría predice mejor la ocurrencia de una ICT (Youden, IU, ER y CZ), la categoría III fue seleccionada por tres de ellos, por lo que ésta sería la categoría seleccionada para predecir una ICT, con una Sensibilidad del 96,9% y una Especificidad muy baja de tan sólo el 20%.

Tabla 6.86. Resultados del análisis de sensibilidad y especificidad de la escala de Fisher Original.

Categoría	S	E	Youden	IU	ER	CZ
I	1	0	0	1	1	0
II	1	0,026	0,026	0,974	0,974	0,026
III	0,969	0,200	0,169	0,769	0,801	0,194
IV	0,063	0,765	-0,172	0,702	0,966	0,048

S = Sensibilidad. E = Especificidad. Youden = Índice de Youden (valor máximo = punto de corte óptimo). IU = Índice Unión (valor mínimo = punto de corte óptimo). ER = Criterio ER (valor mínimo = punto de corte óptimo). CZ = Método basado en la probabilidad de concordancia (valor máximo = punto de corte óptimo). Los valores de S y E que figuran en la tabla se refieren a la sensibilidad y especificidad relativas a la predicción de ICT para pacientes clasificados **con esa categoría o más**.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 6.45. Curva ROC para la escala de Fisher Original.

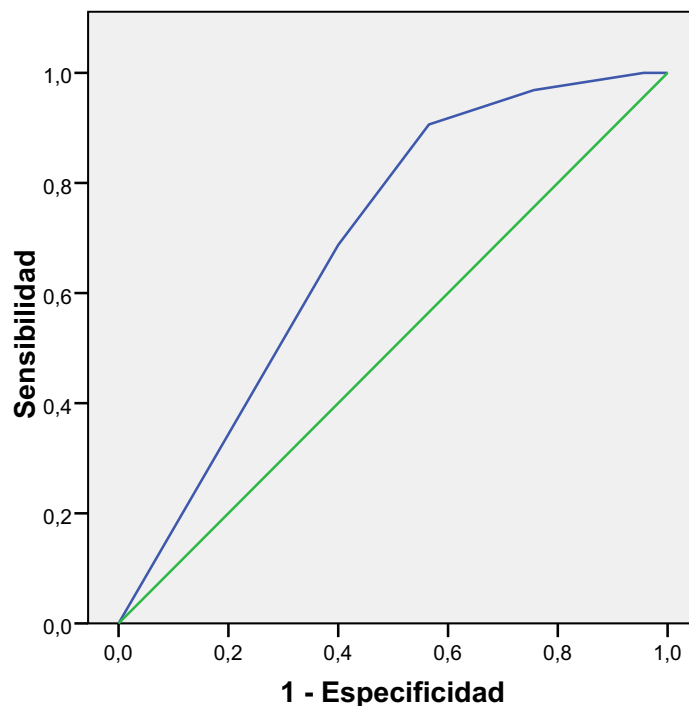
b. ESCALA DE FISHER MODIFICADA

La Figura 6.46 presenta la curva COR relativa a la escala de Fisher Modificada para predecir la ocurrencia de una ICT. El área bajo la curva alcanzó el valor $ABC = .689$ (IC 95%: .597, .781), indicando una precisión baja para predecir ICT, aunque estadísticamente diferente del valor .5 ($p = .001$). La Tabla 6.87 presenta la Sensibilidad y Especificidad alcanzada para cada categoría de la escala. De los cuatro criterios de valoración, la categoría IV obtuvo el mejor resultado en tres de ellos, por lo que podemos considerar que esta categoría representa el mejor punto de corte para predecir la ocurrencia de ICT, con una Sensibilidad del 68,8% y una Especificidad del 60%, ambas muy bajas.

Tabla 6.87. Resultados del análisis de sensibilidad y especificidad de la escala de Fisher Modificada.

Categoría	S	E	Youden	IU	ER	CZ
0	1	0	0	1	1	0
I	1	0,043	0,043	0,957	0,957	0,043
II	0,969	0,243	0,212	0,726	0,758	0,235
III	0,906	0,435	0,341	0,471	0,573	0,394
IV	0,688	0,600	0,288	0,088	0,507	0,413

S = Sensibilidad. E = Especificidad. Youden = Índice de Youden (valor máximo = punto de corte óptimo). IU = Índice Unión (valor mínimo = punto de corte óptimo). ER = Criterio ER (valor mínimo = punto de corte óptimo). CZ = Método basado en la probabilidad de concordancia (valor máximo = punto de corte óptimo). Los valores de S y E que figuran en la tabla se refieren a la sensibilidad y especificidad relativas a la predicción de ICT para pacientes clasificados **con esa categoría o más**.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 6.46. Curva ROC para la escala de Fisher Modificada.

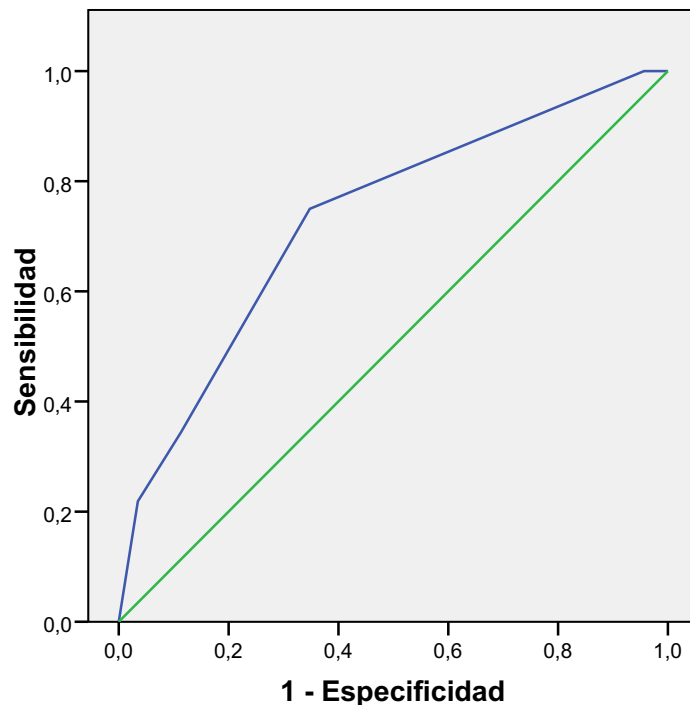
c. ESCALA DE BARROW

La Figura 6.47 presenta la curva COR relativa a la escala de Barrow. El área bajo la curva alcanzó el valor $ABC = .730$ (IC 95%: $.631, .830$), estadísticamente significativa ($p < .001$), y con una magnitud moderada. La Tabla 6.88 presenta la Sensibilidad y la Especificidad para cada categoría de la escala. Los cuatro criterios para la selección de la categoría óptima en la predicción de ICT apuntan a la categoría III, por lo que ésta es la más apropiada para detectar ICT, si bien con una Sensibilidad del 75% y Especificidad del 65,2%, ambas no muy elevadas.

Tabla 6.88. Resultados del análisis de sensibilidad y especificidad de la escala de Barrow.

Categoría	S	E	Youden	IU	ER	CZ
I	1	0	0	1	1	0
II	1	0,043	0,043	0,957	0,957	0,043
III	0,75	0,652	0,402	0,140	0,428	0,489
IV	0,344	0,887	0,231	0,543	0,666	0,305
V	0,219	0,965	0,184	0,746	0,782	0,211

S = Sensibilidad. E = Especificidad. Youden = Índice de Youden (valor máximo = punto de corte óptimo). IU = Índice Unión (valor mínimo = punto de corte óptimo). ER = Criterio ER (valor mínimo = punto de corte óptimo). CZ = Método basado en la probabilidad de concordancia (valor máximo = punto de corte óptimo). Los valores de S y E que figuran en la tabla se refieren a la sensibilidad y especificidad relativas a la predicción de ICT para pacientes clasificados **con esa categoría o más**.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 6.47. Curva ROC para la escala de Barrow.

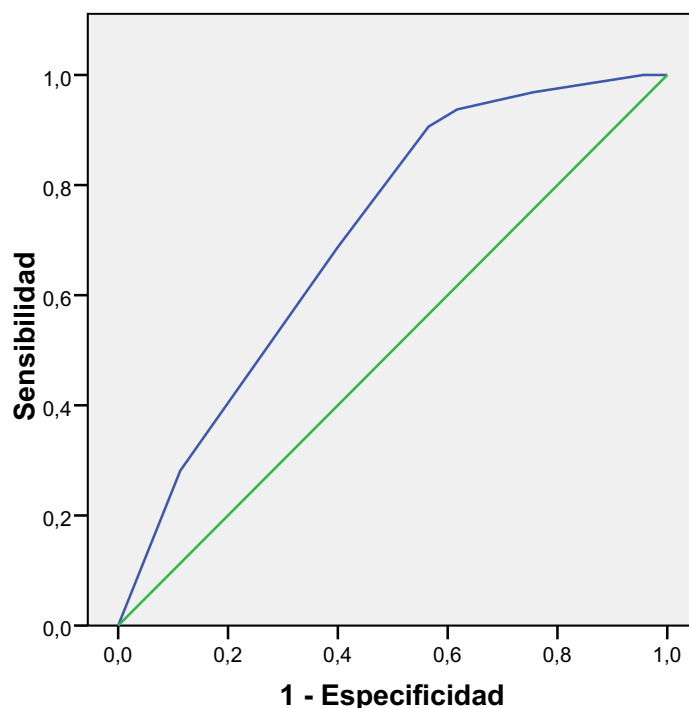
d. ESCALA DE EAGLES

La Figura 6.48 muestra la curva COR correspondiente a la escala de Eagles. El área bajo la curva alcanzó el valor ABC = .708 (IC 95%: .616, .799), de magnitud moderada y estadísticamente significativa ($p < .001$). La Tabla 6.89 presenta la Sensibilidad y Especificidad de las categorías de la escala de Eagles para predecir ICT. De los cuatro criterios para seleccionar la categoría óptima, tres de ellos apuntan a la categoría IVa, por lo que ésta es seleccionada como la mejor para predecir ICT, si bien con una Sensibilidad del 68,8% y una Especificidad del 60%, ambas poco satisfactorias.

Tabla 6.89. Resultados del análisis de sensibilidad y especificidad de la escala de Eagles.

Categoría	S	E	Youden	IU	ER	CZ
0	1	0	0	1	1	0
I	1	0,043	0,043	0,957	0,957	0,043
Ila	0,969	0,243	0,212	0,726	0,758	0,235
Ilb	0,938	0,383	0,321	0,555	0,620	0,359
III	0,906	0,435	0,341	0,471	0,573	0,394
IVa	0,688	0,600	0,288	0,088	0,507	0,413
IVb	0,281	0,887	0,168	0,606	0,728	0,249

S = Sensibilidad. E = Especificidad. Youden = Índice de Youden (valor máximo = punto de corte óptimo). IU = Índice Unión (valor mínimo = punto de corte óptimo). ER = Criterio ER (valor mínimo = punto de corte óptimo). CZ = Método basado en la probabilidad de concordancia (valor máximo = punto de corte óptimo). Los valores de S y E que figuran en la tabla se refieren a la sensibilidad y especificidad relativas a la predicción de ICT para pacientes clasificados **con esa categoría o más**.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 6.48. Curva ROC para la escala de Eagles.

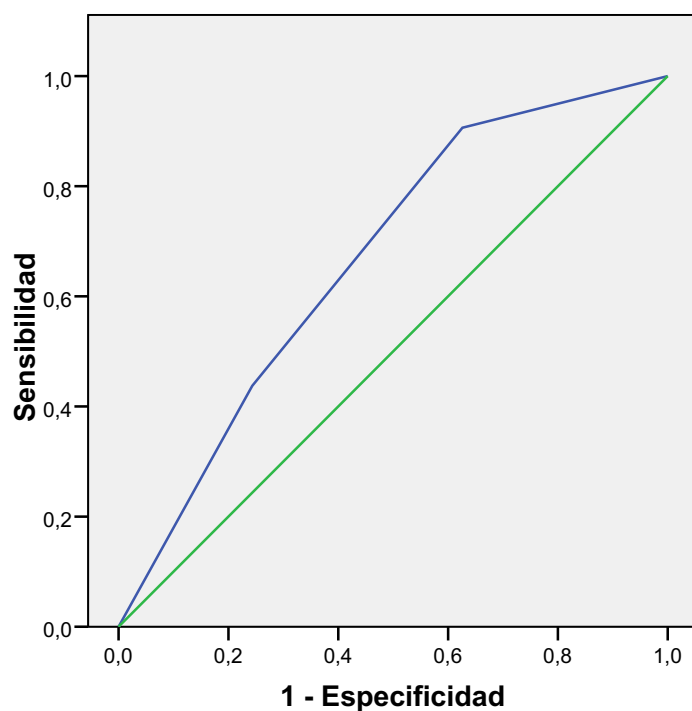
e. ESCALA DE VASOGRADE

En cuanto a la escala de Vasograde, la Figura 6.49 muestra la curva COR. El área bajo la curva alcanzó el valor $ABC = .667$ (IC 95%: $.568, .765$), de magnitud baja, aunque estadísticamente diferente del valor $.5$ ($p = .004$). La Tabla 6.90 presenta la Sensibilidad y Especificidad de las tres categorías de esta escala. De los cuatro criterios utilizados para seleccionar la categoría óptima, dos de ellos apuntan a la categoría Yellow, mientras que los otros dos apuntan a la categoría Red. La categoría Yellow presenta una Sensibilidad satisfactoria del 90,6%, pero a costa de una Especificidad muy baja de tan sólo el 37,4%, y la categoría Red presenta una Sensibilidad inaceptable del 43,8% y una Especificidad moderadamente buena del 75,7%. Teniendo en cuenta que la categoría Yellow obtuvo en el criterio *ER* un valor muy próximo al de la categoría Red, dicha categoría puede considerarse la más adecuada para predecir ICT.

Tabla 6.90. Resultados del análisis de sensibilidad y especificidad de la escala de Vasograde.

Categoría	S	E	Youden	IU	ER	CZ
Green	1	0	0	1	1	0
Yellow	0,906	0,374	0,280	0,532	0,633	0,339
Red	0,438	0,757	0,195	0,319	0,612	0,332

S = Sensibilidad. E = Especificidad. Youden = Índice de Youden (valor máximo = punto de corte óptimo). IU = Índice Unión (valor mínimo = punto de corte óptimo). ER = Criterio ER (valor mínimo = punto de corte óptimo). CZ = Método basado en la probabilidad de concordancia (valor máximo = punto de corte óptimo). Los valores de S y E que figuran en la tabla se refieren a la sensibilidad y especificidad relativas a la predicción de ICT para pacientes clasificados **con esa categoría o más**.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 6.49. Curva ROC para la escala de Vasograde.

f. RESUMEN

A modo de resumen, la Tabla 6.91 presenta los principales resultados de los análisis de la capacidad de las cinco escalas comparadas para predecir la ocurrencia de ICT. Además del área bajo la curva (ABC), dicha tabla recoge, para cada escala, la categoría óptima según los cuatro criterios utilizados (Youden, IU, ER y CZ), así como su Sensibilidad y Especificidad.

En lo que respecta al área bajo la curva, la escala de Barrow presentó el mejor valor (ABC = .730), de magnitud moderada, mientras que la escala de Fisher original presentó un valor deficiente (por debajo de .5). Comparando entre las escalas los cuatro criterios utilizados para seleccionar el punto de corte óptimo, la categoría III de la escala de Barrow presentó el mejor valor en tres de los cuatro criterios. Por tanto, comparativamente, dicha categoría de la escala de Barrow se perfila como la que mejor predice la ocurrencia de ICT. No obstante, la Sensibilidad y Especificidad alcanzadas son sólo moderadamente satisfactorias.

Tabla 6.91. Resumen de los resultados obtenidos por las cinco escalas en los análisis de su precisión diagnóstica para predecir la ocurrencia de ICT.

Escala	Cat.	ABC	S	E	Y	IU	ER	CZ
Fisher	III	.496	96,9%	20%	0,169	0,769	0,801	0,194
mFisher	IV	.689	68,8%	60%	0,288	0,088	0,507	0,413
Barrow	III	.730	75%	65,2%	0,402	0,140	0,428	0,489
Eagles	IVa	.708	68,8%	60%	0,288	0,088	0,507	0,413
Vasograde	Yellow	.667	90,6%	37,4%	0,280	0,532	0,633	0,339

Cat. = categoría óptima de cada escala. ABC = Área Bajo la Curva (en rojo figura el valor más bajo; en azul, el más alto). S = Sensibilidad. E = Especificidad. Y = Índice de Youden (valor máximo = punto de corte óptimo). IU = Índice Unión (valor mínimo = punto de corte óptimo). ER = Criterio ER (valor mínimo = punto de corte óptimo). CZ = Método basado en la probabilidad de concordancia (valor máximo = punto de corte óptimo). Los valores de S y E que figuran en la tabla se refieren a la sensibilidad y especificidad relativas a la predicción de ICT para pacientes clasificados **con esa categoría o más**. mFisher: escala de Fisher Modificada.

6. COMPARACIÓN ENTRE EL GRUPO DE PACIENTES TRATADOS ENDOVASCULARMENTE Y LOS OPERADOS

Los dos grupos presentaron características similares en cuanto a los principales factores demográficos (Tabla 6.92). La distribución por sexo mostró una ligera predominancia del sexo femenino en el tratamiento endovascular y algo inferior en el tratamiento quirúrgico, pero sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2(1) = 0,12, p = .728$).

Tabla 6.92. Características epidemiológicas en base al tipo de tratamiento.

	Endovascular (81)	Quirúrgico (65)
Edad (años)	56,7 (DE = 17,0)	53,5 (DE = 12,7)
Mujer	70,4% (57)	67,7% (44)

Endovascular o quirúrgico representa el tipo de tratamiento de los aneurismas ($p = .193$).

La edad promedio fue de 56,7 años para los tratados de forma endovascular y de 53,5 años para los operados con clip (figura 6.50), no siendo significativa esta diferencia ($t(143,2) = 1,31^9, p = .193$).

