

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



Título del Trabajo Fin de Grado: Aplicación de un nuevo score pronóstico específico para Hemorragia Subaracnoidea espontánea de mortalidad a los 30 días en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

Autor: Vidal González, Pablo

Tutor: Jaime Sánchez, Francisco Ángel

Departamento y área: Departamento de Medicina Clínica. Área de Medicina. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

Curso académico: 2022–2023. **Convocatoria de Junio.**



ÍNDICE

RESUMEN.....	5
ABSTRACT	6
1. Introducción	8
1.1 Hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAe).....	8
1.2 Epidemiología	8
1.3 Factores de riesgo	8
1.4 Fisiopatología	9
1.4.1 Fase inicial	9
1.4.2 Lesión cerebral precoz (LCP)	9
1.4.3 Isquemia cerebral tardía (ICT).....	9
1.5 Diagnóstico	9
1.5.1 Clínica	10
1.5.2 Pruebas complementarias	10
1.6 Complicaciones	10
1.6.1 Isquemia cerebral tardía (ICT)/ Vasoespasmo	10
1.7 Tratamiento	11
1.8 Pronóstico	11
1.8.1 Escalas radiográficas	11
1.8.2 Escalas clínicas.....	12
1.8.3 Valoración Funcional.....	12
1.8.4 Modelos pronósticos de mortalidad.....	12
2. Hipótesis y objetivos	13
2.1 Hipótesis.....	13
2.2 Objetivos	13
3. Material y métodos	14
3.1 Diseño del estudio	14
3.2 Criterios de inclusión	14
3.3 Criterios de exclusión.....	14
3.4 Análisis exploratorio	14
3.4.1 Variables del estudio.....	14
3.4.2 Variable respuesta.....	15
4. Análisis de resultados.....	16

4.1.1 Distribución de variable respuesta	16
4.1.2 Distribución de las variables seleccionadas	16
4.2 Aplicación del Score pronóstico.....	20
5. Discusión	21
6. Conclusiones.....	25
BIBLIOGRAFÍA	26



RESUMEN

Introducción: la hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAe) es un sangrado intracraneal ocasionado por la rotura de un lecho vascular cerebral. A pesar de no ser uno de los tipos de infarto más frecuentes, debido a la población más joven a la que afecta y por sus mayores secuelas funcionales, la evaluación inicial del pronóstico es esencial. Permite informar adecuadamente a los pacientes y familiares, así como tomar mejores decisiones médicas al facultativo.

Objetivo: Se pretende aplicar un modelo pronóstico de mortalidad precoz, definida como la ocurrida en los primeros 30 días, desarrollado por R. Núñez en su Tesis Doctoral en la Universidad de Murcia.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico realizado en los pacientes ingresados con diagnóstico de HSAe, en todo el año 2022, en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

Se calcula el score pronóstico, y se realiza un análisis univariable estratificado por mortalidad a los 30 días de diferentes variables sociodemográficas, de comorbilidad, clínicas, analíticas, radiológicas, de tratamiento y complicaciones.

Resultados: Un total de 56 pacientes conformaron la muestra del estudio. Fallecieron 7 del total de casos, la mortalidad real fue del 12,5%. El cálculo del score pronóstico dio un valor de $15,7\% \pm 21,8$. No hubo asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad real y la predicha (p-valor 0,137). La mediana de edad fue 59 (49-70), en los fallecidos fue 61 (49-70) (p-valor 0,941). Un 57% de los pacientes fueron mujeres, siendo 71% en el grupo de fallecidos (p-valor 0,686). El 29% del total consumía tabaco activamente (p-valor 1,000). La prevalencia de HTA en el grupo fallecidos fue 43% (p-valor 0,669). Coma al ingreso grave (GCS < 9) medido por la Escala de Comas de Glasgow fue observable en el 30% (p-valor 0,012). En el grupo de fallecidos: todos presentaron un grado IV en la escala de Fisher (FS) (p-valor 0,027) y 3 pacientes (43%) ingresaron con un grado V en la escala de Hunt-Hess (H-H) (p-valor 0,114). 38 pacientes recibieron soporte ventilatorio (69%), incluyendo todos los fallecidos (p-valor 0,084). En este mismo grupo el 43% padeció hipertensión endocraneal (HEC) (p-valor 0,074). De los fallecidos el 86% fue intervenido mediante derivación ventricular externa (DVE) (p-valor 0,035), del total fueron 24 pacientes (43%). El 25% desarrolló isquemia cerebral tardía (ICT) (p-valor 0,35). La mediana de la natremia en el grupo de fallecidos fue 153 (148-156) (p-valor 0,005). El tratamiento principal fueron los coils (89%), inclusive en aquellos que fallecieron (87%). El 14% de los pacientes presentó un patrón perimesencefálico.

Conclusiones: la mortalidad real fue menor a la observada en la literatura. Al relacionarla con la mortalidad predicha no hubo asociación. De las variables seleccionadas, la hipernatremia, la DVE, y la puntuación en la GCS y FS presentaron relación con la mortalidad a los 30 días. A pesar de que más mujeres fueron afectadas, no se observó asociación respecto al género.

ABSTRACT

Introduction: The subarachnoid hemorrhage spontaneous (SAH) is an intracranial hemorrhage caused by the break of a cerebral vessel. It is not one of the most common strokes, but it is needed to evaluate the prognosis as soon as possible, because of the younger population affected and the greater functional aftereffects. Knowing the prognosis allows informing the patients and relatives properly, and taking better medical decisions.

Objective: Use a predictive model of early mortality, defined as the one occurred within the first 30 days, developed by R. Núñez in his Doctoral Thesis at the University of Murcia.

Materials and methods: An observational, retrospective, single-center study was carried out in patients admitted with SAH diagnosis throughout 2022, in the Intensive Care Unit of the Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

The prognostic score was calculated and univariate analysis was stratified by mortality at 30 days of different sociodemographic variables, comorbidity, analytical, radiological, treatment and complications.

