

DESENLACE FUNCIONAL Y HEMOGLOBINA EN
PACIENTES NEUROCRITICOS CON HEMORRAGIA
SUBARACNOIDEA A 2600 msnm

**DESENLACE FUNCIONAL Y HEMOGLOBINA EN
PACIENTES NEUROCRITICOS CON HEMORRAGIA
SUBARACNOIDEA A 2600 msnm**

INVESTIGADORES:

CARLOS MARIO PALOMINO¹

JORGE ARMANDO CARRIZOSA GONZÁLEZ²

JOSÉ NEL CARREÑO RODRÍGUEZ³

1. Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad del Rosario, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
2. Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Epidemiología, Universidad del Rosario, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia
3. Neuro Cirujano- Intensivista, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
HOSPITAL UNIVERSITARIO FUNDACION SANTA FE DE BOGOTA
BOGOTA 2019

“La Universidad del Rosario ni la Fundación Santafé de Bogotá, se hacen responsables de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velarán por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

Tabla de contenido

1.	Resumen	5
2.	Abstract	6
3.	Introducción	7
4.	Justificación	10
5.	Marco teórico	12
6.	Objetivos.....	22
6.1	Objetivo general.....	22
6.2	Objetivos específicos	22
7.	Materiales y métodos.....	23
7.2.	Metodología de la investigación	24
7.4.	Lugar de estudio	25
7.5.	Marco muestral.....	25
7.6.	Muestra.....	25
8.	Criterios de inclusión y exclusión.....	26
8.1.	Criterios de inclusión	26
8.2.	Criterios de exclusión.....	27
9.	Hipótesis de trabajo.....	27
10.	Conducción del estudio.....	28
10.2.	Control de sesgos.....	28
10.3.	Análisis estadístico.....	29
11.	Consideraciones éticas.....	30
12.	Conflicto de intereses	31
13.	Organigrama	¡Error! Marcador no definido.
14.	Cronograma	¡Error! Marcador no definido.
15.	Presupuesto	¡Error! Marcador no definido.
16.	Resultados.....	31
20.	Discusión	39
21.	Conclusiones	41
22.	Referencias	43

1. Resumen

Introducción: la hemorragia subaracnoidea (HSA) es una patología del sistema nervioso central, con una elevada morbimortalidad. Los ensayos clínicos con terapias farmacológicas posiblemente no se vean afectados por la ubicación geográfica del paciente, particularmente por la altura a diferencia de la terapia con hemoderivados cuya relación con la presión atmosférica y el transporte de oxígeno genera incógnitas en ciudades de diferente altitud.

Objetivo: Evaluar la relación del desenlace funcional neurológico favorable (Rankin modificado <3) vs. desfavorable (Rankin modificada ≥ 4) y su relación con el punto de corte de 10 gr/dl hemoglobina previo a transfusión, en pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, hospitalizados en la unidad de cuidados neurocríticos del Hospital Universitario Fundación Sante Fe de Bogotá a 2600 ms. n. m.

Metodología: Estudio observacional retrospectivo de casos y controles basado en una cohorte histórica de pacientes con HSA, de enero 2010 a diciembre 2018 en Unidad de Cuidado Intensivo Neurológico.

Resultados: No se encontró una relación entre desenlace funcional favorable y transfusión con nivel de hemoglobina con punto de corte de 10 gr/dL OR 1.111 ($p= 0.865$ 95% IC 0.328 - 3.755).

Conclusión: No se demostró una asociación favorable o desfavorable entre el punto de corte de hemoglobina y el desenlace neurológico funcional, no es posible realizar una recomendación frente al umbral transfusional. No se evidenció un efecto deletéreo de la transfusión sanguínea, no se evidenció aumento de episodios de vaso espasmo o isquemia cerebral tardía.

Palabras clave: Hemoglobina, Altitud, Hemorragia Subaracnoidea, Transfusión, Funcionalidad

2. Abstract

Introduction: subarachnoid hemorrhage (SAH) is a devastating pathology of the central nervous system, with high morbidity and mortality. Clinical trials of pharmacological therapies may not be affected by the patient's geographic location, particularly by height as therapy with blood products whose relationship with atmospheric pressure and oxygen transport generates areas of uncertainty in cities of higher altitude.