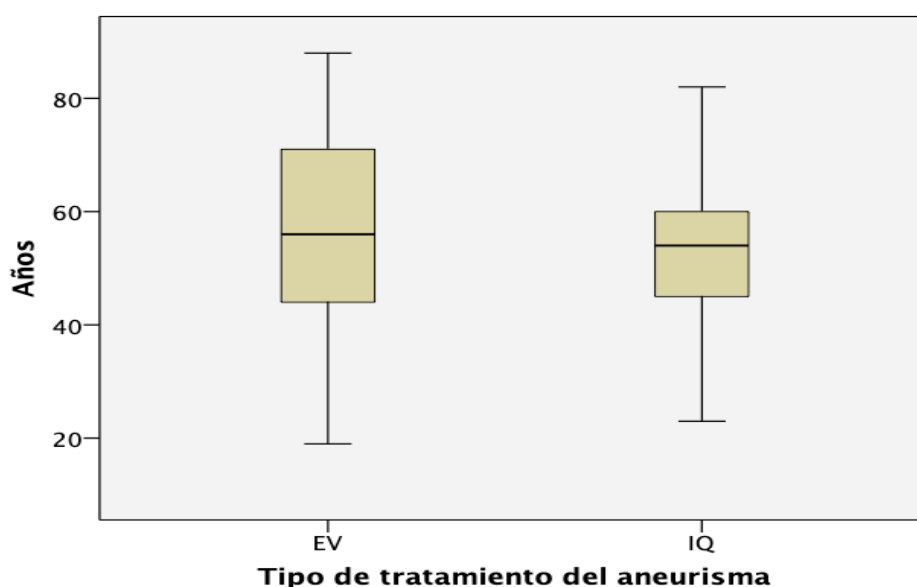


Figura 6.50. Edad según el tipo de tratamiento utilizado. EV: endovascular. IQ: quirúrgico.

⁹ Se aplicó la prueba t de significación de diferencias entre medias independientes con la corrección de Satterthwaite debido al incumplimiento del supuesto de homoscedasticidad.

En relación con la estancia hospitalaria, no se observaron diferencias estadísticamente significativas, con una media de 21,5 días para los tratados de forma endovascular y de 25,8 días para los operados con clip ($t(144) = 1,75, p = .082$) (Tabla 6.93). En cuanto al tiempo entre el diagnóstico del aneurisma y su tratamiento, los pacientes tratados de forma endovascular (Media = 0,7 días) presentaron una demora media 1,6 días menor respecto a los operados con clip (Media = 2,3 días), resultando estadísticamente significativa esta diferencia ($t(72,8) = 4,87^{10}, p < .001$).

Tabla 6.93. Estancia y demora media en base al tipo de tratamiento.

	Endovascular (81)	Quirúrgico (65)	p
Estancia media	21,47 (DE = 14,5)	25,85 (DE = 15,6)	.082
Demora media (días)	0,7 (DE = 0,7)	2,3 (DE = 2,5)	< .001

Demora media: tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento del aneurisma. Endovascular o quirúrgico representa el tipo de tratamiento de los aneurismas.

El grado de severidad clínica al ingreso y la situación funcional al alta, fueron levemente mejores en el grupo de pacientes con aneurisma clipado (Tabla 6.94), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (WFNS: $\chi^2(1) = 0,39, p = .532$; GOS: $\chi^2(1) = 0,08, p = .774$).

Tabla 6.94. Grado clínico al ingreso y situación funcional al alta en base al tipo de tratamiento.

	Endovascular (81)	Quirúrgico (65)	p
WFNS IV - V ingreso	30,9% (25)	26,2% (17)	.532
GOS I - III alta	34,6% (28)	32,3% (21)	.774

Endovascular o quirúrgico representa el tipo de tratamiento de los aneurismas. WFNS IV-V: grado IV-V según la escala de la World Federation of Neurosurgical Societies ($p = .532$). GOS I-III: grados I-III según la escala de Glasgow Outcome Scale ($p = .774$).

¹⁰ Se aplicó la prueba t de significación de diferencias entre medias independientes con la corrección de Satterthwaite debido al incumplimiento del supuesto de homocedasticidad.

Las tasas de ICT fueron del 23,5% para los pacientes tratados endovascularmente y del 18,5% para los operados (Tabla 6.95). Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ($\chi^2(1) = 0,54, p = .463$).

Tabla 6.95. Tasa de ICT en base al tipo de tratamiento.

			ICT		Total
			SI	NO	
Tipo de tratamiento	EV	Recuento	19	62	81
		% dentro de Tipo de tratamiento	23,5%	76,5%	100,0%
	IQ	Recuento	12	53	65
		% dentro de Tipo de tratamiento	18,5%	81,5%	100,0%
Total		Recuento	31	115	146
		% dentro de Tipo de tratamiento	21,2%	78,8%	100,0%

Endovascular (EV) o quirúrgico (IQ) representa el tipo de tratamiento de los aneurismas
($p = .463$).

Las tasas de resangrado fueron del 6,2% para los pacientes tratados endovascularmente y del 10,8% para los operados (Tabla 6.96). Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ($p=0,575$).

Tabla 6.96. Tasa de resangrado en base al tipo de tratamiento.

			RESANGRADO		Total
			SI	NO	
Tipo de tratamiento	EV	Recuento	5	76	81
		% dentro de Tipo de tratamiento	6,2%	93,8%	100,0%
	IQ	Recuento	7	58	65
		% dentro de Tipo de tratamiento	10,8%	89,2%	100,0%
Total		Recuento	12	134	146
		% dentro de Tipo de tratamiento	8,9%	91,2%	100,0%

Endovascular (EV) o quirúrgico (IQ) representa el tipo de tratamiento de los aneurismas
($p=0,575$).

La cantidad media de sangre en base a la escala de Hilda Modificada, fue de 12,6 puntos (DE = 8,6) para los pacientes operados, y de 14,1 puntos (DE = 8,6) para los tratados de forma endovascular, aunque las diferencias no fueron

estadísticamente significativas ($t(144) = 1,05, p = .295$). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grados de severidad de la HSA según las escalas de Fisher ($RV(3) = 0,75, p = .861$), de Fisher Modificada ($\chi^2(4) = 8,22, p = .084$), de Barrow ($RV(4) = 3,23, p = .519$) y de Vasograde ($\chi^2(2) = 1,18, p = .555$). Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas en la escala de Eagles ($RV(6) = 13,09, p = .042$). Como se observa en la Tabla 6.97, el resultado significativo para la escala de Eagle se debió a una menor frecuencia de intervención quirúrgica entre los pacientes valorados con Ila, en comparación con que se sometieron a tratamiento endovascular (6,2% vs. 16%, respectivamente), y a una mayor frecuencia en los que recibieron cirugía de los valorados con III, en comparación con los que recibieron tratamiento endovascular (26,2% vs. 9,9%, respectivamente).

Tabla 6.97. Grado radiológico respecto al tipo de tratamiento.

GRADO	Quirúrgico (65)	Endovascular (81)
Fisher I	2 (3,1%)	1 (1,2%)
Fisher II	9 (13,8%)	12 (14,8%)
Fisher III	42 (64,6%)	51 (63%)
Fisher IV	12 (18,5%)	17 (21%)
BNI I	3 (4,6%)	2 (2,5%)
BNI II	37 (56,9%)	41 (50,6%)
BNI III	13 (20%)	26 (32,1%)
BNI IV	7 (10,8%)	6 (7,4%)
BNI V	5 (7,7%)	6 (7,4%)
mFisher 0	3 (4,6%)	2 (2,5%)
mFisher I	11 (16,9%)	13 (16%)
mFisher II	9 (13,8%)	15 (18,5%)
mFisher III	17 (26,2%)	8 (9,9%)
mFisher IV	25 (38,5%)	43 (53,1%)
VG Green	29,2% (19)	33,3% (27)
VG Yellow	44,6% (29)	35,8% (29)
VG Red	26,2% (17)	30,9% (25)
Eagles 0	3 (4,6%)	2 (2,5%)
Eagles I	11 (16,9%)	13 (16%)
Eagles Ila	4 (6,2%)	13 (16%)
Eagles IIb	5 (7,7%)	2 (2,5%)
Eagles III	17 (26,2%)	8 (9,9%)
Eagles IVa	17 (26,2%)	29 (35,8%)
Eagles IVb	8 (12,3%)	14 (17,3%)

Fisher: escala de Fisher Original. BNI: escala de Barrow. mFS: escala de Fisher Modificada.

VG: escala Vasograde.

Se objetivó hemorragia intraventricular en el 65,4% de los pacientes tratados de forma endovascular y en el 50,8% de los operados, sin observarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos porcentajes ($\chi^2(1) = 3,20, p = .074$), así como tampoco en la cantidad media de sangre según la escala de Graeb Modificada ($t(107,7) = 0,40, p = .690$).

En el periodo de control analizado precisaron de un retratamiento el 12,2% (10) de los pacientes tratados endovascularmente y ningún paciente operado con clip (Tabla 6.98).

Tabla 6.98. Tasa de retratamiento en base al tipo de tratamiento.

	Endovascular (81)	Quirúrgico (65)
Retratamiento EV	2,4% (2)	0
Retratamiento IQ	9,8% (8)	0
Retratamiento Total	12,2% (10)	0

Endovascular (EV) o quirúrgico (IQ) representa el tipo de retratamiento de los aneurismas ($p=0,012$).

De los 127 pacientes que sobrevivieron a la fase aguda de la rotura aneurismática, en el 78% (99) de los casos se obtuvieron los resultados de las angiografías de control a los 6 meses. De estos, el 46,5% (46) fueron tratados previamente mediante clip quirúrgico y el 53,5% (53) de forma endovascular. El 77% de los aneurismas se observaron excluidos completamente, el 19% presentaban un cuello residual, el 2% un residuo intramalla y en otro 2% un resto aneurismático significativo (Figura 6.51). Entre los pacientes que presentaban un resto aneurismático, solo 3 pacientes habían recibido tratamiento quirúrgico.

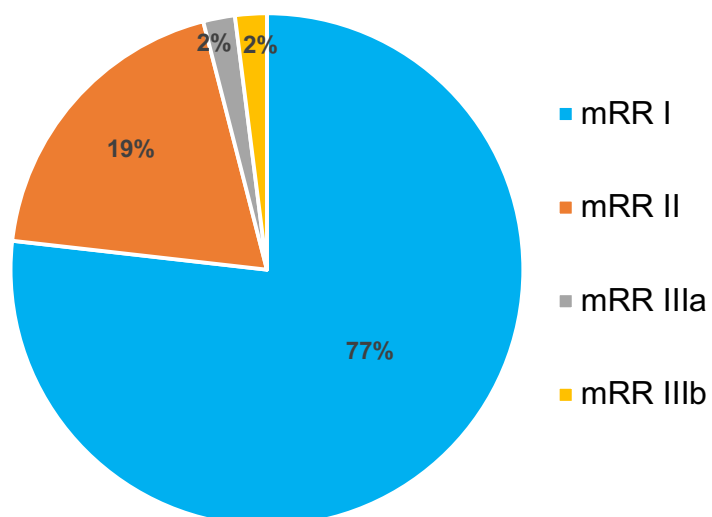


Figura 6.51. Grado de oclusión aneurismática en la angiografía de control. mRR = escala de Raymond-Roy modificada.

7. ANALISIS MULTIVARIANTE

7.1 ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA

Los análisis bivariantes realizados anteriormente para comprobar la asociación estadística entre la ocurrencia posterior de ICT y las escalas de valoración del riesgo de sufrir ICT y otras variables clínicas, han permitido identificar cuáles de estas variables presentan una asociación estadística con la ocurrencia de ICT. En concreto, las variables fueron las siguientes:

- (1) La situación clínica al ingreso según el criterio de la WFNS dicotomizado en 'buena situación clínica' (categorías I-III) vs. 'mala situación clínica' (categorías IV-V).
- (2) El grado de hemorragia intraventricular (HIV), diagnosticado con la escala de Graeb modificada, distinguiendo entre 'bajo nivel de HIV' ($mGS \leq 3$) vs. 'Alto nivel de HIV' ($mGS \geq 4$).
- (3) El grado de hemorragia cisternal según la clasificación de Fisher Modificada, dicotomizado en 'bajo grado' (categoría I-II) vs 'alto grado'.
- (4) La presencia vs. ausencia de cisternas subaracnoideas con coágulo ocupante espacio.
- (5) El espesor del coágulo cisternal, evaluado con la escala de Barrow, dicotomizado en 'bajo espesor del coágulo cisternal' (categorías I-IV) vs. 'alto espesor' (categoría V).
- (6) La localización del aneurisma, dicotomizado en 'ACM' vs. 'Otra localización'.

La Tabla 6.99 presenta dichas variables con sus respectivas magnitudes de asociación respecto a la ICT.

Tabla 6.99. Factores asociados a ICT según los resultados de los análisis bivariantes.

	ICT	OR	P	ORa	Pa
GRADO CLÍNICO					
▪ WFNS IV-V	33,3%	2,42 (1,1-5,5)	0,032	1,2 (0,5 – 3,2)	0,652
▪ WFNS I-III	17,1%	1			
GRADO DE HIV					
▪ mGS \geq 4	34,5%	2,30 (0,9-5,6)	0,064	-	-
▪ mGS \leq 3	18,6%	1			
FISHER MODIFICADO					
▪ III-IV	30,9%	7,4 (2,1 – 25,8)	0,002	4,8 (1,1 – 21,1)	0,036
▪ 0-II	5,7%	1			
COAGULO OCUPANTE ESPACIO					
▪ Si	35,5%	4,12 (1,8-9,6)	0,001	1,4 (0,5 – 3,9)	0,578
▪ No	11,8%	1			
ALTO GRADO BNI					
▪ V	63,6%	7,77 (2,1-28,6)	0,000	3,1 (0,7 -13,1)	0,129
▪ I-IV	18,4%	1			
LOCALIZACIÓN DEL ANEURISMA					
▪ ACM	40,7%	3,24 (1,3-8)	0,008	2,3 (0,8 – 6,5)	0,112
▪ Otra localización	17,5%	1			

ICT = ocurrencia de ICT. OR = odds ratio (no ajustado). P = nivel de probabilidad asociado a la significación estadística del odds ratio. ORa: Odds Ratio ajustada; Pa: nivel de significación estadística ajustado.

Se realizó un análisis de regresión logística binaria para determinar que factores fueron asociadas a la ICT de forma independiente. Se incluyeron aquellos que resultaron asociados a la ICT con una significación estadística inferior a 0,1 en el análisis bivalente. Después de ajustar estas variables en un modelo multivariable inicial, solo el grado de hemorragia cisternal seguía siendo predictivo para la ICT.

7.2 REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA LA ESCALA VASOGRADE

Realizamos un análisis de regresión logística tomando como variable dependiente la ocurrencia de ICT y como variable predictora la escala de Vasograde. Dado que esta escala tiene tres categorías ordenadas (Green, Yellow y Red), para llevar a cabo la regresión logística sobre las categorías de la escala se definieron dos variables dicotómicas mediante codificación ficticia (dummy coding) por el método 'indicador'. En concreto, las dos variables ficticias se definieron como categoría de referencia 'Green', de forma que una de las variables ficticias representó a la categoría 'Yellow' y la otra a la categoría 'Red'. La Tabla 6.100 presenta los códigos aplicados a cada una de estas dos variables dicotómicas generadas para este análisis.

Tabla 6.100. Códigos aplicados a las dos variables ficticias en que se descompuso la escala de Vasograde.

Grado Vasograde	Frecuencia	VG_Yellow	VG_Red
Green	46	0	0
Yellow	59	1	0
Red	42	0	1

Al aplicar el análisis de regresión logística, los resultados obtenidos fueron los que se muestran en la Tabla 6.101. El modelo completo (i.e., incluyendo los predictores 'Yellow' y 'Red') alcanzó la significación estadística ($\chi^2(2) = 8.39, p = .015$), indicando que la escala de Vasograde presenta una relación estadísticamente significativa con la ocurrencia de ICT. Además, tanto las categorías 'Yellow' como 'Red' presentaron odds ratios estadísticamente significativos tomando como categoría de referencia 'Green' ($p = .018$ y $.004$, respectivamente). En concreto, los pacientes en la categoría 'Yellow' presentaron una ventaja de sufrir ICT casi 5 veces mayor que la observada en los pacientes con la categoría 'Green'. Los pacientes en la categoría 'Red' presentaron una ventaja de sufrir ICT más de 7 veces mayor que la de los pacientes en la categoría 'Green'.

Tabla 6.101. Resultados del análisis de regresión logística binaria para la escala de Vasograde.

Predictor	B_j	ET	Wald	GL	p	OR	IC al 95%	
							Li	Ls
Yellow	1.586	0.668	5.64	1	.018	4.89	1.32	18.10
Red	1.969	0.681	8.36	1	.004	7.17	1.89	27.22
Constante	-2.663	0.597	19.88	1	< .005	-	-	-
Modelo completo			8.39	2	.015	$R^2_{\text{Nagelkerke}} = .116$		

B_j = coeficiente de regresión parcializado. ET = error típico de B_j . Wald = estadístico Chi-cuadrado para contrastar la significación estadística de cada predictor. GL = grados de libertad asociados al estadístico de Wald. p = nivel de probabilidad asociado al estadístico de Wald. OR = odds ratio. Li y Ls = límites confidenciales inferior y superior en torno al odds ratio.

En cuanto a la significación sustantiva del modelo, el estadístico R^2 de Nagelkerke indicó que la escala de Vasograde logró reducir en un 11.6% el desajuste del modelo nulo. Este porcentaje no es muy elevado, apuntando hacia una capacidad predictiva de la ocurrencia de ICT para esta escala bastante pobre. En concreto, la Tabla 6.102 presenta las coincidencias y discordancias entre las frecuencias observadas para el evento ICT y los pronósticos realizados con el modelo predictivo de regresión logística ajustado en la Tabla 6.101. Si bien el porcentaje total de pronósticos correctos fue del 78.2% ($115/147 = 0.782$), las tasas de Sensibilidad y Especificidad están muy desequilibradas, siendo la Especificidad máxima (100%), mientras que la sensibilidad fue nula (0%).

Tabla 6.102. Concordancias y discordancias entre las frecuencias observadas y las pronosticadas con el modelo de regresión logística para el evento ICT con la escala de Vasograde.