Results: A total of 56 patients made up the study sample. Seven of the total cases died, the actual mortality was 12.5%. The prognostic score calculation gave a value of $15.7\% \pm 21.8$. There was no statistically significant association between actual and predicted mortality (p-value 0.137). The median age was 59 (49-70), in those who died was 61 (49-70) (p-value 0.941). 57% of the patients were women, 71 % of them in the deceased group (p-value 0.686). 29% of the total consumed tobacco (p-value 1,000). The prevalence of HT in the deceased group was 43% (p-value 0.669). At admission severe coma (GCS < 9) measured by the Glasgow Comma Scale was observable in 30% (p-value 0.012). In the group of deceased patients: all had a grade IV on the Fisher scale (FS) (p-value 0.027) and 3 patients (43%) were admitted with a grade V on the Hunt-Hess scale (H-H) (p-value 0.114). 38 patients received ventilatory support (69%), including all the deceased (p-value 0.084). In the same group, 43% had endocranial hypertension (HEC) (p-value 0.074). 24 patients were treated with external ventricular shunt (EVD), 86% of the deceased group (p-value 0,035). 25% developed delayed cerebral ischemia (DCI) (p-value 0.35). The median natremia in the deceased group was 153 (148-156) (p-value 0.005). The main treatment was coils (89%), including those who died (87%). 14% of patients presented a perimesencephalic pattern.

Conclusions: The actual mortality was lower than that observed in the literature. When related to predicted mortality, there was no association. Of the variables selected, hypernatremia, EVD, GCS and FS grade were associated with 30-day mortality. Although more women were affected, no gender association was observed.

1. Introducción

1.1 Hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAe)

La hemorragia subaracnoidea espontánea es un tipo de hemorragia intracraneal ocasionada por la rotura de un lecho vascular cerebral, en la cual se produce una extravasación de sangre en el espacio subaracnoideo.

Su importancia recae en su mayor morbimortalidad y en la población de menor edad a la que afecta, entorno a los 55 años ¹.

En el 85% de los pacientes la hemorragia se debe a la rotura espontánea de un aneurisma intracraneal localizado en el polígono de Willis, generalmente de la arteria comunicante anterior ¹⁷. En el 15% de los casos restantes, en la angiografía, no se objetiva ninguna etiología del sangrado. Lo cual se conoce como patrón perimesencefálico. Las hemorragias idiopáticas presentan un mejor pronóstico funcional.

1.2 Epidemiología

En una revisión sistemática y meta-análisis del año 2019, realizado por Etminan et al, se observó un descenso de 6,1 casos por 100.000 habitantes/año en 2010, frente a 10,2 casos por 100.000 habitantes/año en 1980. El descenso más marcado se objetivó en Europa y Asia, a excepción de Japón donde se incrementó la incidencia ¹.

Este descenso de la incidencia y prevalencia se ve acompañado de un mejor pronóstico, debido a una disminución de la mortalidad y mejor situación funcional ¹².

1.3 Factores de riesgo

Existen una serie de factores de riesgo modificables como son el consumo de tabaco, alcohol, drogas y la hipertensión arterial, los cuales duplican el riesgo de presentar una HSAe.

La incidencia global de HSAe descendió en un 7,1% con cada disminución de mmHg en la presión sistólica, 11,5% por cada mmHg en la presión diastólica y un 2,4% por el descenso en la prevalencia del consumo de tabaquismo ¹.

También hay factores de riesgo no modificables, la edad, el sexo, herencia genética y enfermedades del tejido conectivo. Las probabilidades de padecer esta enfermedad son mayores en mujeres que en varones en una proporción de 1,6/1. La raza también puede influir, se ha observado mayor prevalencia en japoneses y fineses ¹.

En el 20% de los casos la rotura del aneurisma se precede de actividad o esfuerzo físico¹⁷.

1.4 Fisiopatología

1.4.1 Fase inicial

La extravasación sanguínea produce un aumento de la presión intracraneal, si supera la capacidad de compensación provocará situaciones de hipertensión intracraneal.

La Hipertensión endocraneal (HEC) disminuirá la presión de perfusión cerebral, definida como la diferencia entre la tensión arterial media (TAM) y la presión intracraneal (PIC). Esto reducirá el flujo sanguíneo cerebral, pudiendo llevar a una parada circulatoria ¹⁷.

1.4.2 Lesión cerebral precoz (LCP)

En las primeras 72 horas tras la HSAe se producen una serie de cambios fisiopatológicos.

La pérdida de los mecanismos de regulación supone la dependencia del flujo sanguíneo cerebral (FSC) a la tensión arterial (TA), generando un flujo cerebral deficiente y creando así situaciones de isquemia. Esta falta de oxígeno tisular perpetúa la apoptosis ^{10,17}.

En el contexto de la hemorragia cerebral, se generan una serie de productos como son la hemoglobina y el potasio, que llevan a una vasoconstricción. Esta es la responsable del agravamiento del edema citotóxico y la muerte celular ^{9,10}.

1.4.3 Isquemia cerebral tardía (ICT)

En 2010 Vergouwen et ⁷ al definieron el concepto de isquemia cerebral tardía como: *“la presencia de deterioro focal neurológico (como hemiparesia, afasia, apraxia hemianopsia o negligencia), o una disminución de al menos dos puntos en la Escala de Comas de Glasgow (bien en el total de la puntuación o en uno de sus componentes individuales). El cuadro no debe ser atribuido a otras causas, siendo estas descartadas por la clínica, TAC o RMN, o estudios analíticos”*.

La ICT en ocasiones puede evolucionar hacia una situación clínica más grave como es el infarto cerebral, el cual es un concepto radiológico a diferencia de la definición de isquemia cerebral tardía, basado en la clínica.

Recomiendan reservar el término vasoespasmo, para el estrechamiento arterial objetivado en pruebas radiológicas.

En torno al 30% de los pacientes pueden presentar deterioro neurológico durante su evolución, de los cuales en la mayoría de casos será debido a la ICT. Este cuadro suele presentarse entre el cuarto y décimo día tras la HSAe, siendo extremadamente raro pasadas las 2 semanas ⁷.