Objective: To evaluate the relationship of favorable neurological functional outcome (modified Rankin <3) vs. unfavorable (modified Rankin \geq 4) with a cut-off point of 10 gr / dl hemoglobin prior to transfusion in patients diagnosed with subarachnoid hemorrhage, hospitalized in the neurocritical care unit of the Santa Fe de Bogotá Foundation at 2600 ms. n. m.

Methodology: Retrospective observational study of cases and controls based on a historical cohort of patients with SAH, from January 2010 to December 2018 in the Neurological Intensive Care Unit.

Results: No relationship was found between favorable functional outcome and transfusion with hemoglobin level with cut-off point of 10 gr / dL OR 1,111 (p = 0.865 95% CI 0.328 - 3.755)

Conclusion: A favorable or unfavorable association between the hemoglobin cut-off point and the functional neurological outcome was not demonstrated, it is not possible to make a

recommendation against the transfusion threshold. No deleterious effect of blood transfusion was evident, no increase in episodes of spasm vessel or late cerebral ischemia.

Keywords: Hemoglobin, Altitude, Subarachnoid Hemorrhage, Transfusion, Functionality

3. Introducción

La hemorragia subaracnoidea es considerada una de las patologías de mayor complejidad en su manejo dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos. Pese a que en las últimas dos décadas se ha logrado una reducción en la tasa de mortalidad de un 50% a un rango entre el 24% al 10%, esta continúa siendo una cifra considerable. Pero más allá de la mortalidad, las limitaciones funcionales neurológicas de los pacientes que logran egresar de la UCI continúan siendo significativas(1) (2) (3)(4). En su mayoría, estas limitaciones se encuentran relacionadas con nuevos episodios de re-sangrado, que se presentan hasta en un 4% de los pacientes, con un incremento diario del riesgo de re sangrado de 1,5% hasta el día 13 de hospitalización en pacientes con un manejo no oportuno de sitio de sangrado (5). Otra de las causas para las limitaciones funcionales asociadas a la HSA, es la presencia de zonas de isquemia cerebral tardías, dadas por un aumento en los requerimientos metabólicos y un aporte inadecuado de oxígeno para suplir la demanda metabólica del tejido cerebral. Estas zonas de isquemia frecuentemente se encuentran en relación con episodios de vaso espasmo cerebral y de un transporte inadecuado de oxígeno al tejido cerebral como consecuencia de bajos niveles de hemoglobina. Por estas razones se busca una corrección quirúrgica o endovascular de las lesiones aneurismáticas, la disminución de la demanda metabólica del tejido cerebral y un aumento del aporte de oxígeno a este nivel(6).

El vasoespasmio cerebral es un evento crítico para el desenlace neurológico de los pacientes, ya que se presenta hasta en un 30% de los pacientes y de estos, el 20% a 30% desarrollan zonas de isquemia cerebral tardía (2). Se ha demostrado una relación directamente proporcional entre estas zonas y el diagnóstico funcional del paciente al momento del egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos, y se han vinculado como la causa de muchas de las limitaciones motoras y cognitivas en los pacientes. Estas secuelas funcionales pueden ser permanentes hasta después de un proceso de rehabilitación neurológica, ya que tan solo el 35% de los pacientes tienen una recuperación aceptable (7). Actualmente la terapia con nimodipino es la única estrategia farmacológica con evidencia efectiva frente al manejo de las alteraciones del flujo cerebral generadas por los episodios de vasoespasmio, con una reducción hasta del 33% (95% CI, 25%–41%) en la presencia de déficit isquémico (8).