ICT		Pronosticado		% correcto
		NO	SÍ	
Observado	NO	115	0	100% = Especificidad
	SÍ	32	0	0% = Sensibilidad

En consecuencia, a pesar de la significación estadística observada al relacionar la escala de Vasograde con la ocurrencia de ICT, los pronósticos que realizó el modelo fueron muy imprecisos, hasta el punto de no llegar a predecir en ningún paciente de la muestra la ocurrencia de ICT.

Con el propósito de intentar mejorar la capacidad predictiva de esta escala, se aplicaron modelos de regresión logística multivariante, introduciendo en el modelo los predictores que en los análisis bivariantes previos habían exhibido una asociación estadísticamente significativa con la ocurrencia de ICT, asumiendo un valor $p < .10$. Para la escala de Vasograde, las covariables que se añadieron al modelo fueron: la presencia vs. ausencia de coágulo ocupante espacio, el espesor del coágulo (escala BNI dicotomizada en 'bajo' vs. 'alto'), la localización del aneurisma (ACM vs. Otra) y el grado de hemorragia intraventricular (HIV 'bajo' vs. 'alto'). La Tabla 6.103 presenta los resultados de los cuatro modelos de regresión logística aplicados. Cada uno de ellos incorporó como predictores la escala de Vasograde y una de las cuatro covariables antes reseñadas.

Tabla 6.103. Resultados de los análisis de regresión logística multivariantes para la escala de Vasograde.

Modelo	B_j	ET	Wald	GL	p	OR_{aj}	IC al 95%	
							Li	Ls
Modelo 1:								
Vasograde	-	-	6.09	2	.047	-	-	-
Yellow	1.41	0.676	4.35	1	.037	4.10	1.09	15.42
Red	1.71	0.696	6.01	1	.014	5.51	1.41	21.56
BNI	1.65	0.676	5.98	1	.014	5.22	1.39	19.65
Constante	-2.66	0.597	19.88	1	< .001	-	-	-
Modelo completo: $\chi^2(3) = 17.75$, $p < .001$; $R^2_{Nag} = .175$; $S = 21.9\%$; $E = 96.5\%$								
Modelo 2:								
Vasograde	-	-	3.41	2	.182	-	-	-
Yellow	0.94	0.764	1.52	1	.218	2.57	0.57	11.47
Red	1.37	0.763	3.22	1	.073	3.93	0.88	17.55
Coágulo	0.94	0.498	3.60	1	.058	2.57	0.97	6.82
Constante	-2.66	0.597	19.88	1	< .001	-	-	-
Modelo completo: $\chi^2(3) = 15.40$, $p = .002$; $R^2_{Nag} = .153$; $S = 0\%$; $E = 100\%$								
Modelo 3:								
Vasograde	-	-	7.20	2	.027	-	-	-
Yellow	1.52	0.674	5.12	1	.024	4.59	1.23	17.20
Red	1.84	0.689	7.11	1	.008	6.29	1.63	24.27
Localización	1.01	0.477	4.52	1	.034	2.76	1.08	7.02
Constante	-2.82	0.610	21.47	1	< .001	-	-	-
Modelo completo: $\chi^2(3) = 15.88$, $p = .001$; $R^2_{Nag} = .158$; $S = 15.6\%$; $E = 94.8\%$								
Modelo 4:								
Vasograde	-	-	6.73	2	.035	-	-	-
Yellow	1.55	0.670	5.35	1	.021	4.71	1.27	17.51
Red	1.81	0.715	6.39	1	.011	6.09	1.50	24.71
HIV	0.39	0.504	0.60	1	.438	1.48	0.55	3.96
Constante	-2.68	0.598	20.12	1	< .001	-	-	-
Modelo completo: $\chi^2(3) = 12.09$, $p = .007$; $R^2_{Nag} = .122$; $S = 0\%$; $E = 100\%$								

BNI = espesor del coágulo cisternal (0: bajo espesor; 1: alto espesor). Coágulo = coágulo ocupante espacio (0: ausencia; 1: presencia). Localización = localización del aneurisma (1: ACM; 0: Otra). HIV = grado de hemorragia intraventricular (0: bajo grado; 1: alto grado). B_j = coeficiente de regresión parcializado. ET = error típico de B_j . Wald = estadístico Chi-cuadrado para contrastar la significación estadística de cada predictor. GL = grados de libertad asociados al estadístico de Wald. p = nivel de probabilidad asociado al estadístico de Wald. OR_{aj} = odds ratio ajustado. Li y Ls = límites confidenciales inferior y superior en torno al odds ratio ajustado. R^2_{Nag} = estadístico R^2 de Nagelkerke. S = Sensibilidad. E = Especificidad.

Los cuatro modelos efectuados presentaron un ajuste global estadísticamente significativo ($p < .05$). Sin embargo, los Modelos 2 (coágulo ocupante espacio) y 4 (grado de hemorragia intraventricular) exhibieron una Sensibilidad nula (0% en ambos casos), lo que los descarta como modelos predictivos útiles para pronosticar la ocurrencia de ICT. En términos del grado en que el modelo logró reducir el error inicial del modelo nulo, el Modelo 1, que incorporó la escala de Vasograde y el espesor del coágulo cisternal (BNI), es el que mejor resultado ofreció, con una reducción del error inicial del 17.5% ($R^2_{Nag} = .175$). Los odds ratios ajustados para las categorías 'Yellow' y 'Red' fueron 4.10 y 5.51, ambos estadísticamente significativos ($p = .037$ y $.014$, respectivamente). Y la escala Vasograde presentó también una asociación estadísticamente significativa una vez controlado el espesor del coágulo cisternal ($p = .047$).

Si se compara el porcentaje de reducción del error del modelo de regresión logística con la escala de Vasograde como único predictor ($R^2_{Nag} = .116$) con el del Modelo 1 ($R^2_{Nag} = .175$), se observa un incremento de dicho porcentaje, si bien dicho incremento es sólo del 5.9%. Esta mejora en la capacidad predictiva de la escala de Vasograde al incorporar el espesor del coágulo cisternal (BNI) no parece muy significativa desde un punto de vista clínico. Además, aunque la Especificidad alcanzada con el Modelo 1 fue muy satisfactoria ($E = 96.5\%$), ello fue a costa de una Sensibilidad muy pobre ($S = 21.9\%$). La Tabla 6.104 presenta las concordancias y discordancias entre la ocurrencia de ICT observada en la muestra y los pronósticos realizado por este modelo.

Tabla 6.104. Concordancias y discordancias entre las frecuencias observadas y las pronosticadas con el modelo de regresión logística para el Modelo 1.

ICT		Pronosticado		% correcto
		NO	SÍ	
Observado	NO	111	4	96.5% = Especificidad
	SÍ	25	7	21.9% = Sensibilidad



VII. DISCUSIÓN

1. CONSIDERACIONES GENERALES

La ICT es una de las complicaciones más severas e invalidantes para los pacientes que sufren una HSA aneurismática. Se han desarrollado numerosos métodos de predicción con la intención de identificar a los pacientes con alto riesgo de desarrollarla. Revisando la literatura existente sobre las escalas de riesgo disponibles, se puede concluir que la capacidad para predecir la ICT en general es limitada. No obstante, no disponemos de ninguna otra prueba de referencia que pueda pronosticarla, por lo que representan el único instrumento aplicable en la actualidad. En las guías clínicas actuales todavía no existen recomendaciones sobre qué herramienta utilizar para realizar una estratificación pronóstica en estos pacientes. La escala de Fisher es la más conocida y empleada. Sin embargo, presenta una baja reproducibilidad y una escasa progresión del riesgo por cada aumento de grado. En los últimos años se han publicado algunas nuevas escalas radiológicas, la mayoría basadas en el concepto inicial de la escala de Fisher, según la cual los coágulos cisternales gruesos se asocian con una mayor incidencia de ICT. Aparte de este factor de riesgo, la presencia de sangre intraventricular se ha descrito como otro indicador independientemente asociado a la ICT. Frontera y colaboradores desarrollaron la escala de Fisher Modificada otorgando importancia a esta característica (Frontera et al., 2006). Recientemente, Eagles y colaboradores han descrito que una mayor cantidad de sangre intraventricular se asocia con un aumento en la incidencia de ICT, por lo que han elaborado una nueva escala basada en este hallazgo y derivada de la escala de Fisher Modificada (Eagles et al., 2018). La escala de Barrow es una escala cuantitativa de reciente introducción que otorga significado exclusivamente al espesor del coágulo cisternal medido en milímetros. Aunque se ha demostrado que los pacientes que desarrollan ICT presentan mayores volúmenes de sangre en el espacio subaracnoideo (Ko et al., 2011; Dupont et al., 2009), las escalas que miden la cantidad de sangre en el espacio cisternal, como la escala semicuantitativa de Hijdra (Hijdra et al., 1990) o los sistemas informáticos de medición cuantitativa automatizada (Zijlstra et al., 2016), son poco utilizadas en la práctica clínica diaria porque no proveen valores

de umbral desde el cual el riesgo se incrementa de forma significativa. A parte de la cantidad y la distribución de la hemorragia intracraneal, se han estudiado otros factores asociados con la ICT y que podrían aumentar el rendimiento predictivo de las escalas de riesgo. La situación clínica al ingreso es el único que actualmente ha demostrado una asociación consistente y se ha incluido recientemente en la escala Vasograde. Esta nueva clasificación integra criterios clínicos y radiológicos para predecir la ICT y está formada por las escalas de Fisher Modificada y la escala WFNS agrupadas. A diferencia de la escala de Fisher Original, todas estas nuevas clasificaciones son más intuitivas y asocian un aumento de riesgo progresivo por cada grado de la escala, por lo que presentan una mayor capacidad para identificar a los pacientes con un riesgo elevado de ICT. Además, han demostrado una menor variabilidad interobservador, siendo la escala de Barrow la que presenta los criterios de clasificación más objetivos. En cuanto a la reproducibilidad externa, la única que no presenta estudios de validación es la recientemente publicada escala de Eagles.

Nuestro trabajo tuvo como objetivo principal comparar entre sí la capacidad predictiva de las nuevas escalas recientemente publicadas (de Vasograde, de Eagles y de Barrow) y respecto a las más conocidas de Fisher Original y de Fisher Modificada. Este tipo de análisis no ha sido realizado anteriormente existiendo en la literatura sólo estudios de comparación sobre las escalas clásicas, principalmente entre la escala de Fisher Modificada con la de Fisher Original. Quisimos también estudiar el rendimiento de las escalas de riesgo al incluir determinados factores clínicos y radiológicos capaces de aumentar su capacidad pronóstica. Como objetivo secundario se valoró la capacidad predictiva de una versión modificada de la escala de Hijdra.

En la búsqueda realizada en la base de datos TESEO (que contiene información sobre las tesis doctorales defendidas en las universidades españolas públicas y privadas desde el 1976) no se han encontrado otros trabajos sobre el tema de esta tesis.

2. ANALISIS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico durante un periodo de cuatro años sobre pacientes con HSA aneurismática atendidos de forma consecutiva en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Este último es el único centro de referencia neuroquirúrgico de la Comunidad Autónoma de Murcia, por lo que recibe todos los casos de aneurismas rotos en la Región. Esto permitió que la muestra presentara uniformidad en cuanto a características epidemiológicas, manejo terapéutico y criterios diagnósticos utilizados. La totalidad de los casos incluidos recibieron tratamiento del aneurisma por vía endovascular o clipaje quirúrgico. Dado que el objetivo principal del estudio era valorar la capacidad predictiva de las escalas radiológicas de riesgo para la ICT, todos los casos incluidos debían disponer de un estudio de TC craneal realizado de forma precoz y que las imágenes de este estuvieran disponibles para su revisión. Se excluyeron del análisis los casos que carecían de una prueba de neuroimagen efectuada en un plazo de 4 días desde el inicio de la clínica ya que la cuantificación de la hemorragia cisternal e intraventricular puede resultar menos fiable una vez pasado ese plazo de tiempo. Nuestro grupo final de estudio se compuso de 147 pacientes con HSA aneurismática. El trabajo publicado por Kramer y colaboradores en el año 2008 (Kramer et al., 2008) es el único comparable con el nuestro porque en él se estudia la capacidad predictiva de varias escalas. En su estudio retrospectivo incluyeron 271 pacientes desde un solo centro durante un periodo de 5 años con criterios de inclusión y exclusión similares a los de nuestro estudio. Compararon la escala de Fisher Original, la escala de Fisher Modificada y la escala de Claassen. Estos autores concluyeron que la escala de Fisher Modificada era la que exhibía una mejor capacidad predictiva.

3. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

3.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA

a. Grupo final de estudio

En un período de cuatro años, se identificaron 180 pacientes que fueron tratados de un aneurisma intracraneal roto. Esto supone que, en la provincia de Murcia, que cuenta con una población de aproximadamente 1,5 millones de habitantes, la incidencia fue de 4 casos cada 100.000 habitantes por año. Aunque en este cálculo no se incluyeron los pacientes que fallecieron antes de recibir el tratamiento del aneurisma, las tasas son similares respecto a otros estudios europeos recientes que arrojan cifras de 5 - 6 casos de HSA aneurismática cada 100.000 habitantes (Mackey et al., 2016). La causa principal de exclusión fue la falta de una prueba de neuroimagen realizada de forma precoz después de la rotura del aneurisma. Se excluyeron del análisis 23 pacientes porque el primer TC craneal al ingreso se realizó después de 4 días desde el inicio de la clínica, no siendo fiable la cuantificación de la HSA cisternal pasado ese plazo de tiempo. En 7 pacientes no fue posible acceder a las imágenes del primer TC debido a que se realizó en otro centro. Los motivos para que se produjera un retraso en el diagnóstico fueron varios, aunque la mayoría de estos casos manifestó inicialmente una clínica de cefalea leve o moderada por la cual no solicitaron una asistencia inmediata. En el grupo final de estudio, se incluyeron 147 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

b. Características demográficas y epidemiológicas

La distribución de la edad mostró una configuración en campana y la edad media fue de 55,3 años, de forma muy similar respecto a otros estudios previos (Mayberg et al., 1994).

En relación con la distribución por sexo, las mujeres presentaron una incidencia significativamente mayor respecto a los hombres (69,4% vs 30,6%). Este predominio del sexo femenino se ha descrito también en la mayoría de la literatura existente (de Rooij et al., 2007; Hamdan et al., 2014; Dolati et al., 2015).

Respecto a la población general española, en nuestro grupo de estudio, la prevalencia de hipertensión arterial o de tabaquismo activo fue levemente superior (Menéndez et al., 2016; estudio EDADES, 2013). Estos resultados están en concordancia con algunos estudios análogos (Lee et al., 2018; Kramer et al., 2008) que relacionan estos dos factores con un aumento del riesgo de HSA. La presencia de diabetes mellitus, no es un factor relacionado con un aumento de rotura aneurismática y, como era de esperar, su prevalencia fue similar a la de la población española (Rosado Martín 2012).

c. Características de los aneurismas

En cuanto a localización de los aneurismas rotos, nuestros resultados coinciden con varias publicaciones en las que se describen como más frecuentes los aneurismas del complejo comunicante anterior y de la arteria carótida interna seguidos de los de la arteria cerebral media, mientras que los de la circulación posterior resultan ser poco comunes (Dolati et al., 2015; Jagadeesan et al., 2014; Jeong et al., 2009).

La presencia de aneurismas múltiples se observó en el 19% de los casos. En la literatura existe variabilidad en cuanto a la prevalencia de este hallazgo, aunque la mayoría de los estudios describen cifras entre el 15% y el 30% (Juvela et al., 2000; Ellamushi et al., 2001).

El tamaño medio de los aneurismas rotos fue de 6,5 milímetros, similar a las dimensiones descritas por otros autores (Dolati et al., 2015; Abla et al., 2014; Jeong et al., 2009).

d. Complicaciones de la HSA

La dilatación del sistema ventricular se observó en un 42,2% de los casos. En la literatura esta complicación se ha descrito con frecuencias variables entre un 9% y un 67% (Jartti et al., 2004) debido a que habitualmente en su diagnóstico no se utilizan criterios estrictos y se realiza visualmente en las pruebas de TC de control. Cuando se utiliza una medida más objetiva como el índice bicaudado, la incidencia de esta complicación es del 20-30% (Germanwala et al., 2010).

El resangrado fue una complicación poco frecuente (4,1%) debido a que la demora de tiempo entre el diagnóstico del aneurisma y su intervención fue acorde a las guías terapéuticas actuales de la Sociedad Europea del Ictus

(Steiner et al., 2013), que recomienda intervenir el aneurisma lo antes posible y en un plazo de 72 horas desde el sangrado inicial. En nuestro grupo de estudio, sólo un 8.8% de los pacientes fueron tratados después de que pasaran tres días desde el inicio de la clínica. Kassell y colaboradores (Kassell et al., 1990; Park et al., 2015) describen en su trabajo una tasa de resangrado del 5,7% cuando el tratamiento del aneurisma venía realizado en los primeros de tres días y una tasa del 4% cuando el tratamiento venía realizado antes de las 24 horas.

La presencia de hematoma intraparenquimatoso fue un hallazgo bastante frecuente cuando estuvo asociado a hemorragia en el espacio subaracnoideo, mientras que su aparición aislada resultó ser excepcional. Estos datos coinciden con los publicados en estudios previos, en los que se describen una incidencia del 25% para los hematomas asociados a HSA (Abbed et al., 2003; Jabbarli et al., 2016) y del 1,1% para los hematomas que se presentaban sin HSA (Yamamoto et al., 2011).

e. Situación funcional al alta y estancia media

La estancia media hospitalaria fue de 23,5 días, levemente superior respecto a otros estudios recientes (Alaraj et al., 2017). Esta diferencia se puede atribuir a que la mayoría de la literatura sobre este tema proviene de los Estados Unidos de América, donde el sistema sanitario es notablemente diferente respecto al español y financiado principalmente por seguros privados.