1.5 Diagnóstico

1.5.1 Clínica

Un episodio de cefalea intensa y de inicio súbito es el síntoma cardinal. Puede ir acompañado de otra sintomatología neurológica, aunque en el 50% de los casos es la única manifestación. Generalmente es definida como “*la peor de su vida*”^{3,4}. Además, el 20% de los pacientes refieren haber padecido un cuadro clínico previo de cefalea menor, “*dolor de cabeza centinela*”¹⁷.

La cefalea supone un reto diagnóstico, ya que suele ser un motivo de consulta recurrente en urgencias. En pacientes con alta sospecha se puede aplicar la regla de hemorragia subaracnoidea de Ottawa y así apoyar la realización de pruebas complementarias. Se miden los siguientes parámetros: la rigidez o dolor de cuello, edad ≥ 40 años, pérdida de conciencia presenciada, inicio durante esfuerzo, cefalea en trueno y flexión de cuello limitada a la exploración⁵.

1.5.2 Pruebas complementarias

La TC sin contraste es la prueba de elección para el diagnóstico de HSAe. Se ha de realizar en las primeras 6 horas del inicio del cuadro^{4,5}.

En los casos en los que no se identifique sangrado, pero aun así la sospecha diagnóstica sea elevada, se recomienda realizar una punción lumbar.

La RMN ha demostrado ser de utilidad en episodios subagudos y crónicos, así como para detectar otras causas de sangrado⁴.

Una vez establecido el diagnóstico de HSAe es necesario identificar el origen del sangrado. La angiografía es el *gold standard* ya que permite una precisa localización y determinación de las características anatómicas⁴.

En los casos en los que inicialmente no se objetivase sangrado, pero la sospecha sigue siendo elevada, es recomendable repetir la angiografía antes de 2 semanas⁴.

1.6 Complicaciones

1.6.1 Isquemia cerebral tardía (ICT)/ Vasoespasmo

Un tercio de los pacientes, durante su evolución presentará un deterioro neurológico, siendo en su gran mayoría consecuencia de la ICT. En aquellos casos con un buen nivel de conciencia la exploración neurológica es de gran utilidad para su diagnóstico, pero es dificultoso en los pacientes con un nivel de conciencia disminuido⁷.

El 70% de los pacientes con HSA presentan vasoespasmo, y se relaciona estrechamente con la cantidad de sangrado. El vasoespasmo es la causa más común de ICT, aunque no todos los pacientes con vasoespasmo angiográfico la desarrollarán.

Para la detección y la monitorización del vasoespasma se recomienda el uso del Doppler Transcraneal (DTC). Velocidades medias ≤ 120 cm/seg en el territorio de la arteria cerebral media (ACM) excluyen la presencia de vasoespasma ¹⁷.

La angioTC o la angioRMN son otras pruebas complementarias que se pueden emplear como alternativa para el diagnóstico de vasoespasma.

1.7 Tratamiento

En primera instancia se tiene que estabilizar al paciente y conseguir la mejor situación clínica para poder abordar el cierre precoz del aneurisma roto.

La exclusión del aneurisma de la circulación cerebral se puede hacer bien por tratamiento endovascular o bien por cirugía. Actualmente, se considera de elección la terapia endovascular ⁴.

En segunda instancia se deberá instaurar tratamiento para las complicaciones y prevención de la ICT con nimodipino. Este ha demostrado mejorar el pronóstico funcional, pero no hay evidencias de que haya disminuido la aparición de vasoespasma radiológico ¹⁷.

1.8 Pronóstico

1.8.1 Escalas radiográficas

Las escalas más empleadas son la escala de Fisher (FS) (Tabla 1.1) y la escala de Fisher modificada (mFS). Ambas pretenden determinar el riesgo de ICT, en base a la extensión de la hemorragia ¹³.

Grado	Definición	Incidencia media
1	Sin evidencia de sangrado	6%
2	Sangre difusa fina < 1 mm en cisternas medido verticalmente	18%
3	Coágulo denso > 1 mm en cisternas medido verticalmente o > 3 x 5 cm en el plano horizontal	51%
4	Hematoma intraparenquimatoso/intraventricular sin hemorragia subaracnoidea o con sangrado difuso	27%

Tabla 1.1 Escala de Fisher (FS) e incidencia en cada grado (van deer Steen et al, 2019) ¹³

1.8.2 Escalas clínicas

Las escalas más empleadas, específicas para pacientes con HSA son: la escala de Hunt-Hess (H-H) (Tabla 1.2) y la escala de la *World Federation of Neurological Societies* (WFNS). Son escalas categóricas, empleadas al ingreso de los pacientes que sirven para estratificar la gravedad del cuadro. La escala de la WFNS asocia el nivel de conciencia, medido a través de la escala de Coma de Glasgow (GCS), con la presencia de déficits neurológicos ¹⁵.

En Lantigua et al ¹⁴, se asociaron los grados de la escala de H-H con el ratio de mortalidad. Los grados bajos de H-H (1-2) se asociaron a una mortalidad del 3%, en el grado 3 la mortalidad aumentó al 9%, en el grado 4 fue del 24%, y en el grado 5 alcanzó el 70%.

Grado	Definición
1	Consciente. Asintomático, leve cefalea o rigidez de nuca
2	Cefalea moderada o grave. Signos meníngeos
3	Soporoso, confuso, con déficit focal leve
4	Estupor con déficit focal grave
5	Coma profundo con postura de descerebración

Tabla 1.2 Escala de Hunt-Hess (H-H)

1.8.3 Valoración Funcional

El grado de discapacidad se suele valorar mediante las escalas de resultados de Glasgow (GOS) y la escala modificada de Rankin (mRS). Evalúan la repercusión de las secuelas observadas en los pacientes que han padecido una HSAe. La escala más empleada es la mRS ¹².