Aunque la nimodipina en principio fue diseñada como un “vasodilatador cerebral” en pacientes con vasoespasmio, lo cierto es que esta acción está sumamente cuestionada en la literatura. De hecho, la nicardipina ha tenido un mucho mejor potencial vasodilatador. Sin embargo, en los estudios a largo plazo, las disminuciones en morbi-mortalidad atribuibles al tratamiento con nimodipina, que demuestra un menor potencial vasodilatador, son muy superiores a los de la nicardipina con un mejor perfil en ese sentido(9). Esto inmediatamente obliga a pensar en que es la perfusión de oxígeno la clave para disminuir los efectos deletéreos de la hemorragia subaracnoidea sobre el cerebro y que las secuelas no están directamente relacionadas con la contracción de las arterias sino con la imposibilidad de perfundir los tejidos distales a los vasos estrechados. Por ende, asegurar una adecuada perfusión de oxígeno es la mejor estrategia para minimizar el déficit isquémico tardío(10).

Ya que la perfusión de los tejidos depende en parte del gasto cardiaco, pero fundamentalmente de la saturación de la hemoglobina, asegurar una hemoglobina óptima que permita balancear la entrega de oxígeno con la viscosidad de la sangre, se antoja lógico en el escenario de la hemorragia subaracnoidea. En todo el cuidado crítico asegurar buenos niveles de hemoglobina es la herramienta más importante contra la isquemia. Sin embargo, ello no implica aumentar sin control los niveles de hemoglobina a través de transfusiones no indicadas, sino balancear la entrega de oxígeno con un valor de hematocrito (y por ende de viscosidad) que favorezca la perfusión y minimice las transfusiones innecesarias que además tienen un efecto inmunológico indeseable, que excede los propósitos de este trabajo. Ello ha hecho que en los diferentes estudios de cuidado crítico se haya tratado de establecer valores óptimos de hemoglobina. Lamentablemente, a pesar de ser el vasoespasmó una entidad causante por naturaleza de hipoxia isquémica, no existen recomendaciones en la literatura que establezcan cual es el valor óptimo de hemoglobina. En las recientes guías del manejo general del paciente con lesión neurológica aguda de LABIC (Latin American Brain Injury Consortium) se describen dos particularidades: La única guía que menciona un valor óptimo de hemoglobina en hemorragia subaracnoidea, es la británica que sugiere un valor de 9 como el mínimo. Segundo paradójicamente los estudios de transfusiones en hemorragia subaracnoidea han mostrado incrementos significativos en la morbi-mortalidad, mismos efectos mostrados por la anemia. Por lo tanto, el médico intensivista se ve enfrentado a una paradoja: Transfundir incrementa la mortalidad, pero la anemia también, por lo tanto ¿qué debe hacer? Estudios como los de Naidech AM y cols. quienes realizaron un estudio prospectivo reportan que niveles superiores a 10 mg/dL generan un mejor desenlace en los en términos de mortalidad y morbilidad representado en menor discapacidad funcional

cognitiva y motora(11). Con esta evidencia, este nivel de hemoglobina puede ser punto de corte para iniciar un proceso de transfusión y ser implementado como parte de la estrategia para el manejo de la HSA. Sin embargo este estudio tiene una validez externa limitada debido a que solo se analizaron 44 pacientes y se necesitan estudios confirmatorios adicionales que soporten esta hipótesis (11). Del otro lado los estudios de Elterman y cols. Y Carlson y cols. demuestran que transfundir produce incrementos de morbimortalidad en un 17% y un aumento en la incidencia de síndrome de distres respiratorio agudo (12). La importancia de la determinación de este nivel óptimo de hemoglobina radica en el papel principal que juega en la fisiopatología de las zonas de isquemia, ya que es esta la encargada de suplir los requerimientos metabólicos de oxígeno del tejido cerebral durante este periodo de estrés metabólico(13)(14)(15).

Es por esto que la reanimación cerebral se debe enfocar en los factores que pueden ser modificables tales como la hemoglobina, y el impacto de esta intervención debe ser evaluada en términos de funcionalidad neurológica del paciente posterior al egreso de la Unidad de Cuidados Intensivos por medio de la escala de Rankin modificada(16). Esta identificación del nivel óptimo de hemoglobina en los pacientes con HSA es de particular interés para la UCI del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, cuya ubicación en la ciudad de Bogotá con una altitud por encima de los 2000 metros sobre el nivel del mar, puede generar una variación en los resultados reportados en estudios similares realizados en otras altitudes.