La mortalidad durante el ingreso hospitalario fue del 13,6%, mientras que el 20,4% tenían un estado vegetativo o una discapacidad severa al alta. El 46,9% se fue del Hospital con una recuperación completa o casi completa, mientras que el 19% presentaba una discapacidad moderada sin limitación en las actividades habituales. En cuanto a la situación funcional al alta, nuestros resultados fueron análogos respecto a los obtenidos en una de las bases de datos más amplias disponibles en la actualidad (Galea et al., 2017). Un peor grado clínico al ingreso y la presencia de complicaciones relacionadas con la HSA (resangrado, ICT o la hidrocefalia) se relacionaron de forma significativa con un peor pronóstico funcional. Estas asociaciones han sido ampliamente descritas en otros estudios (Galea et al., 2017). Se observó también una relación significativa entre el grado radiológico y la situación funcional al alta, aunque la evidencia científica al

respecto es muy escasa (Pegoli et al., 2015; Woo et al., 2017) y debe ser ulteriormente investigada.

f. Características clínicas en base al tipo de tratamiento empleado

En el tipo de tratamiento empleado se observó un leve predominio de la vía endovascular respecto al clipaje (55,1% vs 44,2%). En tres pacientes se intentó realizar inicialmente un tratamiento endovascular que no llegó a llevarse a cabo debido a dificultades técnicas, por lo que posteriormente se decidió cambiar hacia un tratamiento quirúrgico. Sólo en un caso se realizó un tratamiento de tipo mixto, quirúrgico y endovascular durante el mismo ingreso hospitalario. La comparación de estos resultados respecto a otros estudios es difícil, debido a que existe una amplia variabilidad en cuanto a preferencia de modalidad de tratamiento que depende de las experiencias y de las dotaciones de cada centro (Li et al., 2013). Entre el grupo de pacientes tratados quirúrgicamente y los que recibieron tratamiento endovascular no se observaron diferencias significativas en cuanto a las características demográficas y epidemiológicas.

El estado neurológico y el grado de severidad radiológica al ingreso fueron similares, así como la situación funcional al alta y la tasa de complicación isquémica tardía. En una revisión sistemática reciente que incluye estudios observacionales y prospectivos randomizados sobre el tratamiento de los aneurismas rotos (Delgado et al., 2017), la vía endovascular demostró asociarse de forma significativa con una mejor situación funcional al alta y a largo plazo respecto al clipaje quirúrgico.

En nuestro estudio se observó una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de demora del tratamiento, que fue superior en el grupo de pacientes operados con clip quirúrgico, aunque dentro de los plazos recomendados por las prácticas clínicas y sin determinar un aumento significativo en las tasas de resangrado.

Los índices de retratamiento durante el periodo de seguimiento fueron también significativamente diferentes, siendo marcadamente superior en el grupo de los aneurismas embolizados. La técnica endovascular más empleada fue el coiling simple, seguida de el coiling asistido por balón. Estos dos tipos de procedimientos son los actualmente recomendados en el tratamiento agudo de los aneurismas rotos debido a su menor tasa de complicación respecto a la

implantación de stent (Murchison et al., 2018). El resultado técnico final fue satisfactorio en la mayoría de los pacientes tratados endovascularmente, consiguiéndose un grado de oclusión discretamente mejor respecto al publicado por Roy y colaboradores (Roy et al., 2001).

3.2 INCIDENCIA DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

La tasa de ICT secundaria a HSA aneurismática fue del 21,8%. Esta cifra es similar a la descrita en las series más recientes (Wilson et al., 2011; de Oliveira et al., 2015; Eagles et al., 2018) y discretamente inferior respecto a la obtenida en la mayoría de los estudios más antiguos (Hijdra et al., 1988; Frontera et al., 2006; Kramer et al., 2008). A lo largo de las últimas tres décadas se ha observado una disminución significativa en la incidencia de ICT. Esta ha pasado a afectar aproximadamente a un tercio de los pacientes en el 1988 (Hijdra et al., 1988; Brilstra et al., 2000) hasta menos de una quinta parte en el 2018 (Eagles et al., 2018). Este cambio podría ser debido a que con el tiempo se ha observado una mejoría en el manejo terapéutico de la HSA y a una estandarización de los criterios diagnósticos. En 1994, Mayberg y colaboradores publicaron la primera guía de la Asociación Americana del Corazón (AHA Guidelines) sobre el manejo de la HSA (Mayberg et al., 1994). Con este trabajo se establecieron las primeras directrices para definir un marco terapéutico común, incluyéndose el uso del nimodipino oral para la prevención del vasoespasmio sintomático con un nivel de evidencia elevado. Tal medida, junto con la mejoría en el manejo clínico, puede haber determinado una reducción real en la incidencia de ICT. En el año 2010, un comité de expertos en HSA propuso y estipuló unos criterios clínico-radiológicos para definir la ICT diferenciándola del vasoespasmio angiográfico cerebral (Vargauven et al., 2010), con el objetivo de estandarizar las medidas de resultado en futuros ensayos clínicos y estudios observacionales. Previamente a tal fecha, la ICT venía diagnosticada con criterios más laxos y dispares, por lo que su tasa real de aparición podría ser inferior a la descrita en la literatura de aquella época.

3.3 DISTRIBUCIÓN DE LA SEVERIDAD RADIOLÓGICA Y CLÍNICA AL INGRESO

Entre todas las escalas, la de Barrow resultó ser la más intuitiva y rápida de aplicar mientras que las de Hijdra Modificada y la de Eagles fueron las más complejas y laboriosas.

a. Escala de Fisher Original

Según la escala de Fisher Original, el grado III se observó en aproximadamente dos tercios de los casos, lo que significa que esta escala presentó una baja capacidad discriminativa. Esta deficiencia ha sido reseñada en numerosos estudios recientes (Dengler et al., 2017; Wilson et al., 2012, Frontera et al., 2006) aunque en su trabajo original, Fisher y colaboradores (Fisher et al., 1980) describieron una incidencia del 51% para el grado III. Esta mayor proporción de pacientes con coágulos cisternales más gruesos de 1 milímetro en los estudios más recientes puede ser atribuida a la importante mejoría en la calidad de imagen obtenida gracias a los avances tecnológicos en los equipos de TC.

b. Escala de Fisher Modificada

La distribución de los grados según la escala de Fisher Modificada fue similar a la descrita por Kramer (Kramer et al., 2008) y por de Rooij (de Rooij et al., 2013). Estos dos últimos estudios utilizaron criterios de inclusión y exclusión análogos al nuestro. Sin embargo, la proporción de pacientes con grados III y IV fue mayor respecto a la descrita en el estudio de Oliveira (de Oliveira et al., 2015). Esta diferencia, en parte es probablemente debida a que en el estudio de Oliveira no se utilizó ningún criterio de exclusión temporal en la valoración de las pruebas de imagen. Con el paso del tiempo, la sangre en el espacio subaracnoideo puede redistribuirse y eso implica que los pacientes que realizan una prueba de imagen después de varios días desde el inicio de la clínica pueden ser clasificados con un grado inferior respecto al inicial que presentaban en el momento de la rotura del aneurisma. En nuestro análisis, el 13,5% de los casos fueron excluidos debido a que no disponían de un TC craneal realizado de forma precoz después de la rotura del aneurisma. Esta proporción de pacientes podría haber causado

un mayor número de bajos grados si hubiesen sido incluidos en el grupo de estudio. Otra posible explicación en la diferencia de los resultados es que en la escala de Fisher Modificada no se han establecidos criterios objetivos para definir cuándo un coágulo cisternal puede ser catalogado como grueso o fino. Además, el tamaño del espacio subaracnoideo es variable en cada paciente y depende principalmente de la presencia de atrofia cerebral, aunque puede modificarse temporalmente debido a otros factores, como la presencia de edema cerebral generalizado o dilatación del sistema ventricular.

c. Escala de Graeb Modificada y de Eagles

Utilizando la clasificación de Graeb Modificada, la cantidad de sangre intraventricular fue similar a la descrita por Eagles y colaboradores (Eagles et al., 2018). Esta analogía en los resultados probablemente se debe a que se trata de una escala de medición semicuantitativa que utiliza criterios objetivos para su aplicación y por este motivo presenta una buena correlación interobservador. En nuestro grupo de estudio hemos encontrado que la presencia de hemorragia intraventricular fue del 58,5% y especialmente asociada a grados elevados de HSA cisternal. Aunque esta cifra puede parecer muy elevada, trabajos recientemente publicados encontraron cifras similares de hemorragia intraventricular, como el de Dengler (Dengler et al., 2017) o el de de Rooij (de Rooij et al., 2013). Utilizando la escala de Eagles, la distribución de grados fue similar a la descrita por Eagles y colaboradores, con una gran predominancia de la clasificación inferior (Eagles et al., 2018).

d. Escala WFNS y de Vasograde

La distribución de la severidad clínica al ingreso según la escala WFNS fue similar a la publicada por de Rooij (de Rooij et al., 2013) y por van Heuven (van Heuven et al., 2008), constituyendo los grados leves de la escala (grados I-III) aproximadamente dos tercios del total de la muestra, siendo el primer grado el más frecuente y el tercero el menos representado de todos. En cuanto a la clasificación de Vasograde, respecto a los resultados descritos en el trabajo original de Oliveira (de Oliveira et al., 2015), observamos la misma proporción de grados Red, representados por pacientes con alto grado clínico al ingreso.

Sin embargo, entre los pacientes con bajo grado de severidad clínica al ingreso, existía una mayor proporción de casos con grado Yellow respecto a los con grado Green. Ello se debe a que en el estudio de Oliveira se observó una mayor proporción de pacientes con bajo grado radiológico según la escala de Fisher Modificada. Como ya se ha comentado, la diferencia metodológica en la selección de pacientes podría ser responsable de esta variación en los resultados.

e. Escala de Barrow

Respecto a la clasificación de Barrow, la distribución de los grados fue similar a la descrita por Wilson (Wilson et al., 2012) con una predominancia de los grados intermedios (grados II, III y IV) y siendo poco frecuentes los grados extremos de la escala (grados I y V). En nuestra serie se observó una menor incidencia de los grados III y IV con una mayor proporción del grado II.

f. Escala de Hija Modificada

Según la escala de Hija Modificada, la presencia de coágulos cisternales ocupantes espacio fue frecuente (42,2%). Esta característica de la HSA ha sido escasamente estudiada y en la literatura hemos podido encontrar sólo un estudio comparable con el nuestro. En el trabajo de Bratz (Bretz et al., 2016), la presencia de coágulos cisternales ocupantes espacio fue levemente superior respecto a nuestro estudio (63,9%) y no se relacionó con un peor pronóstico funcional al alta. Esta variación en la incidencia probablemente se debe a que en este último estudio se incluyeron sólo las pruebas de imagen realizadas entre las primeras 24 horas desde el inicio de la clínica relacionada con la rotura aneurismática, por lo que se utilizaron criterios de exclusión temporal más estrictos que en el nuestro. A pesar de esta diferencia metodológica, no existen análisis de reproducibilidad sobre la valoración de los coágulos cisternales ocupantes espacio, por lo que no se conoce el grado de concordancia entre distintos observadores.

4. PREDICCIÓN DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA SEGÚN LAS ESCALAS DE RIESGO

4.1 PROGRESIVIDAD DE LAS ESCALAS EN EL PRONÓSTICO DE LA ISQUEMIA CEREBRAL TARDÍA

a. Escala de Fisher Original

La escala de Fisher Original fue la única en no mostrar una progresividad adecuada por cada aumento de grado. De forma similar a otros estudios (Kramer et al., 2008; Wilson et al., 2012) la proporción de casos que desarrollaron ICT fue alta para el grado III, caracterizado por coágulos cisternales gruesos. Las tasas para el resto de los grados fueron bajas. En los pacientes con hemorragia cisternal fina, la incidencia de ICT fue levemente mayor cuando estuvo asociada a hemorragia intraventricular o intraparenquimatosa.

b. Escala de Fisher Modificada

En la escala de Fisher Modificada, por cada aumento en el grado de la escala, se observó un incremento en la tasa de ICT. La progresión fue más marcada entre el segundo y el tercer grado. Esto implica que la presencia de un coágulo cisternal grueso se asoció de forma más pronunciada con la complicación isquémica. Entre los pacientes con el mismo tipo de hemorragia cisternal, la presencia de sangre en el sistema ventricular se asoció con un discreto incremento en la incidencia de ICT. Existe cierta evidencia científica que relaciona la presencia de hemorragia intraventricular con la ICT (Hijdra et al., 1988; Claasen et al., 2001; Macdonald et al., 2003; Frontera et al., 2006). Frontera y colaboradores tuvieron en cuenta este hallazgo para el desarrollo de la escala de Fisher Modificada. La principal limitación de esta clasificación es que no valora el grado de severidad de la hemorragia intraventricular, que después de la rotura de un aneurisma puede variar desde una mínima cantidad hasta la ocupación completa de los cuatro ventrículos.

c. Escala de Graeb Modificada y de Eagles

La cantidad total de sangre intraventricular medida mediante la escala de Graeb Modificada tuvo una asociación significativa con la ICT. Este resultado es comparable con el hallazgo obtenido por Eagles y colaboradores (Eagles et al., 2018). Además, en su estudio encontraron que la cantidad de sangre intraventricular fue un factor asociado de forma independiente con la ICT y que la capacidad predictiva de la escala de Fisher Modificada mejoró al incorporarle la escala de Graeb Modificada. La escala de Graeb (Graeb et al., 1982) se ha desarrollado para medir la cantidad de sangre intraventricular de forma semicuantitativa, asignando una puntuación de 0 a 4 para los ventrículos laterales y de 0 a 2 para el tercer y cuarto ventrículo con una puntuación máxima de 12 puntos. Eagles y colaboradores, emplearon una versión modificada de la escala de Graeb, asignando una puntuación de 0 a 3 para cada ventrículo. Utilizando esta escala, los autores observaron una mayor tasa de ICT en los pacientes que presentaban una cantidad moderada o severa de sangre intraventricular (puntuación mayor a 3 puntos) respecto a los que presentaban una cantidad leve o nula (puntuación menor o igual a 3 puntos). Una aportación importante de este último estudio es que por primera vez se pudo establecer un punto de corte a partir del cual el volumen de sangre intraventricular contribuye de forma significativa con un aumento en el riesgo de ICT. Otros dos estudios que encontraron una relación significativa entre la cantidad de sangre intraventricular y el desarrollo de ICT fueron el de Hijdra y colaboradores (Hijdra et al., 1988) y el de Mayfrank y colaboradores (Mayfrank et al., 2001). Kramer y colaboradores (Kramer 2010) encontraron una relación significativa entre el volumen de sangre intraventricular con el pronóstico clínico, pero no con el desarrollo de ICT. Sin embargo, la tasa de pacientes con ICT fue mayor entre los pacientes que presentaron cualquier cantidad de sangre intraventricular respecto a los que no la presentaron. Los autores atribuyeron este resultado a un factor de confusión debido a que los pacientes que presentaban una mayor cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo casi siempre asociaban extravasación hacia el sistema ventricular. Respecto a la escala de Fisher Modificada, la propuesta por Eagles presenta una progresividad más lineal debido a que el riesgo de ICT aumenta de forma similar por cada aumento de grado. Este escalonamiento más uniforme hace que la escala de Eagles nos

parezca una herramienta más precisa en la predicción de la ICT respecto a la escala de Fisher Modificada. Una posible desventaja que presenta la escala de Eagles es que puede resultar compleja y laboriosa de utilizar por lo que su aplicación clínica podría resultar limitada.

d. Escala WFNS y de Vasograde

La situación clínica al ingreso también fue un factor relacionado de forma significativa con el desarrollo de ICT. Está demostrado que un aumento en el grado de severidad clínica al ingreso se asocia con un incremento en el riesgo de ICT (Crobeddu et al., 2012; de Rooij et al., 2013; de Oliveira et al., 2015). En nuestro estudio, esta relación fue especialmente evidente para el grupo de pacientes con grado IV y V de la escala WFNS, que presentaron una tasa de ICT aproximadamente dos veces superior respecto al grupo de pacientes con grados clínicos inferiores. Utilizando la escala clínico-radiológica Vasograde, por cada aumento en el grado de la escala se observó una mayor tasa de ICT. La progresión fue más marcada entre el primero y el segundo grado en relación con un incremento del grado radiológico. Las tasas de ICT fueron relativamente altas para los grados Yellow y Red pero muy bajas para el grado Green. Los grados Yellow y Red presentaron una tasa de complicación similar respecto a los resultados publicados en el trabajo original de Oliveira (de Oliveira et al., 2015). Sin embargo, los pacientes con grado Green presentaron una tasa de ICT significativamente inferior (6,5% vs 15,3%). Como se comentó anteriormente, esto podría ser debido a una diferencia metodológica entre los dos estudios. La escala Vasograde es la única clasificación clínico-radiológica actualmente validada para la predicción de la ICT.

e. Escala de Barrow

La escala de Barrow mostró un aumento progresivo de ICT por cada grado de la escala, salvo en el grado IV en el que la proporción de esta complicación fue ligeramente menor respecto al grado anterior. Este inesperado decremento de riesgo entre el grado III y el IV podría ser debido a un tamaño muestral insuficiente. El grado V de la escala de Barrow, caracterizado por coágulos cisternales con un espesor mayor a 15 milímetros, mostró una asociación muy importante con la ICT dado que la gran mayoría de pacientes con este grupo

desarrollaron esta complicación (el 63,6%). Para los pacientes con coágulo cisternal de un espesor menor o igual a 5 milímetros (BNI grado I-II), la tasa de ICT fue aproximadamente el doble respecto a la que presentaron los pacientes con grado II en la escala de Fisher Original, caracterizado por coágulos cisternales de hasta 1 milímetro de espesor en cisternas verticales y de hasta 3 mm en cisternas horizontales. La escala demostró un escalonamiento uniforme con una progresividad bastante lineal por cada aumento de grado y los resultados obtenidos fueron similares a los descritos en el trabajo original de Wilson y colaboradores (Wilson et al., 2012).

4.2 CONCORDANCIA ENTRE ESCALAS PARA LA OCURRENCIA DE ICT

La escala de Fisher Original no presentó un acuerdo inter-escalas satisfactorio con ninguna de las escalas comparadas. La principal razón de que no existiera una asociación lineal con el resto de las escalas se debió a que la categoría más alta en la escala de Fisher Original (grado IV), no se relacionó de forma satisfactoria a la ocurrencia de una ICT.

La escala de Fisher Modificada presentó un acuerdo perfecto con la escala de Eagles y excelente con la escala de Vasograde. Este resultado es esperable debido a que las tres escalas incorporan unos criterios radiológicos similares que fueron descritos inicialmente por Frontera y colaboradores.