1.8.4 Modelos pronósticos de mortalidad

En la Tesis Doctoral realizada por Rafael Núñez en la Universidad de Murcia, se desarrolló un modelo predictivo de mortalidad precoz, definida como la ocurrida en los primeros 30 días, en los pacientes ingresados por Hemorragia Subaracnoidea espontánea. El modelo se creó a partir de cinco variables: edad, niveles de natremia, antecedentes de HTA, episodio de HEC y soporte ventilatorio. Mostró un buen rendimiento con alta sensibilidad y especificidad, y una calibración adecuada.

Valor pronosticado = probabilidad mortalidad precoz =

$$P = 1/1 + e^{-(-19,39+2,13*EpisodHECSí+0,06*Edad+1,07*HTA+1,53*soportvent+0,080*natremia)}$$

2. Hipótesis y objetivos

2.1 Hipótesis

El score pronóstico para mortalidad precoz desarrollado por R. Núñez en su Tesis Doctoral, va a predecir de manera estadísticamente significativa la mortalidad en nuestra población de pacientes ingresados en UCI con diagnóstico de HSAe.

2.2 Objetivos

Objetivo principal

Aplicar el score pronóstico de mortalidad precoz en la población de ingresados en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante con diagnóstico de HSAe y analizar su relación con la mortalidad real observada en el grupo.

Objetivos secundarios

Conocer las características descriptivas de los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante con diagnóstico de HSAe. Se analizarán variables sociodemográficas, de comorbilidad, clínicas, analíticas, radiológicas, de tratamiento y complicaciones.

Realizar un análisis de las variables seleccionadas en relación a la mortalidad en los primeros 30 días para conocer la asociación entre ambas variables.

3. Material y métodos

3.1 Diseño del estudio

Estudio observacional, retrospectivo, unicéntrico realizado en los pacientes ingresados con diagnóstico de HSAe, en todo el año 2022, en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante.

3.2 Criterios de inclusión

Todos los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Intensiva del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, de cualquier sexo, de todo el año 2022.

3.3 Criterios de exclusión

Edad inferior a 18 años, fallecimiento previo al diagnóstico de HSAe y otras causas de hemorragia intracraneal.

Se pretende aplicar un modelo pronóstico de mortalidad precoz, definida como la ocurrida en los primeros 30 días, desarrollado por R. Núñez en su Tesis Doctoral en la Universidad de Murcia.

Valor pronosticado = probabilidad mortalidad precoz =

$$P = 1/1 + e^{-(-19,39+2,13*EpisodHECSí+0,06*Edad+1,07*HTA+1,53*soportvent+0,080*natremia)}$$

Además, se busca conocer las características descriptivas de la población de Alicante ingresada por HSAe.

La información de las variables se obtuvo de la base de datos de los pacientes neurocríticos del servicio de Medicina Intensiva del HGUA Dr. Balmis, y de la revisión de las historias clínicas archivadas en el programa informático ORION-Clinic.

3.4 Análisis exploratorio

3.4.1 Variables del estudio

Las variables escogidas se corresponden con datos sociodemográficos, de comorbilidad, clínicos, analíticos, radiológicos, de tratamiento y complicaciones.

La gravedad inicial de los pacientes fue valorada mediante una de las escalas clínicas específicas de HSAe Hunt-Hess. Se utilizó como escala predictiva radiológica de Fisher aplicada a las imágenes de TC simple craneal.

Para el análisis descriptivo se ha empleado el software SPSS, comercialmente disponible.

Las variables cuantitativas con distribución normal se expresaron mediante media \pm DE, y las variables cuantitativas, edad y natremia, que no presentaron una distribución normal, se expresaron como medianas y rangos intercuartílicos. Para las variables categóricas se calculó la distribución de proporciones en frecuencias absolutas.

Se realizó un análisis univariado con cada una de las variables seleccionadas en relación a la variable respuesta, para conocer la asociación entre la variable y la mortalidad precoz. Aquellas variables cuantitativas con distribución normal fueron analizadas mediante la prueba t-student, y las que no, junto con las variables ordinales fueron analizadas mediante la prueba U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se analizaron con el test chi-cuadrado. Se consideraron estadísticamente significativas cuando con un intervalo de confianza al 95% el p-valor era menor de 0,05.

3.4.2 Variable respuesta

La variable respuesta fue la mortalidad precoz, la cual es cualitativa dicotómica. Se consideró mortalidad precoz aquella establecida en los primeros 30 días tras la instauración del sangrado.



4. Análisis de resultados

4.1 Distribución de variables

4.1.1 Distribución de variable respuesta

La variable respuesta dependiente que se seleccionó fue la mortalidad precoz, entendida como aquella ocurrida en los primeros 30 días tras es el episodio de sangrado. Durante este período fallecieron 7 pacientes del total de cincuenta y seis pacientes estudiados (12,5%). La principal etiología de *éxitus* fue la muerte encefálica.

4.1.2 Distribución de las variables seleccionadas

Se realizó un estudio descriptivo de las variables seleccionadas y se estratificó por la variable repuesta mediante un análisis univariable.

La edad media de los ingresados fue de 59 (49-70), siendo el 57% de los afectados mujeres. El análisis univariable estratificado no mostró diferencias respecto al género ni a la edad, a pesar de que el 71% de la mortalidad se asoció al sexo femenino.

En lo que respecta al tabaquismo se observó la misma distribución en ambos grupos (29%), y no mostró significancia alguna a la estratificación.

Tabla 4.1 Variables epidemiológicas

	Estratificado por mortalidad a los 30 días			valor p
	Total pacientes (n = 56) n (%)	No (n = 49) n (%)	Sí (n = 7) n (%)	
Hombre	24 (43)	22 (45)	2 (29)	0,686
Mujer	32 (57)	27 (55)	5 (71)	
Antecedente HTA	18 (32)	15 (31)	3 (43)	0,669
Tabaquismo activo	16 (29)	14 (29)	2 (29)	1,000
	mediana (p25-p75)	mediana (p25-p75)	mediana (p25-p75)	
Edad	59 (49-70)	58 (49-70)	61 (49-70)	0,941

(n: número; %: porcentaje; HTA: hipertensión arterial)

Para conocer el nivel de conciencia de los pacientes al ingreso se aplicó la Escala de Comas de Glasgow (Figura 4.1). Un 30% de los pacientes hospitalizados presentaron un coma grave al ingreso (Tabla 4.2), definido como una puntuación en la GCS menor de 9.