4. Justificación

La hemorragia subaracnoidea es considerada una de las enfermedades más devastadoras actualmente dentro de las patologías del sistema nervioso central, esto asociado a la imposibilidad de disminuir la cantidad de sangrado asociado al episodio inicial y las

potenciales complicaciones posteriores al mismo. A diferencia de eventos isquémicos, que pueden tener una adecuada evolución con un manejo farmacológico dado en un tiempo apropiado y con esto lograr la recuperación de mucho del tejido hipóxico isquémico, los cuadros hemorrágicos no tienen un manejo diferente al aseguramiento del lugar del sangrado y posible drenaje del volumen sanguíneo extravascular. Por esto, las estrategias no quirúrgicas tienen un impacto crítico en los desenlaces de los eventos hemorrágicos en términos de mortalidad y morbilidad(5).

Como parte esencial de la evolución de una hemorragia subaracnoidea es necesario anticiparse a estados anormales de balance entre la demanda y el aporte de oxígeno, los cuales son los responsables del desarrollo de zonas de isquemia cerebral tardía y, por ende, de las limitaciones funcionales y cognitivas del paciente al momento del egreso. Estas zonas de isquemia se presentan como consecuencia de episodios de vasoespasma cerebral y la anemización de los pacientes durante la hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos(7)(2)(17). Existe evidencia suficiente de diferentes estrategias de manejo farmacológico y de vigilancia del vaso espasmo cerebral, no siendo así, para un correcto manejo de los niveles de hemoglobina. No existe una recomendación formal frente a la corrección de la anemia en estos pacientes y se conoce ampliamente que los niveles de hemoglobina y hematocrito se encuentran disminuidos por debajo del requerimiento metabólico en el 15% al 29% de los pacientes a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (18)(19)(33) . De igual manera Kramer AH y cols. describen que cerca de dos tercios de los pacientes ingresan con niveles de hemoglobina inferiores a 12 gr/dL y posteriormente inician una disminución de aproximadamente 5 gr/dL por día (21).

Teniendo como base la fisiología del transporte de oxígeno y la demanda metabólica del mismo a nivel del sistema nervioso central, se conoce que el nivel de saturación de la hemoglobina es dinámico y cambia de acuerdo a factores ambientales como la presión parcial de oxígeno atmosférico, el cual es directamente proporcional a la altura sobre el nivel del mar(22)(6). Este último factor nunca se ha evaluado como un determinante, y es por eso por lo que la realización de un protocolo en la ciudad de Bogotá sobre los 2600 metros sobre el nivel del mar tiene gran importancia teniendo en cuenta que existen más de 65 ciudades con poblaciones mayores a 100.000 habitantes sobre los 2000 metros sobre el nivel del mar y el 90% de estas se encuentran en América Latina.

5. Marco teórico

Las patologías cerebrovasculares son consideradas como la segunda causa de mortalidad en los países industrializados, según datos de la Organización Mundial de la Salud, solo superada por eventos isquémicos coronarios (23). Dentro de los eventos cerebrovasculares, la hemorragia subaracnoidea representa aproximadamente entre el 6-8% de todos los eventos de los cuales el 75% al 80% son secundarios a ruptura espontánea de un aneurisma (7). Con una incidencia de entre 6 a 8 casos por cada 100.000 habitantes en países occidentales, en Estados Unidos se presentan entre 16.000 y 30.000 nuevos casos por año y con aproximadamente 600.000 a nivel mundial anualmente (24)(25), la incidencia más alta para esta enfermedad se encuentra en Japón donde se tienen datos de 22 pacientes por cada 100.000 habitantes(5)(26).

Aunque en nuestra región se considera que la incidencia de la enfermedad es más baja, de aproximadamente 4,2 casos por cada 100.000 habitantes, los eventos cerebrovasculares continúan siendo la segunda causa de mortalidad en países en desarrollo económico como el nuestro(23) (26). Es posible que este número sea mucho mayor ya que el sub diagnóstico de pacientes que fallecen antes del ingreso a una institución de salud, y la no realización de autopsia de los mismos, son un factor que pueden alterar estos datos, lo que se debe tener en cuenta ya que tiene una mortalidad de 47% posteriormente al ictus(5)(24).