Por su parte, la escala de Barrow presentó una asociación lineal estadísticamente significativa con la escala de Eagles y de Fisher Modificada, con un grado de acuerdo bajo para los pacientes que sufrieron una ICT. En el grupo de pacientes que no sufrió ICT, el grado de acuerdo fue satisfactorio con la escala de Fisher Modificada, la de Eagle y de Vasograde. Esto implica que la escala de Barrow, a pesar de que emplee únicamente la medición del espesor del coagulo cisternal, presenta una buena concordancia con las otras escalas que incluyen además diferentes variables como la cantidad de sangre intraventricular y/o la situación clínica al ingreso.

Finalmente, las escalas de Vasograde y de Eagles presentaron un grado de acuerdo satisfactorio.

4.3 PRECISIÓN DIAGNÓSTICA DE LAS ESCALAS

a. Escala de Fisher Original

La escala de Fisher Original presentó una ausencia total de precisión diagnóstica ($ABC = .496$) y la categoría III fue el grado de la escala más adecuado para la predicción de ICT, con una sensibilidad elevada (96.9%) pero con una especificidad insatisfactoria (20%). En el trabajo original de Fisher y colaboradores (Fisher et al., 1980), describieron una sensibilidad del 92% y una especificidad del 95% para la predicción del vasoespasma sintomático cuando era presenta un grado III de la escala de Fisher Original. Esta elevada capacidad predictiva no se ha confirmado posteriormente en la gran mayoría de series posteriores (Kramer et al., 2008; Frontera et al., 2006).

b. Escala de Fisher Modificada

La escala de Fisher Modificada presentó una precisión diagnóstica baja ($ABC = .689$) y levemente superior a la descrita en el estudio de Eagles ($ABC = .608$) (Eagles 2018). La categoría IV fue el grado de la escala más adecuado para la predicción de ICT, con una sensibilidad y especificidad baja (68,8% y 60%).

c. Escala de Eagles

La escala de Eagles presentó una precisión diagnóstica moderada ($ABC = .708$) y levemente superior a la descrita en el estudio de Eagles ($ABC = .647$) (Eagles 2018). La categoría IVa fue el grado de la escala más adecuado para la predicción de ICT, con una sensibilidad y especificidad igual al grado IV de la escala de Fisher Modificada.

d. Escala de Vasograde

La escala de Vasograde presentó una precisión diagnóstica baja ($ABC = .667$) y la categoría “Yellow” fue el grado de la escala más adecuado para la predicción de la ICT, con una sensibilidad elevada (90,6%) pero con una especificidad baja (37,4%). La categoría “Red” mostró una baja sensibilidad (43,8%) pero una especificidad moderadamente buena (75,7%). En el trabajo original de Oliveira (de Oliveira 2015) el área bajo la curva operativa característica del receptor de

la escala Vasograde para predecir la ICT fue de magnitud similar a la encontrada en nuestra serie ($ABC = .63$). También el grado “Red” presentó una precisión diagnóstica muy parecida respecto a la encontrada en nuestro estudio, con una sensibilidad del 49.1% y una especificidad del 74.7%, mientras que para el grado “Yellow” la sensibilidad fue del 63.5% y la especificidad del 57.6%.

e. Escala de Barrow

La escala de Barrow presentó una precisión diagnóstica de magnitud moderada y mayor respecto al resto de las escalas ($ABC = .730$). La categoría III fue el grado de la escala más adecuado para la predicción de ICT con una sensibilidad moderada (75%) y una especificidad baja (65,2%). Además esta categoría, demostró los índices estadísticos de rendimiento predictivo más elevados, con un mejor balance entre sensibilidad y especificidad, perfilándose como la más adecuada entre todas las escalas analizadas para predecir la ICT.

La graduación de la escala de Barrow se basa en la medición del grosor máximo del coágulo de sangre presenta en una cisterna o cisura. La medición debe realizarse de forma perpendicular a la dirección de la cisterna o cisura en cortes axiales de TC y en caso de mediciones múltiples, se elige la mayor. Se basa en un método de graduación muy intuitivo y rápido de aplicar que utiliza unos criterios de medición objetivos habiendo demostrado una buena concordancia inter e intraobservador (Wilson et al., 2015). A pesar de ser el sistema de clasificación más sencillo de aplicar entre todos los disponibles, podría ser difícil elegir correctamente la cisterna más apropiada para la medición (Woo et al., 2017). A diferencia de otras escalas, utiliza una única medida y no toma en consideración otros factores como la cantidad de sangre en el sistema ventricular o la situación clínica inicial. Nuestro estudio confirma el hallazgo de Wilson y colaboradores (Wilson et al., 2015) por el cual el riesgo de ICT aumenta progresivamente en base al espesor de la sangre en el espacio cisternal y no parece estar influenciado de forma significativa por otras variables radiológicas o clínicas. Aunque esta escala parece ser superior a la de Fisher Modificada en la predicción de infarto cerebral (Dengler et al., 2017), su capacidad para la predicción de la ICT ha sido validada únicamente en otro estudio (Neidert et al., 2018) y nunca ha sido comparada previamente con otras escalas ni se ha

calculado su área bajo la curva operativa característica del receptor en relación con la incidencia de ICT.

f. Escala de Hijdra Modificada

La cantidad total de sangre en el espacio subaracnoideo medida mediante la escala de Hijdra Modificada se relacionó de forma significativa con el desarrollo de ICT. En el análisis de COR, la curva obtenida resultó ser muy próxima a la línea de referencia, indicativo de una baja capacidad predictiva. El valor de 11,5 puntos resultó ser la puntuación más adecuada para detectar la ICT, con una Sensibilidad del 75% y una Especificidad del 50,4%. Para medir el volumen total de sangre cisternal, en nuestro estudio se utilizó una versión modificada de la escala de Hijdra, debido a que en la clasificación original puede existir dificultad para diferenciar el grado de severidad del coágulo cisternal. Otros estudios han encontrado una asociación significativa entre la cantidad de sangre medida de forma semicuantitativa y la ICT, aunque no se ha establecido el grado de correlación existente ni un posible punto de corte a partir del cual el riesgo aumenta de forma significativa (Ko et al., 2011; Dupont et al., 2009; Hijdra et al., 1990). En el estudio realizado por Zijlstra y colaboradores utilizando un software de medición automatizado, el aumento de 30 mililitros en el volumen total de sangre en el espacio subaracnoideo se asoció en un incremento en la tasa de ICT con una magnitud de asociación de 1.8 (Zijlstra et al., 2016). En nuestro análisis la presencia de coágulos cisternales con efecto de masa local, también se asoció de forma significativa con un aumento en el riesgo de ICT. En la literatura no existen estudios que hayan valorado este aspecto.

5. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Se estudió la asociación de diferentes variables presentes en el momento del ingreso hospitalario y la ICT. El grado de severidad radiológica según la escala de Fisher Modificada, el grado de severidad clínica según la escala WFNS, la cantidad de sangre en el sistema ventricular según la escala de Graeb Modificada, la presencia de coágulos cisternales ocupantes espacio o con un espesor superior a 15 milímetros y la localización del aneurisma mostraron una asociación estadísticamente significativa en el análisis bivariante. Después de ajustar estos factores en un modelo multivariante, solo el grado de severidad radiológica según la escala de Fisher Modificada seguía siendo predictivo para la ICT. De la misma forma, los factores clínicos y radiológicos estudiados resultaron escasamente útiles para mejorar la capacidad predictiva de la clasificación de Vasograde. Al incorporar la presencia de coágulos cisternales con espesor mayor a 15 milímetros a esta escala, se observó una mejoría muy leve en la capacidad predictiva aumentando discretamente la sensibilidad y empeorando levemente la especificidad.

Son numerosos los trabajos que han estudiado la asociación entre la ICT y diferentes factores clínicos y radiológicos presentes al ingreso, aunque solo el espesor del coágulo cisternal y la severidad clínica han demostrado una relación consistente (de Rooij et al., enero 2013). En el trabajo realizado por de Rooij y colaboradores (de Rooij et al., mayo 2013) desarrollaron y validaron una tabla para la estratificación del riesgo de ICT. Los investigadores estudiaron distintas variables clínicas y radiológicas presentes en el momento del ingreso en una cohorte de 371 pacientes incluidos de forma prospectiva entre el año 1999 y el 2007. Posteriormente desarrollaron un modelo de predicción y lo validaron en un segundo grupo de 255 pacientes ingresados desde el año 2007 hasta el 2009. Los factores más relacionados con la ICT, resultaron ser la situación clínica al ingreso según la escala WFNS, la cantidad de sangre cisternal según la escala de Fisher Modificada, el grado de hemorragia intraventricular según la escala de Hijdra y la edad mayor o menor a 55 años. Las tasas de ICT fueron del 12% en el grupo con menor riesgo, caracterizado por pacientes con edad mayor a 55

años, una buena situación clínica al ingreso, y un grado leve de hemorragia cisternal e intraventricular. Las tasas de ICT fueron de hasta el 61% en el grupo con mayor riesgo. En el estudio de Crobeddu, los datos clínicos y radiológicos de 307 pacientes con aneurisma roto se revisaron de forma retrospectiva. En base a los resultados obtenidos, propusieron un nuevo modelo de predicción para identificar entre los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática aquellos con escaso riesgo de desarrollar ICT. En su grupo de estudio, la presencia de un bajo grado clínico y radiológico al ingreso en pacientes de 68 años o más, era altamente predictivo para la ausencia de complicación isquémica tardía. En nuestro estudio, el grado clínico al ingreso según la escala WFNS no se relacionó con la ICT de forma independiente respecto al grado radiológico. Esto puede ser debido a que la graduación del estado neurológico se realizó de forma retrospectiva a partir de la escala de Glasgow por lo que podrían haberse producidos errores en la clasificación.



VIII. CONCLUSIONES

1. Los factores clínicos y radiológicos presentes en el momento de la rotura aneurismática pueden ser empleados para predecir la aparición de la isquemia cerebral tardía.
2. El espesor del coágulo de sangre localizado en el espacio cisternal representa el indicador de neuroimagen más útil y se asocia con la isquemia cerebral tardía independientemente de la escala radiológica utilizada.
3. Las escalas de predicción evaluadas presentan una especificidad limitada y una sensibilidad elevada, por lo que su mejor propiedad es la capacidad de identificar a los pacientes con bajo riesgo de desarrollar la isquemia cerebral tardía.
4. La escala de Fisher presenta una baja capacidad discriminativa y es de difícil aplicación. Las que consiguen un escalonamiento más uniforme con una progresividad más lineal por cada grado son la de Eagles y la de Barrow.
5. La escala de Fisher es la única que no presenta una concordancia inter-escalas satisfactorio con el resto de las escalas comparadas.
6. La escala de Barrow posee la mayor capacidad predictiva y la categoría III es la que mejor predice la aparición de ICT, con una sensibilidad moderada y una especificidad baja.
7. La capacidad predictiva de la escala de Hídra Modificada es baja. El valor de 11,5 puntos es la puntuación más adecuada para detectar la ICT, con una sensibilidad moderada y una especificidad insuficiente.
8. La capacidad predictiva de las escalas de riesgo no mejora de forma significativa cuando se incorporan determinados factores clínicos y radiológicos presentes en el momento del ingreso.



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BIBLIOGRAFÍA

- Abbed KM, Ogilvy CS. Intracerebral hematoma from aneurysm rupture. *Neurosurg Focus*. 2003 Oct 15;15(4):E4.
- Abe M, Tabuchi K, Yokoyama H, Uchino A. Blood blisterlike aneurysms of the internal carotid artery. *J Neurosurg*. 1998 Sep;89(3):419-24.
- Abia AA, Wilson DA, Williamson RW, Nakaji P, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Spetzler RF. The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2014 Feb;120(2):391-7.
- Ahn JY, Han IB, Yoon PH, Kim SH, Kim NK, Kim S, Joo JY. Clipping vs coiling of posterior communicating artery aneurysms with third nerve palsy. *Neurology*. 2006 Jan 10;66(1):121-3.
- Ahn SH, Savarraj JP, Pervez M, Jones W, Park J, Jeon SB, Kwon SU, Chang TR, Lee K, Kim DH, Day AL, Choi HA. The Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcomes. *Neurosurgery*. 2018 Jul 1;83(1):137-145.
- Al-Mufti F, Roh D, Lahiri S, Meyers E, Witsch J, Frey HP, Dangayach N, Falo C, Mayer SA, Agarwal S, Park S, Meyers PM, Connolly ES, Claassen J, Schmidt JM. Ultra-early angiographic vasospasm associated with delayed cerebral ischemia and infarction following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2017 May;126(5):1545-1551.
- Alaraj A, Hussein AE, Esfahani DR, Amin-Hanjani S, Aletich VA, Charbel FT. Reducing length of stay in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A three year institutional experience. *J Clin Neurosci*. 2017 Aug;42:66-70.
- Alaraj A, Wallace A, Dashti R, Patel P, Aletich V. Balloons in endovascular neurosurgery: history and current applications. *Neurosurgery*. 2014 Feb;74 Suppl 1:S163-90.

- Albanese E, Russo A, Quiroga M, Willis RN Jr, Mericle RA, Ulm AJ. Ultrahigh-dose intraarterial infusion of verapamil through an indwelling microcatheter for medically refractory severe vasospasm: initial experience. Clinical article. *J Neurosurg.* 2010 Oct;113(4):913-22.
- Albanna W, Weiss M, Müller M, Brockmann MA, Rieg A, Conzen C, Clusmann H, Höllig A, Schubert GA. Endovascular Rescue Therapies for Refractory Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective Evaluation Study Using Multimodal, Continuous Event Neuromonitoring. *Neurosurgery.* 2017 Jun 1;80(6):942-949.
- Alberti O, Becker R, Benes L, Wallenfang T, Bertalanffy H. Initial hyperglycemia as an indicator of severity of the ictus in poor-grade patients with spontaneous subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2000 Jun;102(2):78-83.
- Alcalá-Cerra G, Paternina-Caicedo Á, Díaz-Becerra C, Moscote-Salazar LR, Gutiérrez-Paternina JJ, Niño-Hernández LM; en representación del Grupo de Investigación en Ciencias de la Salud y Neurociencias (CISNEURO). External lumbar cerebrospinal fluid drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis of controlled trials. *Neurologia.* 2016 Sep;31(7):431-44.
- Altman, D. G. (1991). *Practical statistics for medical research.* Boca Raton, CA: Chapman & Hall.
- Álvarez-Fernández JA, Martín-Velasco MM, Igeño-Cano JC, Pérez-Quintero R. Transcranial Doppler ultrasonography usefulness in cardiac arrest resuscitation. *Med Intensiva.* 2010 Nov;34(8):550-8.
- American College of Chest Physicians/Society for Critical Care Medicine Consensus Conference: "Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis". *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- Amin-Hanjani S, Ogilvy CS, Barker FG 2nd. Does intracisternal thrombolysis prevent vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage? A meta-analysis. *Neurosurgery.* 2004 Feb;54(2):326-34; discussion 334-5.

- Andersen CR, Fitzgerald E, Delaney A, Finfer S. A Systematic Review of Outcome Measures Employed in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (aSAH) Clinical Research. *Neurocrit Care*. 2018 Jun 27.
- Anderson CM, Saloner D, Tsuruda JS, Shapeero LG, Lee RE (1990) Artifacts in maximum-intensity-projection display of MR angiograms. *AJR Am J Roentgenol* 154:623–629.
- Anderson GB, Ashforth R, Steinke DE, Findlay JM (2000) CT angiography for the detection of cerebral vasospasm in patients with acute subarachnoid hemorrhage. *Am J Neuroradiol* 21:1011–1015.
- Andreasen TH, Bartek J Jr, Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013 Dec;44(12):3607-12.
- Arai D, Ishii A, Chihara H, Ikeda H, Miyamoto S. Histological examination of vascular damage caused by stent retriever thrombectomy devices. *J Neurointerv Surg*. 2016 Oct;8(10):992-5.
- Argimón JM, Jiménez, J. *Métodos de investigación clínica y epidemiología* (4ª ed.). Barcelona: Elsevier (2013).
- Attali J, Benaissa A, Soize S, Kadziolka K, Portefaix C, Pierot L. Follow-up of intracranial aneurysms treated by flow diverter: comparison of three-dimensional time-of-flight MR angiography (3D-TOF-MRA) and contrast-enhanced MR angiography (CE-MRA) sequences with digital subtraction angiography as the gold standard. *J Neurointerv Surg*. 2016 Jan;8(1):81-6.
- Babu H, Schievink W. Familial Aneurysms. In L. Caplan & J. Biller (Eds.), *Uncommon Causes of Stroke* (pp. 215-226). Cambridge: Cambridge University Press (2018).
- Backes D et al. PHASES score for prediction of intracranial aneurysm growth. *Stroke* 2015 May; 46 (5) 1221–1226.
- Bakker AM, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Extent of acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a risk factor for delayed cerebral infarction. *Stroke*. 2007;38:2496–2499.