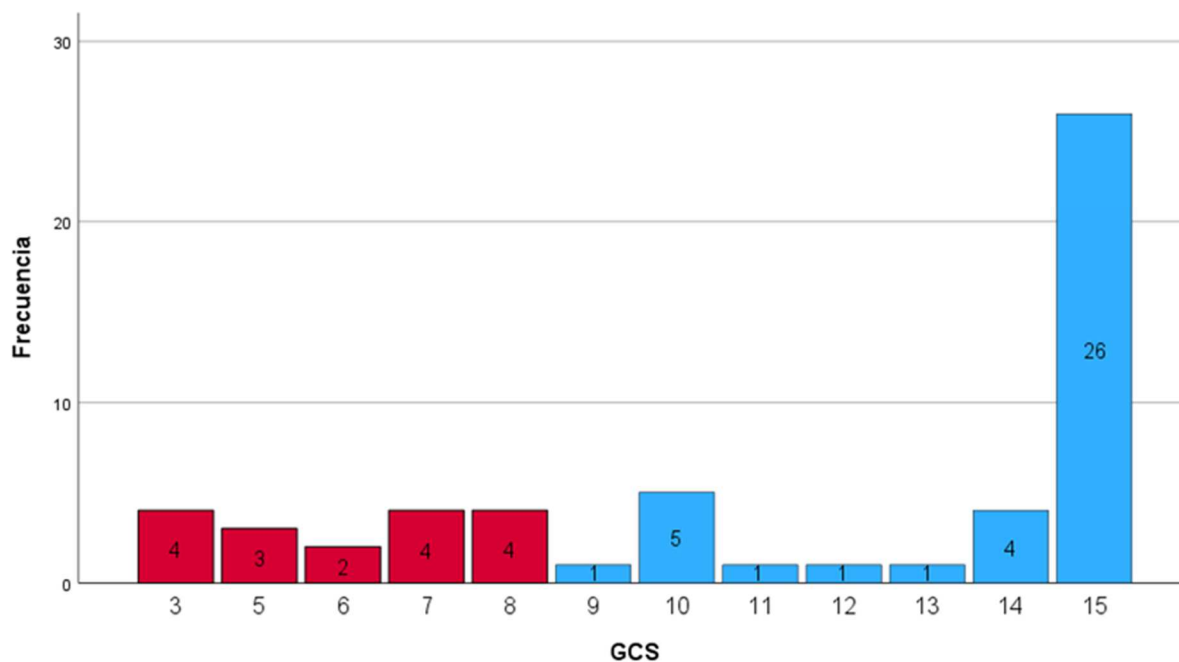


Figura 4.1 Puntuación al ingreso de la Escala de Comas de Glasgow (GCS). Las barras de color rojo reflejan puntuaciones bajas de la escala, que corresponden con un coma grave, frente a las azules que se asocian al coma moderado y leve.

Al hacer el análisis univariable se observó que aquellos pacientes con mayor deterioro del nivel conciencia presentaron una mayor mortalidad.

Al aplicar las escalas pronósticas tanto clínicas (H-H) como radiológicas (FS) se puede observar cómo los estadios IV-V y IV respectivamente, asocian mayor mortalidad, mostrando significancia estadística al estratificarlo en el caso de la escala de FS.

En treinta y ocho casos hubo que emplear soporte ventilatorio (69%) (Tabla 4.3) durante al menos 48 horas. Todos aquellos casos acabados en *éxitus* (7) fueron subsidiarios de esta medida.

Veinticuatro pacientes fueron intervenidos mediante una derivación ventricular externa (DVE) (43%) (Tabla 4.3) bien como tratamiento de la hidrocefalia o bien como procedimiento de neuromonitorización de la PIC. A través del análisis univariable estratificado se observó significancia estadística respecto a ser portador de DVE. Solamente 9 casos presentaron episodios de hipertensión endocraneal.

Valores de la natremia por encima del rango de la normalidad se ha visto que están asociados a mortalidad precoz a través del análisis univariable. El valor medio en el total poblacional fue de 140 (134-150) frente a 153 (148-156) en el grupo de *éxitus*.

Tabla 4.2 Variables de gravedad I

<i>Estratificado por mortalidad a los 30 días</i>				
	<i>Total pacientes (n = 56)</i>	<i>No (n = 49)</i>	<i>Sí (n = 7)</i>	<i>valor p</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
HUNT-HESS				
<i>I</i>	12 (21)	11 (23)	1 (14)	
<i>II</i>	14 (25)	14 (29)	-	
<i>III</i>	9 (16)	7 (14)	2 (29)	
<i>IV</i>	10 (18)	9 (18)	1 (14)	
<i>V</i>	11 (20)	8 (16)	3 (43)	0,114
FISHER				
<i>I</i>	6 (11)	6 (12)	-	
<i>II</i>	5 (9)	5 (10)	-	
<i>III</i>	13 (23)	13 (27)	-	
<i>IV</i>	32 (57)	25 (51)	7 (100)	0,027
GCS ingreso				
<i>coma leve (14-15)</i>	30 (54)	29 (59)	1 (14)	
<i>coma mod (9-13)</i>	9 (16)	8 (16)	1 (14)	
<i>coma grave (< 8)</i>	17 (30)	12 (25)	5 (72)	0,012

(n: número; %: porcentaje; GCS: Glasgow Come Scale)

Tabla 4.3 Variables de gravedad II

<i>Estratificado por mortalidad a los 30 días</i>				
	<i>Total pacientes (n = 56)</i>	<i>No (n = 49)</i>	<i>Sí (n = 7)</i>	<i>valor p</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Soporte ventilatorio</i>	38 (69)	31 (63)	7 (100)	0,084
<i>Episodio HEC</i>	9 (16)	6 (12)	3 (43)	0,074
<i>Drenaje ventricular</i>	24 (43)	18 (37)	6 (86)	0,035
<i>Isquemia cerebral tardía</i>	14 (25)	11 (22)	3 (43)	0,35
	<i>mediana (p25-p75)</i>	<i>mediana (p25-p75)</i>	<i>mediana (p25-p75)</i>	
<i>Natremia (mmol/L)</i>	140 (134-150)	137 (134-150)	153 (148-156)	0,005

(n: número; %: porcentaje; HEC: hipertensión endocraneal)

Se procedió al cierre endovascular del aneurisma mediante coils en 33 pacientes (59%), mientras que en 10 casos (18%) se intervino quirúrgicamente con clipaje. En 2 casos el aneurisma no fue intervenido por mala situación clínica de los pacientes.