- Bakker AM, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Extent of acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a risk factor for delayed cerebral infarction. *Stroke*. 2007 Sep;38(9):2496-9.
- Bechan RS, van Rooij SB, Sprengers ME, Peluso JP, Sluzewski M, Majoie CB, van Rooij WJ. CT angiography versus 3D rotational angiography in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2015 Dec;57(12):1239-46.
- Beez T, Steiger HJ, Hänggi D. Evolution of Management of Intracranial Aneurysms in Children: A Systematic Review of the Modern Literature. *J Child Neurol*. 2016 May;31(6):773-83.
- Beseoglu K, Steiger HJ. Elevated glycated hemoglobin level and hyperglycemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2017 Dec;163:128-132.
- Bhogal P, Loh Y, Brouwer P, Andersson T, Söderman M. Treatment of cerebral vasospasm with self-expandable retrievable stents: proof of concept. *J Neurointerv Surg*. 2017 Jan;9(1):52-59.
- Biondi A, Ricciardi GK, Puybasset L, Abdennour L, Longo M, Chiras J, Van Effenterre R. Intra-arterial nimodipine for the treatment of symptomatic cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: preliminary results. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2004 Jun-Jul;25(6):1067-76.
- Boddu SR, Tong FC, Dehkharghani S, Dion JE, Saindane AM. Contrast-enhanced time-resolved MRA for follow-up of intracranial aneurysms treated with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 Nov-Dec;35(11):2112-8.
- Boulouis G, Labeyrie MA, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Lukaszewicz AC, Bresson D, Ben Hassen W, Trystram D, Meder JF, Oppenheim C, Naggara O. Treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017 Aug;27(8):3333-3342.
- Bretz JS, Von Dincklage F, Woitzik J, Winkler MKL, Major S, Dreier JP, Bohner G, Scheel M. The Hijdra scale has significant prognostic value for

- the functional outcome of Fisher grade 3 patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol.* 2017 Sep;27(3):361-369.
- Brilstra EH, Rinkel GJE, Algra A, Gijn J. Rebleeding, secondary ischemia and timing of operation in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurology* 2000;55:1656-60.
 - Broderick JP et al. Greater rupture risk for familial as compared to sporadic unruptured intracranial aneurysms. *Stroke* 40, 1952–1957 (2009).
 - Brown RD Jr, Huston J, Hornung R, Foroud T, Kallmes DF, Kleindorfer D, Meissner I, Woo D, Sauerbeck L, Broderick J. Screening for brain aneurysm in the Familial Intracranial Aneurysm study: frequency and predictors of lesion detection. *J Neurosurg.* 2008 Jun;108(6):1132-8.
 - Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol.* 2013 Mar;9(3):152-63.
 - Budohoski KP, Czosnyka M, Smielewski P, Varsos GV, Kasprócz M, Brady KM, Pickard JD, Kirkpatrick PJ. Cerebral autoregulation after subarachnoid hemorrhage: comparison of three methods. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013 Mar;33(3):449-56.
 - Byme JV. *Tutorials in Endovascular Neurosurgery and Interventional Neuroradiology.* Springer International Publishing. 2ª Edición (2012). Pg 145.
 - Caicoya M, Rodriguez T, Lasheras C. *et al.* Stroke incidence in Asturias, 1990–1991. *Rev Neurol* 1996;24:806–811.
 - Cebal JR, Sheridan M, Putman CM. Hemodynamics and bleb formation in intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Feb;31(2):304-10.
 - Chalouhi N, Starke RM, Koltz MT, Jabbour PM, Tjoumakaris SI, Dumont AS, Rosenwasser RH, Singhal S, Gonzalez LF. Stent-assisted coiling versus balloon remodeling of wide-neck aneurysms: comparison of angiographic outcomes. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013 Oct;34(10):1987-92.
 - Chason JL, Hindman WM. Berry aneurysms of the circle of Willis; results of a planned autopsy study. *Neurology.* 1958 Jan;8(1):41-4.

- Chen W, Yang Y, Qiu J, Peng Y, Xing W. Sixteen-row multislice computerized tomography angiography in the postoperative evaluation of patients with intracranial aneurysms. *Br J Neurosurg*. 2008 Feb;22(1):63-70.
- Chittiboina P, Conrad S, McCarthy P, Nanda A, Guthikonda B. The evolving role of hemodilution in treatment of cerebral vasospasm: a historical perspective. *World Neurosurg*. 2011 May-Jun;75(5-6):660-4.
- Chiu AH, Cheung AK, Wenderoth JD, De Villiers L, Rice H, Phatouros CC, et al. Long-term follow-up results following elective treatment of unruptured intracranial aneurysms with the pipeline embolization device. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36:1728–1734.
- Cho WS y colaboradores; Korean Clinical Practice Guidelines for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018 Mar;61(2):127-166.
- Cho WS, Kim JE, Park SQ, et al. Korean Clinical Practice Guidelines for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc*. 2018;61(2):127-166.
- Chung, D., Mondal, D., Holmes, E., & Misra, R. (2012). Subarachnoid haemorrhage. In *Emergency Cross-sectional Radiology* (pp. 38-42). Cambridge: Cambridge University Press.
- Connolly ES, Solomon R. Management of unruptured aneurysms, in: P.D. Le Roux, H.R. Winn, D.W. Newell (Eds.), *Management of Cerebral Aneurysms*, Saunders, Philadelphia, 2004, pp. 271–285.
- Connolly ES Jr, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, Hoh BL, Kirkness CJ, Naidech AM, Ogilvy CS, Patel AB, Thompson BG, Vespa P; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1711-37.

- Consoli A, Grazzini G, Renieri L, Rosi A, De Renzis A, Vignoli C, et al. Effects of hyper-early (< 12 hours) endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms on clinical outcome. *Interv Neuroradiol* 2013;19(2):195—202.
- Cottier JP, Bleuzen-Couthon A, Gallas S, Vinikoff-Sonier CB, Bertrand P, Domengie F, Barantin L, Herbreteau D. Intracranial aneurysms treated with Guglielmi detachable coils: is contrast material necessary in the follow-up with 3D time-of-flight MR angiography? *AJNR Am J Neuroradiol*. 2003 Oct;24(9):1797-803.
- Cremers CH, Vos PC, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Vergouwen MD, Rinkel GJ, Dankbaar JW. CT perfusion during delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: distinction between reversible ischemia and ischemia progressing to infarction. *Neuroradiology*. 2015 Sep;57(9):897-902.
- Crobeddu E, Mittal MK, Dupont S, Wijdicks EF, Lanzino G, Rabinstein AA. Predicting the lack of development of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2012 Mar;43(3):697-701.
- Crowley RW, Medel R, Dumont AS et al. (2011). Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 42: 919–923.
- Czorlich P, Sauvigny T, Ricklefs F, Abboud T, Nierhaus A, Vettorazzi E, Reuter DA, Regelsberger J, Westphal M, Schmidt NO. Impact of dexamethasone in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Eur J Neurol*. 2017 Apr;24(4):645-651.
- Haines DE, *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications (Fifth Edition)*, 2018.
- Dabus G, Nogueira RG. Current options for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage-induced cerebral vasospasm: a comprehensive review of the literature. *Interv Neurol*. 2013 Oct;2(1):30-51.
- Danière F, Gascou G, Menjot de Champfleury N, Machi P, Leboucq N, Riquelme C, Ruiz C, Bonafé A, Costalat V. Complications and follow up of

- subarachnoid hemorrhages. *Diagn Interv Imaging*. 2015 Jul-Aug;96(7-8):677-86.
- Dasenbrock HH, Rudy RF, Rosalind Lai PM, Smith TR, Frerichs KU, Gormley WB, Aziz-Sultan MA, Du R. Cigarette smoking and outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis. *J Neurosurg*. 2017 Oct 27:1-12.
 - de Oliveira Manoel AL, Jaja BN, Germans MR, Yan H, Qian W, Kouzmina E, Marotta TR, Turkel-Parrella D, Schweizer TA, Macdonald RL; SAHIT collaborators. The VASOGRADE: A Simple Grading Scale for Prediction of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2015 Jul;46(7):1826-31.
 - de Rooij NK, Greving JP, Rinkel GJ, Frijns CJ. Early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: development and validation of a practical risk chart. *Stroke*. 2013 May;44(5):1288-94.
 - de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:1365–1372.
 - de Rooij NK, Rinkel GJ, Dankbaar JW, Frijns CJ. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):43-54.
 - Degen LA, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Interobserver variability of grading scales for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1546-9.
 - Demirgil BT, Tugcu B, Postalci L, Guclu G, Dalgic A, Oral Z. Factors leading to hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003 Dec;46(6):344-8.
 - Dengler NF, Sommerfeld J, Diesing D, Vajkoczy P, Wolf S. Prediction of cerebral infarction and patient outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: comparison of new and established radiographic, clinical and combined scores. *Eur J Neurol*. 2018 Jan;25(1):111-119.

- Dhar SBE, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, Hopkins LNM, Meng H (2008) Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery* 63:185–197.
- Diringer MN, Bleck TP, Claude Hemphill J 3rd, Menon D, Shutter L, Vespa P, Bruder N, Connolly ES Jr, Citerio G, Gress D, Hänggi D, Hoh BL, Lanzino G, Le Roux P, Rabinstein A, Schmutzhard E, Stocchetti N, Suarez JI, Treggiari M, Tseng MY, Vergouwen MD, Wolf S, Zipfel G; Neurocritical Care Society. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference. *Neurocrit Care*. 2011 Sep;15(2):211-40.
- Dolati P, Pittman D, Morrish WF, Wong J, Sutherland GR. The Frequency of Subarachnoid Hemorrhage from Very Small Cerebral Aneurysms (< 5 mm): A Population-Based Study. *Cureus*. 2015 Jun 18;7(6):e279.
- Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, van Oostenbrugge RJ, Al-Shahi Salman R, Lavados PM, Rinkel GJ, van den Bergh WM; MASH-2 Study Group. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):44-9.
- Dorsch N, A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir Suppl* 110:5–6 2011.
- Dorsch NWC, King MT. A review of cerebral vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Part 1: incidence and effects. *J Clin Neurosci* 1:19–26 (1994).
- Doukas A, Petridis AK, Barth H, Jansen O, Mehdorn HM. Continuous intra-arterial infusion of nimodipine at the onset of resistant vasospasm in aneurysmal subarachnoidal haemorrhage. Technical report. *Neurol Res*. 2011 Apr;33(3):290-4.
- Duan W, Pan Y, Wang C, Wang Y, Zhao X, Wang Y, Liu L; CNSR Investigators. Risk Factors and Clinical Impact of Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Analysis from the China National Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2018;50(3-4):128-136.

- Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):750-5.
- Dumont T, Rughani A, Silver J, Tranmer BI. Diabetes mellitus increases risk of vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage independent of glycemic control. *Neurocrit Care*. 2009;11(2):183-9.
- Dupont SA, Wijndicks EF, 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):172-176.
- Eagles ME, Jaja BNR, Macdonald RL. Incorporating a Modified Graeb Score to the Modified Fisher Scale for Improved Risk Prediction of Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2018 Mar 1;82(3):299-305.
- Egge A, Waterloo K, Sjøholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery*. 2001 Sep;49(3):593-605; discussion 605-6.
- Ellamushi HE, Grieve JP, Jäger HR, Kitchen ND. Risk factors for the formation of multiple intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 2001 May;94(5):728-32.
- Elliott JP, Le Roux PD, Ransom G, Newell DW, Grady MS, Winn HR. Predicting length of hospital stay and cost by aneurysm grade on admission. *J Neurosurg*. 1996 Sep;85(3):388-91.
- Endo S, Shinkai J, Okada H, Sonobe M, Hori S, Suzuki J. (1979). Vasoconstriction of external carotid arteries after rupture of intracranial aneurysm. *Neurol. Surg.* 7, 853-857.
- Eskridge JM, McAuliffe W, Song JK, Deliganis AV, Newell DW, Lewis DH, et al: Balloon angioplasty for the treatment of vasospasm: results of first 50 cases. *Neurosurgery* 42: 510–517, 1998.
- Etminan N et al. The unruptured intracranial aneurysm treatment score: a multidisciplinary consensus. *Neurology*. 2015 Sep 8;85(10):881-9.

- Etminan N, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Handb Clin Neurol*. 2017;140:195-228.
- Etminan N, Rinkel GJ. Unruptured intracranial aneurysms: development, rupture and preventive management. *Nat Rev Neurol*. 2016 Dec;12(12):699-713.
- Falk Delgado A, Andersson T, Falk Delgado A. Clinical outcome after surgical clipping or endovascular coiling for cerebral aneurysms: a pragmatic meta-analysis of randomized and non-randomized trials with short- and long-term follow-up. *J Neurointerv Surg*. 2017 Mar;9(3):264-277.
- Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah GA, Connor M, Bennett DA, Moran AE, Sacco RL, Anderson L, Truelsen T, O'Donnell M, Venketasubramanian N, Barker-Collo S, Lawes CM, Wang W, Shinohara Y, Witt E, Ezzati M, Naghavi M, Murray C; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245-54.
- Feigin VL et al. Smoking and elevated blood pressure are the most important risk factors for subarachnoid hemorrhage in the Asia–Pacific region. An overview of 26 cohorts involving 306,620 participants. *Stroke* 36, 1360–1365 (2005).
- Findlay JM. The present role of “triple-H” therapy in the management of cerebral vasospasm. *World Neurosurg*. 2010;74:244-246.
- 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.
- Foreman B. The Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia. *J Clin Neurophysiol*. 2016 Jun;33(3):174-82.
- Foreman PM, Chua MH, Harrigan MR, Fisher WS 3rd, Tubbs RS, Shoja MM, Griessenauer CJ. External validation of the Practical Risk Chart for the prediction of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2017 May;126(5):1530-1536.

- Foreman PM, Chua MH, Harrigan MR, Fisher WS 3rd, Tubbs RS, Shoja MM, Griessenauer CJ. External validation of the Practical Risk Chart for the prediction of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2017 May;126(5):1530-1536.
- Francoeur CL, Mayer SA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care.* 2016 Oct 14;20(1):277.
- Friedman JA et al. Small cerebral aneurysms presenting with symptoms other than rupture. *Neurology* 57, 1212–1216 (2001).
- Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery.* 2006 Jul;59(1):21-7; discussion 21-7.
- Gaasch M, Schiefecker AJ, Kofler M, Beer R, Rass V, Pfausler B, Thomé C, Schmutzhard E, Helbok R. Cerebral Autoregulation in the Prediction of Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcome in Poor-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Crit Care Med.* 2018 May;46(5):774-780.
- Galea JP, Dulhanty L, Patel HC; UK and Ireland Subarachnoid Hemorrhage Database Collaborators. Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke.* 2017 Nov;48(11):2958-2963.
- Gathier CS, van den Bergh WM, Slooter AJ; HIMALAIA-Study Group. HIMALAIA (Hypertension Induction in the Management of Aneurysmal subArachnoid haemorrhage with secondary Ischaemia): a randomized single-blind controlled trial of induced hypertension vs. no induced hypertension in the treatment of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Int J Stroke.* 2014 Apr;9(3):375-80.
- Gathier CS, van den Bergh WM, van der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Müller MC, Oldenbeuving AW, Rinkel GJE, Slooter AJC; HIMALAIA Study Group. Induced Hypertension for Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *Stroke.* 2018 Jan;49(1):76-83.

- Gaughen JR Jr, Raghavan P, Jensen ME, Hasan D, Pfeffer AN, Evans AJ. Utility of CT angiography in the identification and characterization of supraclinoid internal carotid artery blister aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Apr;31(4):640-4.
- Gemmete JJ, Toma AK, Davagnanam I, Robertson F, Brew S. Pediatric cerebral aneurysms. *Neuroimaging Clin N Am.* 2013 Nov;23(4):771-9.
- Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Oct 23;19(12):50.
- Germans MR, Post R, Coert BA, Rinkel GJ, Vandertop WP, Verbaan D. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage (ULTRA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2013;14:143. Published 2013 May 16.
- Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010 Apr;21(2):263-70.
- Ghali MGZ, Srinivasan VM, Cherian J, Kim L, Siddiqui A, Aziz-Sultan MA, Froehler M, Wakhloo A, Sauvageau E, Rai A, Chen SR, Johnson J, Lam SK, Kan P. Pediatric Intracranial Aneurysms: Considerations and Recommendations for Follow-Up Imaging. *World Neurosurg.* 2018 Jan;109:418-431.
- Gonzalez AM, Narata AP, Yilmaz H, Bijlenga P, Radovanovic I, Schaller K, Lovblad KO, Pereira VM. Blood blister-like aneurysms: single center experience and systematic literature review. *Eur J Radiol.* 2014 Jan;83(1):197-205.
- Gotoh O, Tamura A, Yasui N, Suzuki A, Hadeishi H, Sano K (1996) Glasgow Coma Scale in the prediction of outcome after early aneurysm surgery. *Neurosurgery* 39:19–24
- Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA and Harrison PB. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. *Etiol Prognosis Radiol* 1982; 143: 91–96.
- Graff-Radford NR, Torner J, Adams HP Jr, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol.* 1989 Jul;46(7):744-52.

- Greenberg ED, Gold R, Reichman M, et al. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(10):1853Y1860.
- Greving JP et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 13, 59–66 (2014).
- Gross BA, Rosalind Lai PM, Frerichs KU, Du R. Aspirin and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2014 Dec;82(6):1127-30.
- Hamdan A, Barnes J, Mitchell P. Subarachnoid hemorrhage and the female sex: analysis of risk factors, aneurysm characteristics, and outcomes. *J Neurosurg.* 2014 Dec;121(6):1367-73.
- Hänggi D, Steiger HJ. The influence of cisternal and ventricular lavage on cerebral vasospasm in patients suffering from subarachnoid hemorrhage: analysis of effectiveness. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 2):95-8.
- Harrigan MR, Deveikis JP. *Handbook of Cerebrovascular Disease and Neurointerventional Technique.* 3^a ed. Totowa, NJ, United States. Humana press. Springer, 2018.
- Hasan D, Tanghe HL. Distribution of cisternal blood in patients with acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol.* 1992 Apr;31(4):374-8.
- Hattingen E, Blasel S, Dumesnil R, Vatter H, Zanella FE, Weidauer S. MR angiography in patients with subarachnoid hemorrhage: adequate to evaluate vasospasm-induced vascular narrowing? *Neurosurg Rev.* 2010 Oct;33(4):431-9.
- Haug T, Sorteberg A, Finset A, Lindegaard KF, Lundar T, Sorteberg W: Cognitive functioning and health-related quality of life 1 year after aneurysmal subarachnoid hemorrhage in preoperative comatose patients (Hunt and Hess Grade V patients). *Neurosurgery* 66:475–485, 2010.
- Helbok R, Madineni RC, Schmidt MJ, Kurtz P, Fernandez L, Ko SB, Choi A, Stuart MR, Connolly ES, Lee K, Badjatia N, Mayer SA, Khandji AG, Claassen J. Intracerebral monitoring of silent infarcts after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;14(2):162–7.

- Hernesniemi J, Vapalahti M, Niskanen M, Tapaninaho A, Kari A, Luukkonen M, Puranen M, Saari T, Rajpar M. One-year outcome in early aneurysm surgery: a 14 years experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 1993;122(1-2):1-10.
- Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1990 Aug;21(8):1156-61.
- Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J: Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 30:2268-2271,1999.
- Hop JW, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Initial loss of consciousness and risk of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1999;30(11):2268–71.
- Hughes JD, Puffer R, Rabinstein AA. Risk factors for hydrocephalus requiring external ventricular drainage in patients with intraventricular hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015 Dec;123(6):1439-46.
- Ibrahim GM, Vachhrajani S, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Pasqualin A, Macdonald RL. Method of aneurysm treatment does not affect clot clearance after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2012 Jan;70(1):102-9; discussion 109.
- Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2016 Jan;85:56-76.
- Inagawa T. Ultra-early rebleeding within six hours after aneurysmal rupture. *Surg Neurol*. 1994 Aug;42(2):130-4.
- Ishikawa T, Nakamura N, Houkin K, Nomura M. Pathological consideration of a "blister-like" aneurysm at the superior wall of the internal carotid artery: case report. *Neurosurgery*. 1997 Feb;40(2):403-5; discussion 405-6.
- Jabbarli R, Reinhard M, Roelz R, Shah M, Niesen WD, Kaier K, Taschner C, Weyerbrock A, Van Velthoven V. Intracerebral Hematoma Due to Aneurysm Rupture: Are There Risk Factors Beyond Aneurysm Location? *Neurosurgery*. 2016 Jun;78(6):813-20.

- Jabbarli R, Reinhard M, Roelz R, Shah M, Niesen WD, Kaier K, Taschner C, Weyerbrock A, Velthoven VV. The predictors and clinical impact of intraventricular hemorrhage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Stroke*. 2016 Jan;11(1):68-76.
- Jagadeesan BD, Delgado Almandoz JE, Kadkhodayan Y, et al Size and anatomic location of ruptured intracranial aneurysms in patients with single and multiple aneurysms: a retrospective study from a single center *Journal of NeuroInterventional Surgery* 2014;6:169-174.
- Jaja BN, Cusimano MD, Etminan N, Hanggi D, Hasan D, Ilodigwe D, Lantigua H, Le Roux P, Lo B, Louffat-Olivares A, Mayer S, Molyneux A, Quinn A, Schweizer TA, Schenk T, Spears J, Todd M, Torner J, Vergouwen MD, Wong GK, Singh J, Macdonald RL. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2013 Feb;18(1):143-53.
- Janssen H, Berlis A, Lutz J, Thon N, Brückmann H. State of Practice: Endovascular Treatment of Acute Aneurysmal SAH in Germany. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017 Aug;38(8):1574-1579.
- Jartti P, Karttunen A, Jartti A, Ukkola V, Sajanti J, Pyhtinen J. Factors related to acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Acta Radiol*. 2004 May;45(3):333-9.
- Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975 Mar 1;1(7905):480-4.
- Jeon TY, Jeon P, Kim KH. Prevalence of unruptured intracranial aneurysm on MR angiography. *Korean J Radiol*. 2011 Sep-Oct;12(5):547-53.
- Jeong YG, Jung YT, Kim MS, Eun CK, Jang SH. Size and location of ruptured intracranial aneurysms. *J Korean Neurosurg Soc*. 2009;45(1):11–15.
- Jestaedt L, Pham M, Bartsch A J, et al. The impact of balloon angioplasty on the evolution of vasospasm-related infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008; 62: 610–17.
- Jiménez-Roldán L, Alén JF, Gómez PA, Lobato RD, Ramos A, Munarriz PM, Lagares A. 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.
- Jun P, Ko NU, English JD, Dowd CF, Halbach VV, Higashida RT, Lawton MT, Hetts SW. Endovascular treatment of medically refractory cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 Nov;31(10):1911-6.
 - Juvela S, Poussa K, Lehto H, Porras M, Natural history of unruptured intracranial aneurysms: a long-term follow-up study, *Stroke* 44 (9) (2013) 2414–2421.
 - Juvela S. Aspirin and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1995;82:945–952.
 - Juvela S. Risk factors for multiple intracranial aneurysms. *Stroke.* 2000 Feb;31(2):392-7.
 - Kale SP, Edgell RC, Alsheklee A, Borhani Haghighi A, Sweeny J, Felton J, Kitchener J, Vora N, Bieneman BK, Cruz-Flores S, Abdulrauf S. Age-associated vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013 Jan;22(1):22-7.
 - Karsonovich T, Gordhan A. Endovascular management of symptomatic cerebral aneurysm thromboembolism due to pre-aneurysmal arterial stenosis. *SAGE Open Med Case Rep.* 2017 Sep 4;5:2050313X17730263. Published 2017 Sep 4.
 - Kassell NF, Helm G, Simmons N, Phillips CD, Cail WS. Treatment of cerebral vasospasm with intra-arterial papaverine. *J Neurosurg.* 1992 Dec;77(6):848-52.
 - Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC Jr, Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg* 73:37–47, 1990.
 - Keedy A. An overview of intracranial aneurysms. *McGill Journal of Medicine : MJM.* 2006;9(2):141-146.
 - Kerz T, Boor S, Beyer C, Welschehold S, Schuessler A, Oertel J. Effect of intraarterial papaverine or nimodipine on vessel diameter in patients with cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2012 Aug;26(4):517-24.

- Kim H, Mizukami M, Kawase T, Takemae T, Araki G. (1979). Time course of vasospasm: Its clinical significance. *Neurol. Med. Chir.* 19, 95-102.
- Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care.* 2011 Sep;15(2):336-41.
- Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD; STASH Collaborators. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 Jul;13(7):666-75.
- Kiser TH. Cerebral Vasospasm in Critically Ill Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Does the Evidence Support the Ever-Growing List of Potential Pharmacotherapy Interventions? *Hosp Pharm.* 2014 Nov;49(10):923-41.
- Kistka H, Dewan MC, Mocco J. Evidence-based cerebral vasospasm surveillance. *Neurol Res Int.* 2013;2013:256713.
- Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, et al. Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2011;42(3):669-674.
- Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, Claassen J, Connolly ES, Mayer SA, Lee K. Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2011 Mar;42(3):669-74.
- Kobayashi H, Ide H, Aradachi H, Arai Y, Handa Y, Kubota T (1993) Histological studies of intracranial vessels in primates following transluminal angioplasty for vasospasm. *J Neurosurg* 78: 481–486
- Koenig MA. Management of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Continuum (Minneap Minn).* 2012 Jun;18(3):579-97.
- Konczalla J, Seifert V, Beck J, Güresir E, Vatter H, Raabe A, Marquardt G. Outcome after Hunt and Hess Grade V subarachnoid hemorrhage: a comparison of pre-coiling era (1980-1995) versus post-ISAT era (2005-2014). *J Neurosurg.* 2018 Jan;128(1):100-110.

- Korja M, Lehto H, Juvela S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke*. 2014 Jul;45(7):1958-63.
- Korja, M., Lehto, H. & Juvela, S. Lifelong rupture risk of intracranial aneurysms depends on risk factors: a prospective Finnish cohort study. *Stroke* 45, 1958–1963 (2014).
- Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008 Aug;109(2):199-207.
- Kramer AH, Mikolaenko I, Deis N, et al. Intraventricular hemorrhage volume predicts poor outcomes but not delayed ischemic neurological deficits among patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 2010; 67: 1044–1052 discussion 52–53.
- Krings T, Mandell DM, Kiehl TR, Geibprasert S, Tymianski M, Alvarez H, terBrugge KG, Hans FJ. Intracranial aneurysms: from vessel wall pathology to therapeutic approach. *Nat Rev Neurol*. 2011 Sep 20;7(10):547-59.
- Krishnamurthy S, Kelleher JP, Lehman EB, Cockroft KM. Effects of tobacco dose and length of exposure on delayed neurological deterioration and overall clinical outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2007 Sep;61(3):475-80; discussion 480-1.
- Kronvall E, Undrén P, Romner B, Säveland H, Cronqvist M, Nilsson OG. Nimodipine in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a randomized study of intravenous or peroral administration. *J Neurosurg*. 2009 Jan;110(1):58-63.
- Kruyt ND, Biessels GJ, DeVries JH, Luitse MJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Vandertop WP, Roos YB. Hyperglycemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a potentially modifiable risk factor for poor outcome. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010 Sep;30(9):1577-87.
- Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg*. 2013 Feb;79(2):307-12.

- Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT Jr, Zager EL, Raps EC, Flamm ES. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1997 Sep;87(3):381-4.
- Le Roux P D. Anemia and transfusion after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011; 15: 342–53.
- Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy GM, Diringner MN, Stocchetti N, Videtta W, Armonda R, Badjatia N, Böesel J, Chesnut R, Chou S, Claassen J, Czosnyka M, De Georgia M, Figaji A, Fugate J, Helbok R, Horowitz D, Hutchinson P, Kumar M, McNett M, Miller C, Naidech A, Oddo M, Olson D, O'Phelan K, Provencio JJ, Puppo C, Riker R, Robertson C, Schmidt M, Taccone F. Consensus summary statement of the International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care.* 2014 Dec;21 Suppl 2:S1-26.
- Lecler A, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Al Shareef F, Trystram D, Godon-Hardy S, Ben Hassen W, Meder JF, Oppenheim C, Naggara ON. Intracranial Aneurysms: Recurrences More than 10 Years after Endovascular Treatment-A Prospective Cohort Study, Systematic Review, and Meta-Analysis. *Radiology.* 2015 Oct;277(1):173-80.
- Lecler A, Raymond J, Rodriguez-Régent C, Al Shareef F, Trystram D, Godon-Hardy S, et al. Intracranial aneurysms: recurrences more than 10 years after endovascular treatment-a prospective cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Radiology.* 2015;277:173–180.
- Lee H, Perry JJ, English SW, Alkherayf F, Joseph J, Nobile S, Zhou LL, Lesiuk H, Moulton R, Agbi C, Sinclair J, Dowlathshahi D. Clinical prediction of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2018 Jun 1:1-8.
- Lee Y, Zuckerman SL, Mocco J. Current controversies in the prediction, diagnosis, and management of cerebral vasospasm: where do we stand? *Neurol Res Int.* 2013;2013:373458.

- Leng B, Zheng Y, Ren J, Xu Q, Tian Y, Xu F. Endovascular treatment of intracranial aneurysms with detachable coils: correlation between aneurysm volume, packing, and angiographic recurrence. *J Neurointerv Surg*. 2014 Oct;6(8):595-9.
- Li H, Pan R, Wang H, Rong X, Yin Z, Milgrom DP, Shi X, Tang Y, Peng Y. Clipping versus coiling for ruptured intracranial aneurysms: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013 Jan;44(1):29-37.
- Lindbohm JV, Kaprio J, Jousilahti P, Salomaa V, Korja M. Risk Factors of Sudden Death From Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2017 Sep;48(9):2399-2404.
- Lindgren AE, Koivisto T, Björkman J, von Und Zu Fraunberg M, Helin K, Jääskeläinen JE, Frösen J. Irregular Shape of Intracranial Aneurysm Indicates Rupture Risk Irrespective of Size in a Population-Based Cohort. *Stroke*. 2016 May;47(5):1219-26.
- Lindsay KW, Teasdale GM, Knill-Jones RP. Observer variability in assessing the clinical features of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1983; 58: 57–62.
- Linn FHH, Rinkel GJE, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):791–3.
- Liu GJ, Luo J, Zhang LP, Wang ZJ, Xu LL, He GH, Zeng YJ, Wang YF. Meta-analysis of the effectiveness and safety of prophylactic use of nimodipine in patients with an aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011 Nov;10(7):834-44.
- Lubicz B, Levivier M, Sadeghi N, Emonts P, Balériaux D. Immediate intracranial aneurysm occlusion after embolization with detachable coils: a comparison between MR angiography and intra-arterial digital subtraction angiography. *J Neuroradiol*. 2007 Jul;34(3):190-7.
- Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Nowbakht P, Roux S, Kassell N. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1463-9.

- Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, Vajkoczy P, Wanke I, Bach D, Frey A, Marr A, Roux S, Kassell N. 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.
- Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Frey A, Roux S, Pasqualin A; CONSCIOUS-1 Investigators. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke.* 2008 Nov;39(11):3015-21.
- Macdonald RL, Rosengart A, Huo D, Karrison T. Factors associated with the development of vasospasm after planned surgical treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2003;99(4):644-652.
- Macdonald RL, Weir B. Chapter 5 – Radiology. En: *Cerebral Vasospasm.* 2001. p. 175-220.
- Macdonald RL. History and definition of delayed cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:3-7.
- Macdonald RL. Lumbar drainage after subarachnoid hemorrhage: Does it reduce vasospasm and delayed hydrocephalus? *Neurocrit Care.* 2007;7:1—2.
- Macdonald RL. Management of cerebral vasospasm. *Neurosurg Rev.* 2006;29:179—93.
- Macdonald RL. Origins of the Concept of Vasospasm. *Stroke.* 2016 Jan;47(1):e11-5.
- Mackey J, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Kissela BM, Flaherty ML, Adeoye O, Woo D, Ferioli S, De Los Rios La Rosa F, Martini S, Khatri P, Broderick JP, Zuccarello M, Kleindorfer D. Stable incidence but declining case-fatality rates of subarachnoid hemorrhage in a population. *Neurology.* 2016 Nov 22;87(21):2192-2197.
- Malhotra A, Wu X, Forman HP, Grossetta Nardini HK, Matouk CC, Gandhi D, Moore C, Sanelli P. Growth and Rupture Risk of Small Unruptured

- Intracranial Aneurysms: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2017 Jul 4;167(1):26-33.
- Malhotra A, Wu X, Forman HP, Matouk CC, Gandhi D, Sanelli P. Management of Tiny Unruptured Intracranial Aneurysms: A Comparative Effectiveness Analysis. *JAMA Neurol.* 2018 Jan 1;75(1):27-34.
 - Malinova V, Schatlo B, Voit M, Suntheim P, Rohde V, Mielke D. Identification of specific age groups with a high risk for developing cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2016 Jul;39(3):429-36.
 - Mariak Z, Krejza J, Swiercz M, Kordecki K, Lewko J. Accuracy of transcranial color Doppler ultrasonography in the diagnosis of middle cerebral artery spasm determined by receiver operating characteristic analysis. *J Neurosurg.* 2002 Feb;96(2):323-30.
 - Mascitelli JR, Moyle H, Oermann EK, Polykarpou MF, Patel AA, Doshi AH, Gologorsky Y, Bederson JB, Patel AB. An update to the Raymond-Roy Occlusion Classification of intracranial aneurysms treated with coil embolization. *J Neurointerv Surg.* 2015 Jul;7(7):496-502.
 - Mascitelli JR, Oermann EK, De Leacy RA, Moyle H, Patel AB. Angiographic outcome of intracranial aneurysms with neck remnant following coil embolization. *J Neurointerv Surg.* 2015 Jul;7(7):484-9.
 - Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke* 1994; 25:2315.
 - Mayberg MR, Okada T, Bark DH. Morphologic changes in cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 1990 Apr;1(2):417-32.
 - Mayfrank L, Hütter BO, Kohorst Y, Kreitschmann-Andermahr I, Rohde V, Thron A, Gilsbach JM. Influence of intraventricular hemorrhage on outcome after rupture of intracranial aneurysm. *Neurosurg Rev.* 2001 Dec;24(4):185-91.

- McNeill L, English SW, Borg N, Matta BF, Menon DK (2013) Effects of institutional caseload of subarachnoid hemorrhage on mortality: a secondary analysis of administrative data. *Stroke* 44:647–652.
- Megyesi JF, Findlay JM, Vollrath B, Cook DA, Chen MH. In vivo angioplasty prevents the development of vasospasm in canine carotid arteries: pharmacological and morphological analyses. *Stroke*. 1997;28:1216-24.
- Menéndez E et al. Prevalencia, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial en España. Resultados del estudio Di@bet.es. *Rev Esp Cardiol*. 2016;69:572-8 - Vol. 69 Núm.06.
- Meyer R, Deem S, Yanez N D, et al. Current practices of triple-H prophylaxis and therapy in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2011; 14: 24–36.
- Miley JT, Tariq N, Souslian FG, et al. Comparison between angioplasty using compliant and noncompliant balloons for treatment of cerebral vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2011 Dec;69 (2 suppl operative): ons161-ons168; discussion ons168.
- MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES) 2015-2016.
- Mir DI, Gupta A, Dunning A, Puchi L, Robinson CL, Epstein HA, Sanelli PC. CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014 May;35(5):866-71.
- Mitchell P, Wilkinson ID, Hoggard N, Paley MN, Jellinek DA, Powell T, Romanowski C, Hodgson T, Griffiths PD. Detection of subarachnoid haemorrhage with magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 Feb;70(2):205-11.
- Mizukami M, Kin H, Araki G, Mihara H, Yoshida Y. Is angiographic spasm real spasm? *Acta Neurochir (Wien)*. 1976;34(1-4):247-59.
- Mizutani T, Kojima H. Clinicopathological features of non-atherosclerotic cerebral arterial trunk aneurysms. *Neuropathology*. 2000 Mar;20(1):91-7.
- Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral

- aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*. 2015 Feb 21;385(9969):691-7.
- Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, Sandercock P; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet*. 2005 Sep 3-9;366(9488):809-17.
 - Morita, A. et al. The natural course of unruptured cerebral aneurysms in a Japanese cohort. *N. Engl. J. Med.* 366, 2474–2482 (2012).
 - Mortimer AM, Marsh H, Klimczak K, Joshi D, Barton H, Nelson RJ, Bradley MD, Renowden SA. Is long-term follow-up of adequately coil-occluded ruptured cerebral aneurysms always necessary? A single-center study of recurrences after endovascular treatment. *J Neurointerv Surg*. 2015 May;7(5):373-9.
 - Mosby's Drug Reference for Health Professions. 6th Edition. Mosby (2017). Pg 1128-1129.
 - Muñoz-Sánchez MA, García-Alfaro C, Muñoz-López A, Guerrero-López F, Jiménez-Moragas JM, Murillo-Cabezas F, Martínez-Escobar S, Navarrete-Navarro P, de la Torre-Prados MV, Dayuela-Dominguez A; Grupo EHSA. [The EHSA project: the study of spontaneous subarachnoid haemorrhages in Andalusia. Incidence and results]. *Rev Neurol*. 2003 Feb 15-28;36(4):301-6. Spanish. Erratum in: *Rev Neurol*. 2003 Apr 1-15;36(7):700.
 - Mura J, Torche E. Re: The method of aneurysm treatment does not affect clot clearance after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2012 May;70(5):E1336-7.
 - Murchison AG, Young V, Djurdjevic T, Cellerini M, Corkill R, Küker W. Stent placement in patients with acute subarachnoid haemorrhage: when is it justified? *Neuroradiology*. 2018 Jul;60(7):735-744.