Tampoco fueron intervenidos los 8 casos con sangrado en patrón perimesencefálico (14%) en los cuales a través de pruebas de imagen no se identificó aneurisma. Todos ellos llevaron una buena evolución y buen pronóstico.

Tabla 4.4 Variables de cierre del aneurisma

<i>Estratificado por mortalidad a los 30 días</i>				
	<i>Total pacientes (n = 56)</i>	<i>No (n = 49)</i>	<i>Sí (n = 7)</i>	<i>valor p</i>
	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	<i>n (%)</i>	
<i>Coils</i>	33 (59)	29 (59)	4 (57)	1,000
<i>Clipaje</i>	10 (18)	9 (18)	1 (14)	
<i>Perimesencefálico</i>	8 (14)	8 (16)	-	-
<i>Sin tto</i>	5 (9)	3 (6)	2 (29)	-

(n: número; %: porcentaje)

4.2 Aplicación del Score pronóstico

Entre todos los pacientes (56) fallecieron 7 individuos, obteniendo así una mortalidad real del 12,5%. Si excluimos aquellos casos que solamente ingresaron en CIME la cifra asciende hasta el 14%.

La mortalidad pronosticada en nuestro grupo de casos es del $15,7\% \pm 21,8$. Aquellos pacientes que estuvieron ingresados en UCI mostraron una probabilidad del $17,5\% \pm 22,4$, frente al grupo CIME, en el cual no hubo ningún fallecimiento, que mostró una mortalidad pronóstico $<0,01\%$.

Para conocer la asociación estadística entre ambas mortalidades se hizo un análisis univariable, donde la variable de respuesta fue la mortalidad real. Con un p-valor de 0,137 y un intervalo de confianza al 95%, se aceptó la hipótesis nula. Por lo tanto, ambas variables son independientes entre sí.



5. Discusión

La Hemorragia Subaracnoidea (HSA) es un tipo poco común de infarto, pero que aparece de manera brusca en individuos aparentemente sanos. Un tercio de los pacientes fallecen, y entre aquellos que sobreviven, al menos uno de cada cinco tendrá algún grado de dependencia. Por lo tanto, predecir este tipo de resultados permite poder tomar diferentes decisiones terapéuticas.

Los modelos pronósticos están pensados para predecir las posibilidades de un cambio en el estado de salud de un paciente. No se busca explicar la etiología de la enfermedad ni su posible evolución. El principal objetivo es servir de apoyo al facultativo a la hora de orientar la actitud terapéutica. Generalmente con estos modelos se busca la simplicidad, de manera que se puedan aplicar al ingreso del paciente. Por ello, las variables han de ser fácilmente medibles o evaluables.

En la Tesis Doctoral de R. Núñez se creó un nuevo modelo pronóstico específico para HSAe, enfocado en predecir mortalidad precoz, y se aplicó en aquellos pacientes ingresados en la UCI del HCUVA de Murcia. Se trata de un modelo multivariable compuesto por 5 variables independientes: episodios de HEC, peor valor de natremia, edad, antecedente de HTA y necesidad de soporte ventilatorio.

El valor del score obtenido en el estudio para la mortalidad predicha fue del 12%, siendo la mortalidad real del 14%. La pendiente de la curva de calibración determinó una ligera infraestimación del riesgo de mortalidad. En nuestro estudio no se ha observado dicho fenómeno, al contrario, el valor obtenido del score (15,7%) fue mayor al de la mortalidad real (12,5%).

Al comparar la mortalidad real con la mortalidad predicha se objetivó la ausencia estadísticamente significativa, de dependencia entre ambas.

En los últimos años se han publicado otros modelos predictivos de pronóstico aunque con diferentes objetivos.

El modelo SAHIT²⁰ (Subarachnoid Hemorrhage International Trialist) se conformó de 3 modelos predictivos creados a raíz de una muestra de 10.936 pacientes. Toda esta información se obtuvo de cinco estudios internacionales aleatorizados y dos registros hospitalarios, que conformaban una base de datos internacional de hemorragia subaracnoidea (SAHIT).

Los 3 modelos fueron los siguientes: *core* el cual incluía la edad, el grado al ingreso en la escala WFNS y antecedentes de HTA; *neuroimaging* que sumaba al modelo anterior el tamaño y la localización del aneurisma, y el grado de la escala de Fisher modificada; y por último, *full model* que ampliaba el modelo *neuroimaging* con la modalidad de tratamiento (cirugía o procedimiento endovascular).

El objetivo era evaluar la capacidad de estos modelos para predecir mortalidad y estado funcional, mediante la escala de Resultados de Glasgow (GOS), a los 3 meses. Se

desarrolló la validación en un grupo de 3.355 pacientes, y se mostró un buen rendimiento de los 3 modelos. Sin embargo, se observaron peores resultados de mortalidad en la validación externa.

Konczalla et al ²¹ compararon la era pre-ISAT (pre-coiling) (1980-1995) con la post-ISAT en pacientes con hemorragia subaracnoidea con grado V en la escala de Hunt-Hess. Estos investigadores observaron un aumento de la mortalidad a los 30 días mayor en la era pre-ISAT (83%) que en la post-ISAT (39%).