- Naggara ON, White PM, Guilbert F, Roy D, Weill A, Raymond J. Endovascular treatment of intracranial unruptured aneurysms: systematic review and meta-analysis of the literature on safety and efficacy. *Radiology* 2010; 256: 887–97.
- Neidert MC, Maldaner N, Stienen MN, Roethlisberger M, Zumofen DW, D'Alonzo D, Marbacher S, Maduri R, Hostettler IC, Schatlo B, Schneider MM, Seule MA, Schöni D, Goldberg J, Fung C, Arrighi M, Valsecchi D, Bijlenga P, Schaller K, Bozinov O, Regli L, Burkhardt JK; Swiss SOS study group . The Barrow Neurological Institute Grading Scale as a Predictor for Delayed Cerebral Ischemia and Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Data From a Nationwide Patient Registry (Swiss SOS). *Neurosurgery*. 2018 Dec 1;83(6):1286-1293.
- 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; 8: 635–42.
- Oshiro EM, Walter KA, Piantadosi S, Witham TF, Tamargo RJ. A new subarachnoid hemorrhage grading system based on the Glasgow Coma Scale: a comparison with the Hunt and Hess and World Federation of Neurological Surgeons Scales in a clinical series. *Neurosurgery*. 1997 Jul;41(1):140-7; discussion 147-8.
- Otsubo H, Takemae T, Inoue T, Kobayashi S, Sugita K. Normovolaemic induced hypertension therapy for cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1990;103:18-26.
- Park ES, Kim DW, Kang SD. Endovascular Treatment of Symptomatic Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Three-year Experience. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg*. 2017 Sep;19(3):155-161.
- Park J, Woo H, Kang DH, Kim YS, Kim MY, Shin IH, Kwak SG. Formal protocol for emergency treatment of ruptured intracranial aneurysms to reduce in-hospital rebleeding and improve clinical outcomes. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):383-91.

- Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):414-8.
- Pegoli M, Mandrekar J, Rabinstein AA, Lanzino G. Predictors of excellent functional outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2015 Feb;122(2):414-8.
- Peschillo S, Diana F, Berge J, Missori P. A comparison of acute vascular damage caused by ADAPT versus a stent retriever device after thrombectomy in acute ischemic stroke: a histological and ultrastructural study in an animal model. *J Neurointerv Surg*. 2017 Aug;9(8):743-749.
- Pierot L, Cognard C, Anxionnat R, Ricolfi F; CLARITY Investigators. Endovascular treatment of ruptured intracranial aneurysms: factors affecting midterm quality anatomic results: analysis in a prospective, multicenter series of patients (CLARITY). *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012 Sep;33(8):1475-80.
- Pierot L, Spelle L, Vitry F; ATENA Investigators. Immediate clinical outcome of patients harboring unruptured intracranial aneurysms treated by endovascular approach: results of the ATENA study. *Stroke*. 2008;39:2497–2504.
- Qian C, Yu X, Chen J, Gu C, Wang L, Chen G, Dai Y. Effect of the drainage of cerebrospinal fluid in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016 Oct;95(41):e5140.
- 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.
- Rabinstein AA, Friedman JA, Weigand SD, McClelland RL, Fulgham JR, Manno EM, Atkinson JL, Wijidicks EF. Predictors of cerebral infarction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2004 Aug;35(8):1862-6.
- Rasulo FA, Girardini A, Lavinio A, De Peri E, Stefini R, Cenzato M, Nodari I, Latronico N. Are optimal cerebral perfusion pressure and cerebrovascular autoregulation related to long-term outcome in patients

- with aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *J Neurosurg Anesthesiol.* 2012 Jan;24(1):3-8.
- Revuelto-Rey J, Egea-Guerrero JJ, Muñoz-Sánchez MA, Murillo-Cabezas F. Cerebral microdialysis in the current clinical setting. *Med Intensiva.* 2012 Apr;36(3):213-9.
 - Rhoton, A. L. (2002). Aneurysms. *Neurosurgery*, 51(suppl_4), S1–121–S1–158.
 - Rinkel GJE, Djibuti M, Algra A, van Gijn J. Prevalence and risk of rupture of intracranial aneurysms. A systematic review. *Stroke.* 1998;29:251--6.
 - Rodríguez García PL, Rodríguez Pupo LR, Rodríguez García D. Diagnosis of delayed cerebral ischaemia and cerebral vasospasm in subarachnoid haemorrhage. *Neurologia.* 2010 Jun;25(5):322-30.
 - Rosado Martín J, Martínez López MÁ, Mantilla Morató T, Dujovne Kohan I, Palau Cuevas FJ, Torres Jiménez R, García Puig J; MAPA. [Prevalence of diabetes in an adult population in the region of Madrid (Spain). The Madrid Cardiovascular Risk study]. *Gac Sanit.* 2012 May-Jun;26(3):243-50.
 - Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):110-8. Review.
 - Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KT. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth.* 2012 Sep;109(3):315-29.
 - Roy D, Milot G, Raymond J. Endovascular treatment of unruptured aneurysms. *Stroke* 2001;32:1998–2004.
 - Sanelli PC, Kishore S, Gupta A, Mangat H, Rosengart A, Kamel H, Segal A. Delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: proposal of an evidence-based combined clinical and imaging reference standard. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Dec;35(12):2209-14.
 - Sarrafzadeh A, Copin JC, Bengualid DJ, Turck N, Vajkoczy P, Bijlenga P, Schaller K, Gasche Y. Matrix metalloproteinase-9 concentration in the cerebral extracellular fluid of patients during the acute phase of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2012 Jun;34(5):455-61.

- Sarrafzadeh AS, Vajkoczy P, Bijlenga P, Schaller K. Monitoring in Neurointensive Care - The Challenge to Detect Delayed Cerebral Ischemia in High-Grade Aneurysmal SAH. *Front Neurol*. 2014 Jul 21;5:134.
- Sato T, Sasaki T, Sakuma J, Watanabe T, Ichikawa M, Ito E, Matsumoto Y, Ando H, Saito K, Kikori K, Yusa T, Suzuki K, Watanabe Y, Taira S, Sato M. Quantification of subarachnoid hemorrhage by three-dimensional computed tomography: correlation between hematoma volume and symptomatic vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(3):187-94.
- Savarraj J, Parsha K, Hergenroeder G, Ahn S, Chang TR, Kim DH, Choi HA. Early Brain Injury Associated with Systemic Inflammation After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2017 Oct 17.
- Schievink WI, Wijdicks EF, Parisi JE, Piepgras DG, Whisnant JP. Sudden death from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 1995;45:871-4.
- Schievink WI. Intracranial aneurysms. *N Engl J Med* 1997; 336:28.
- Schuknecht B: Endovascular treatment of cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 94:47-51, 2005.
- Schumacher HC, Tanji K, Mangla S, Meyers P, Pile-Spellman J, Hays AP, Mohr JP. Histopathological evaluation of middle cerebral artery after percutaneous intracranial transluminal angioplasty. *Stroke*. 2003 Sep;34(9):e170-3.
- Schwartz DT. Emergency radiology: case studies. M McGraw-Hill Medical 2008. Chapter VI.
- Sehba FA, Hou J, Pluta RM, Zhang JH. The importance of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol*. 2012 Apr;97(1):14-37.
- Shah AH, Komotar RJ. Pathophysiology of acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2013 Sep-Oct;80(3-4):304-6.
- Shen J, Huang KY, Zhu Y, Pan JW, Jiang H, Weng YX, Zhan RY. Effect of statin treatment on vasospasm-related morbidity and functional

- outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2017 Aug;127(2):291-301.
- Shen J, Pan JW, Fan ZX, Xiong XX, Zhan RY. Dissociation of vasospasm-related morbidity and outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with clazosentan: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurosurg.* 2013;119:180—9.
 - Siddiqui UT, Khan AF, Shamim MS, Hamid RS, Alam MM, Emaduddin M. Inter-observer variability in diagnosing radiological features of aneurysmal subarachnoid hemorrhage; a preliminary single centre study comparing observers from different specialties and levels of training. *Surg Neurol Int.* 2014 Jun 17;5:96.
 - Sloan MA, Alexandrov AV, Tegeler CH, et al; Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: transcranial Doppler ultrasonography: report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2004;62(9):1468Y1481.
 - Soize S, Gawlitza M, Raoult H, Pierot L. Imaging Follow-Up of Intracranial Aneurysms Treated by Endovascular Means: Why, When, and How? *Stroke.* 2016 May;47(5):1407-12.
 - Sonobe, M., Yamazaki, T., Yonekura, M. & Kikuchi, H. Small unruptured intracranial aneurysm verification study. SUAVE study, Japan. *Stroke* 41, 1969–1977 (2010).
 - Soppi V, Karamanakos PN, Koivisto T, Kurki MI, Vanninen R, Jaaskelainen JE, Rinne J. A randomized outcome study of enteral versus intravenous nimodipine in 171 patients after acute aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2012 Jul;78(1-2):101-9.
 - Spetzler RF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Hills NK, Russin JJ, et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 6-year results. *J Neurosurg.* 2015;123:609–617.
 - Stapleton CJ, Torok CM, Rabinov JD, Walcott BP, Mascitelli JR, Leslie-Mazwi TM, Hirsch JA, Yoo AJ, Ogilvy CS, Patel AB. Validation of the

- Modified Raymond-Roy classification for intracranial aneurysms treated with coil embolization. *J Neurointerv Surg.* 2016 Sep;8(9):927-33.
- Starke RM, Connolly ES Jr; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011 Sep;15(2):241-6.
 - Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112.
 - Stienen MN, Smoll NR, Weisshaupt R, Fandino J, Hildebrandt G, Studerus-Germann A, Schatlo B. Delayed cerebral ischemia predicts neurocognitive impairment following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2014 Nov;82(5):e599-605.
 - Suarez-Rivera O. Acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol.* 1998 May;49(5):563-5.
 - Sun H, Li W, Ma J, Liu Y, You C. CT perfusion diagnoses delayed cerebral ischemia in the early stage of the time-window after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neuroradiol.* 2017 Sep;44(5):313-318.
 - Tam AK, Ilodigwe D, Mocco J, Mayer S, Kassell N, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, Pasqualin A, Macdonald RL. Impact of systemic inflammatory response syndrome on vasospasm, cerebral infarction, and outcome after subarachnoid hemorrhage: exploratory analysis of CONSCIOUS-1 database. *Neurocrit Care.* 2010 Oct;13(2):182-9.
 - Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(6):e99536. Published 2014 Jun 9.
 - Tatlisumak T, Cucchiara B, Kuroda S, Kasner SE, Putaala J. Nontraumatic intracerebral haemorrhage in young adults. *Nat Rev Neurol.* 2018 Apr;14(4):237-250.
 - Thamburaj K, Cockroft K, Agarwal AK, Sabat S, Kalapos P. A Comparison of Magnetic Resonance Angiography Techniques for the Evaluation of

- Intracranial Aneurysms Treated With Stent-assisted Coil Embolization. *Cureus*. 2016 Dec 2;8(12):e909.
- Thines L, Dehdashti AR, Howard P, et al. Postoperative assessment of clipped aneurysms with 64-slice computerized tomography angiography. *Neurosurgery*. 2010;67:844–53; discussion 53–4.
 - Tokuda Y, Inagawa T, Kato Y, Kumano K, Ohbayashi N, Yoshioka H. Intracerebral hematoma in patients with ruptured cerebral aneurysms. *Surg Neurol*. 1995 Mar;43(3):272-7.
 - Unal I. Defining an optimal cut-point value in ROC analysis: An alternative approach. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2017;2017:3762651.
 - Unruptured Intracranial Aneurysms. Contemporary Data and Management. KAM Hackenberg, D Hänggi, N Etminan. 9 Aug 2018 *Stroke*. 2018;49:2268–2275.
 - van Asch CJ, van der Schaaf IC, Rinkel GJ. Acute hydrocephalus and cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Jan;31(1):67-70.
 - van den Bergh WM, Algra A, Dorhout Mees SM, van Kooten F, Dirven CMF, van Gijn J, Vermeulen M, Rinkel GJE. Randomized controlled trial of acetylsalicylic acid in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the MASH Study. *Stroke*. 2006;37:2326–30.
 - van der Steen WE, Leemans EL, van den Berg R, Roos YBWEM, Marquering HA, Verbaan D, Majoie CBLM. Radiological scales predicting delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2019 Jan 28.
 - van Donkelaar CE, Bakker NA, Veeger NJ, Uyttenboogaart M, Metzemaekers JD, Eshghi O, Mazuri A, Foumani M, Luijckx GJ, Groen RJ, van Dijk JM. Prediction of outcome after subarachnoid hemorrhage: timing of clinical assessment. *J Neurosurg*. 2017 Jan;126(1):52-59.
 - van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1985 Sep;63(3):355-62.

- Van Gijn J, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage: diagnosis, causes and management. *Brain* 2001;124:249-278.
- van Gijn J, van Dongen KJ. The time course of aneurysmal haemorrhage on computed tomograms. *Neuroradiology*. 1982;23(3):153-6.
- van Heuven AW, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1347-8.
- van Heuven AW, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale. *Stroke*. 2008 Apr;39(4):1347-8.
- van Norden AG, van Dijk GW, van Huizen MD, Algra A, Rinkel GJ. Interobserver agreement and predictive value for outcome of two rating scales for the amount of extravasated blood after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol*. 2006 Sep;253(9):1217-20.
- Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdeveld EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41:2391–2395.
- Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):626-36.
- Wagner M, Steinbeis P, Güresir E, Hattingen E, du Mesnil de Rochemont R, Weidauer S, Berkefeld J. Beyond delayed cerebral vasospasm: infarct patterns in patients with subarachnoid hemorrhage. *Clin Neuroradiol*. 2013 Jun;23(2):87-95.
- Weir B, Grace M, Hansen J et al. (1978). Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg* 48: 173–178.
- Weir B, Macdonald RL, Stoodley M. Etiology of cerebral vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 1999;72:27-46.
- Weir B. Unruptured intracranial aneurysms: a review. *J Neurosurg*. 2002 Jan;96(1):3-42.

- Wiebers DO et al. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362, 103–110 (2003).
- Wilson DA, Nakaji P, Abula AA, Uschold TD, Fusco DJ, Oppenlander ME, Albuquerque FC, McDougall CG, Zabramski JM, Spetzler RF. A simple and quantitative method to predict symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage based on computed tomography: beyond the Fisher scale. *Neurosurgery*. 2012 Oct;71(4):869-75.
- Witsch J, Frey HP, Patel S, Park S, Lahiri S, Schmidt JM, Agarwal S, Falo MC, Velazquez A, Jaja B, Macdonald RL, Connolly ES, Claassen J. Prognostication of long-term outcomes after subarachnoid hemorrhage: The FRESH score. *Ann Neurol*. 2016 Jul;80(1):46-58.
- Wong GK, Boet R, Ng SC, Chan M, Gin T, Zee B, Poon WS. Ultra-early (within 24 hours) aneurysm treatment after subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2012 Feb;77(2):311-5.
- Wong GK, Chan DY, Siu DY, Zee BC, Poon WS, Chan MT, Gin T, Leung M; HDS-SAH Investigators. High-dose simvastatin for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: multicenter randomized controlled double-blinded clinical trial. *Stroke*. 2015 Feb;46(2):382-8.
- Woo PYM, Tse TPK, Chan RSK, Leung LNY, Liu SKK, Leung AYT, Wong HT, Chan KY. Computed tomography interobserver agreement in the assessment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage and predictors for clinical outcome. *J Neurointerv Surg*. 2017 Nov;9(11):1118-1124.
- Yamamoto N, Terakawa Y, Okada Y, Mitsuhashi Y, Nishio A, Shimotake K, Murata T. Ruptured internal carotid artery bifurcation aneurysm presenting with only intracerebral hemorrhage without subarachnoid hemorrhage--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2011;51(2):117-9.
- Yokose N, Sakatani K, Murata Y, Awano T, Igarashi T, Nakamura S, Hoshino T, Katayama Y. Bedside monitoring of cerebral blood oxygenation and hemodynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by quantitative time-resolved near-infrared spectroscopy. *World Neurosurg*. 2010 May;73(5):508-13.

- Zárate A. Simulación de Flujo Sanguíneo en Aneurisma Cerebral. Departamento de Ingeniería Mecánica. Universidad de Chile. 2004.
- Zhang Q, Jing L, Liu J, Wang K, Zhang Y, Paliwal N, Meng H, Wang Y, Wang S, Yang X. Predisposing factors for recanalization of cerebral aneurysms after endovascular embolization: a multivariate study. *J Neurointerv Surg*. 2018 Mar;10(3):252-257.
- Zhang Y, Mu S, Chen J, Wang S, Li H, Yu H, Jiang F, Yang X. Hemodynamic analysis of intracranial aneurysms with daughter blebs. *Eur Neurol*. 2011;66(6):359-67.
- Zhao B, Tan X, Yang H, Li Z, Zheng K, Xiong Y, Zhong M; AMPAS Group. Endovascular Coiling versus Surgical Clipping for Poor-Grade Ruptured Intracranial Aneurysms: Postoperative Complications and Clinical Outcome in a Multicenter Poor-Grade Aneurysm Study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 May;37(5):873-8.
- Zijlstra IA, Gathier CS, Boers AM, Marquering HA, Slooter AJ, Velthuis BK, Coert BA, Verbaan D, van den Berg R, Rinkel GJ, Majoie CB. Association of Automatically Quantified Total Blood Volume after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Delayed Cerebral Ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2016 Sep;37(9):1588-93.
- Zoerle T, Lombardo A, Colombo A, Longhi L, Zanier ER, Rampini P, Stocchetti N. Intracranial pressure after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2015 Jan;43(1):168-76.
- Zubkov AY, Lewis AI, Scalzo D, Bernanke DH, Harkey HL: Morphological changes after percutaneous transluminal angioplasty. *Surg Neurol* 51:399–403, 1999.
- Zwieneberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, Newell D, Verweij B, Bullock MR, Baker A, Coplin W, Mericle R, Dai J, Rocke D, Muizelaar JP; Balloon Prophylaxis for Aneurysmal Vasospasm (BPAV) Study Group. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*. 2008;39: 1759–1765.