La mortalidad real del modelo SAHIT fue del 13%, similar a la obtenida en nuestro estudio (12,5%), y similar a la observada en la Tesis de R. Núñez (14%), a pesar de lo que se muestra en la literatura, que alcanza el 30%.

La frecuencia de mortalidad observada en estos estudios refuerza nuestros resultados, los cuales difieren de la encontrada en la literatura. Por ejemplo, la mortalidad alcanzada en Konczalla et al en el grupo post-ISAT es del 39%, sin embargo, en este estudio solamente se incluyeron aquellos pacientes con un grado de Hunt-Hess elevado, es decir, pacientes con mayor deterioro neurológico, y como consecuencia mayor riesgo de mortalidad.

Además, la frecuencia total de HSAe en nuestro estudio se pudo ver afectada por la pandemia COVID-19 pues a principio de 2022 todavía había muchos casos que ocupaban parte de las camas de la UCI. A diferencia del estudio realizado por R. Núñez cuyos pacientes incluidos comprendieron desde 2014 hasta 2019.

Como todos los modelos de predicción, ayudará a la toma de decisiones médicas y servirá para dar una información más adecuada tanto al paciente como a los familiares. Sin embargo, no podemos olvidar que las pruebas estadísticas jamás deberán sustituir al juicio clínico, ni eliminarán totalmente la incertidumbre presente en cualquier decisión médica.

Otros objetivos.

Se realizó un análisis descriptivo del grupo a estudio, y se relacionó cada una de las variables seleccionadas con la variable respuesta (mortalidad precoz).

La edad media de la población afectada por la HSAe es de 55 años. En lo que respecta a nuestra población a estudio mostró una mediana de edad de 59 (49-70), sin mostrar diferencias entre los dos grupos al estratificarlos por mortalidad a los 30 días. En el modelo de R. Núñez la edad media de los pacientes que fallecieron fue diez veces mayor que la del grupo de supervivientes (57 ± 13 vs. 65 ± 15).

El papel del género en las enfermedades vasculares ha sido estudiado en numerosas ocasiones. Ser mujer supone un riesgo aumentado de 1,6 de padecer HSAe ¹. Sin embargo, el análisis univariable estratificado, tanto en nuestro estudio como en el de R. Núñez, no mostró significancia estadística en relación al sexo.

El descenso de la incidencia de la HSAe en estas últimas décadas se ha visto asociada a una disminución de la prevalencia de sus dos principales factores de riesgo, la hipertensión arterial y el tabaquismo. La HTA se ha identificado como el principal factor de riesgo para la rotura del aneurisma. En nuestro estudio el 43% de los fallecidos tenían HTA, aunque sin mostrar significancia estadística.

Ni en nuestro estudio ni en el de R. Núñez el tabaquismo presentó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Aproximadamente el 30% de los pacientes con HSAe presentan alteraciones hidroelectrolíticas durante su evolución. Los niveles anormales séricos de sodio han sido identificados como un contribuidor de pronóstico clínico adverso. En Beseoglu et al ²¹ se observó la asociación entre la instauración precoz de hipernatremia con una mayor mortalidad. El mecanismo fisiopatológico es producido por una lesión directa del hipotálamo anterior debido a la hemorragia y su consecuente aumento de la presión intracraneal. Esto produce la disrupción de los receptores de vasopresina y como consecuencia un aumento de la natremia. Además, se relacionó el grado de extensión de la lesión cerebral precoz (LCP) con el aumento de la natremia, pero no con la isquemia cerebral tardía (ICT).

En nuestro caso, 24 (43%) pacientes tuvieron algún valor mayor a 145 mmol/L durante su evolución, siendo la mediana 151 (149-154). Presentó significancia estadística (p-valor 0,005) lo cual implica la asociación entre ambas variables, natremia y mortalidad precoz.

Durante el ingreso de los pacientes por HSAe el 54% presentarán hipertensión endocraneal (HEC). Generalmente aquellos pacientes con un deterioro clínico (bajo grado en la GCS y H-H) presentan niveles más elevados de la PIC. Sin embargo, se ha observado que hasta en un 48% de los pacientes con un buen nivel clínico también presentan alteraciones moderadas o graves de la PIC. Por ello, aunque se haya asociado la HEC a un peor resultado clínico, no se puede considerar un factor predictor

independiente de mortalidad ²³. Solamente el 16% de la población de nuestro estudio presentó HEC durante el ingreso, presentándose el 43% en aquellos que fallecieron. En la Tesis de R. Núñez el 23% de los casos desarrolló HEC, siendo la gran mayoría en el grupo de fallecidos (66%).

El 38-65% de los ingresados requerirán soporte ventilatorio durante su ingreso, porcentaje superior al observado en otras patologías neurovasculares ²⁴. Su uso está condicionado principalmente por el nivel de conciencia de los pacientes. El 69% de los casos fue subsidiario de ventilación mecánica en nuestro estudio, frente a un 40% en el modelo de R. Núñez. Sin embargo, en nuestra población no hubo asociación estadísticamente significativa, a pesar de que todos los fallecidos necesitaron soporte ventilatorio.

Las escalas de gravedad clínica a pesar de ser específicas para pacientes con HSAe no están recomendadas como predictores individuales de mortalidad. El grado en la escala de WFNS al ingreso tuvo el efecto pronóstico más elevado de entre las variables estudiadas en el modelo SAHIT (R^2 parcial = 12%) ²⁰.

Actualmente, en el periodo post-ISAT hay más pacientes con H-H con peores grados, respecto a épocas anteriores. Esto se puede explicar debido a la calidad de las pruebas de imagen, que es capaz de detectar más casos, y la red sanitaria que permite una rápida derivación a centros especializados. En nuestra población el 20% de los pacientes presentaron un grado V en la escala H-H, frente al 17% en el estudio de R. Núñez.

Nuestra frecuencia de individuos portadores de derivación ventricular externa como tratamiento terapéutico o monitorización de la PIC fue del 43%, alcanzando el 86% en el grupo de fallecidos y siendo estadísticamente significativo. Comparándolo con el modelo de R. Núñez la incidencia fue del 39%, siendo 75% al grupo *éxitus*.

En general, las frecuencias observadas en ambos estudios han sido similares, observando algunas distinciones con respecto a la literatura. Las principales diferencias en nuestro estudio las encontramos en lo que respecta a la ausencia de asociación entre la variable respuesta y algunas de las variables seleccionadas, y que sí se encontraron en el estudio de R. Núñez, y que pueden explicarse debido al tamaño muestral de nuestro estudio.

6. Conclusiones

- La mortalidad real de nuestro estudio fue del 12,5%, a diferencia de lo encontrado en la literatura donde alcanza un tercio de los pacientes. Sin embargo, en el modelo de R. Núñez se observa una mortalidad similar, del 14%.
- El valor obtenido del score para mortalidad a los 30 días fue $15,7\% \pm 21,8$ y no se observó relación estadísticamente significativa con la mortalidad real.
- Más mujeres fueron afectadas por la HSAe (57%), siendo mayor la diferencia en el grupo de fallecidos (71%), pero sin tener asociación el género con la mortalidad precoz.
- A pesar de que la edad sea una de las principales variables de los score pronósticos empleados para HSAe, en nuestro estudio no se observó relación con la mortalidad.
- Aproximadamente el 30% de los pacientes durante su evolutivo presentan alteraciones hidroelectrolíticas. En nuestro estudio el 43% presentaron valores elevados de natremia, siendo la mediana 151 (149-154) y observando asociación con la variable respuesta.
- Aunque las escalas no se recomiendan que se empleen como predictores de mortalidad individual, puntuaciones bajas en la GCS y altos grados en la escala de FS se han asociado a mortalidad en los pacientes de este estudio.
- El 86% de los fallecidos fueron subsidiarios de intervención mediante DVE como tratamiento o monitorización de la PIC. La frecuencia fue similar en el estudio de R. Núñez (75%).

BIBLIOGRAFÍA

1. Etminan N, Chang H, Hackenberg K, de Rooji N, Vergouwen M, Rinkel G et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population. *JAMA Neurol.* 2019; 76: 588-597
2. Fragata I, Canhão P. Imaging predictors of outcome in acute spontaneous subarachnoid hemorrhage: a review of the literature. *Acta Radiol.* 2019; 60: 247-259
3. Classen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2022; 400: 846-62
4. Vivancos J, Gilo F, Frutos R, Maestre J, García-Pastor A, Quintana F et al. Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Sistemática diagnóstica y tratamiento. *Neurologia.* 2014; 29: 353-370
5. Perry J, Sivilotti M, Émond M, Hohl C, Khan M, Lesiuk H et al. Prospective Implementation of the Ottawa Subarachnoid Hemorrhage Rule and 6-Hour Computed Tomography Rule. *Stroke.* 2020; 51: 424-430
6. Kassell N, Torner J, Haley E, Jane J, Adams H, Kongable G. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg.* 1990; 73: 18-36
7. Vergouwen M, Vermeulen M, van Gjin J, Rinkel G, Wijdicks E, Muizelaar P et al. Definition of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage as an Outcome Event in Clinical Trials and Observational Studies. *Stroke.* 2010; 41: 2391-2395
8. Galea J, Dulhanty L, Patel H, UK and Ireland Subarachnoid Hemorrhage Database Collaborators. Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke.* 2017; 48: 2958-2963
9. Engquist H, Lewén A, Howells T, Johnson U, Ronne-Engström E, Nilsson P et al. Hemodynamic Disturbances in the Early Phase After Subarachnoid Hemorrhage: Regional Cerebral Blood Flow Studied by Bedside Xenon-enhanced CT. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2018; 30: 49-58
10. Van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius J, Slotty PJ, Schneider T, Restin T et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev.* 2018; 41: 917-930

11. Macdonald RL, Schweizer T. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2017; 389: 655-66
12. Lovelock C, Rinkel G, Rothwell P. Time trends in outcome of subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2010; 74: 1494-1501
13. Van der Steen W, Leemans E, Van den Berg R, Roos Y, Marquering H, Verbaan D et al. Radiological scales predicting delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage: systemic review and meta-analysis. *Neuroradiology*. 2019; 61: 247-256
14. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt J, Lee K, Badjatia N, Agarwal S et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Critical care*. 2015; 19: 309-319
15. Drake C, Hunt W, Sano K, Kassel N, Teasdale G, Pertuiset B. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg*. 1988; 68: 985-986
16. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975; 1: 480-484
17. Núñez R. Hemorragia Subaracnoidea Espontánea: Desarrollo y Validación de un Modelo Predictivo de Mortalidad Precoz [Tesis Doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2022. Recuperado a partir de: <https://digitum.um.es/digitum/handle/10201/124803>
18. Akinkuro O, Vivas-Buitrago T, Haranhalli N, Ganaha S, Mbabuike N, Turnbull M et al. Predictors of Ventriculoperitoneal shunting following Subarachnoid Hemorrhage treated with External Ventricular Drainage. *Neurocrit Care*. 2020; 32: 755-764
19. De Rooij N, Rinkel G, Dankbaar J, Frijns C. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke*. 2013; 44: 43-54
20. Jaja B, Saposnik G, Lingsma H, Macdonald E, Thorpe K, Mamdani M et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ*. 2018; 360
21. Beseoglu K, Ertinay N, Steiger H, Hanggi D. The relation of early hypernatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014; 123: 164-168

22. Konczalla J, Seifert V, Beck J, Güresir E, Vatter H, Raabe A et al. 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; 128: 100-110
23. Heuer G, Smith M, Elliot P, Winn R, LeRoux P. Relationship between intracranial pressure and other clinical variables in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004; 101: 408-16
24. Lahiri S, Mayer S, Fink M, Lord A, Rosengart A, Mangat H. Mechanical Ventilation for Acute Stroke: A multi-state Population-based study. *Neurocrit Care.* 2015; 23: 28-32