En los últimos años se han generado gran interés en el manejo de las patologías neurológicas en la Unidad de Cuidados Intensivos lo que ha permitido la generación de nuevos protocolos con escalas de evaluación y predicción de la mortalidad asociada a la HSA(3). En diferentes estudios se reportan cifras de mortalidad asociadas a esta patología que varían, desde un 50% hasta un 14%, lo cual continua siendo significativo(1)(2)(3)(4). Esta variabilidad se relaciona con la dificultad en el manejo de las múltiples y variadas complicaciones que se desarrollan posterior al evento primario, el vasoespasmó es el principal evento relacionado, este se puede presentar hasta en un tercio de los pacientes con diagnóstico de HSA, a estos episodios de se atribuyen el desarrollo de zonas de isquemia cerebral tardía las cuales se relacionan estrechamente con el déficit neurológico cognitivo y motor de los pacientes al momento del egreso del paciente de la Unidad de Cuidados Intensivos y de la rehabilitación neurológica(7)(2)(3).

Como principal objetivo para la prevención de estas complicaciones, es necesario optimizar el manejo de los pacientes con HSA en la unidad de cuidados neurointensivos, mediante estrategias de prevención, vigilancia y manejo de las complicaciones, dentro de estas

encontramos el control de los niveles de hemoglobina. Actualmente, hay escasos estudios que determinaran un valor óptimo de esta proteína en pacientes con HSA. El papel central de la hemoglobina radica en la fisiopatología de las zonas de isquemia, debido a que es esta la encargada de suplir los requerimientos metabólicos de oxígeno del tejido cerebral durante el periodo de estrés metabólico(9)(10)(11).

La incidencia de anemia en pacientes que ingresan a las unidades de cuidado intensivo es de aproximadamente 87% (95% CI: 83.6 a 89.9) para los hombres y 79.6% (74.8 a 83.7) para las mujeres con puntos de corte para el diagnóstico de anemia niveles de hemoglobina de <13 gr/dL y <11,5 gr/dL respectivamente(12). Anteriormente se pensaba que este estado no era muy bien tolerado por los pacientes en estado crítico en la Unidad de Cuidados Intensivos y se buscaba una corrección rápida de estos niveles, basándose en hallazgos encontrados en estudios que demostraron una reducción de la mortalidad en pacientes que recibieron transfusiones como estrategia de corrección de los niveles de hemoglobina (13)(29).

Esta idea cambio posterior a los datos encontrados en 1999 en el estudio TRICC, en este se evidenció que no hay una clara diferencia en términos de mortalidad entre las estrategias de transfusión restrictiva (niveles de hemoglobina para transfusión cercanos pero no inferiores a 7 gr/dL), frente a las estrategias liberales (niveles mínimos de hemoglobina de 10 gr/dL)(13)(15). Recientemente un meta-análisis de 31 protocolos de estudios clínicos aleatorizados, no evidenciaron diferencia entre las estrategias, en cuanto a la mortalidad o incidencia de eventos coronarios fatales o no fatales(16)(17)(18). Sin embargo cabe resaltar que dentro de estos protocolos no se han incluido pacientes con diagnósticos neurológicos, por lo cual se carece de datos puntuales para patologías del sistema nervioso central, por esta

razón no es recomendable extrapolar los resultados obtenidos en la población general al pacientes en la unidad de cuidados neurointensivos (34)(19).

La falta de información sobre el manejo óptimo de los pacientes con patologías del sistema nervioso central ha generado múltiples discordancias entre los expertos, es tal el caso del manejo de los niveles de hemoglobina como estrategia de prevención de las complicaciones como las zonas de isquemia cerebral tardía(6). Estas son consecuencia de una disminución en la entrega de oxígeno al tejido cerebral, el cual se encuentra por lo general en estados de hipercatabolismo, lo que conlleva a un aumento en su tasa de extracción de oxígeno como mecanismo de compensación, este desbalance entre los requerimientos metabólicos y la entrega de oxígeno a nivel cerebral, generan hipoxia cerebral y posterior isquemia del tejido cerebral por su alta susceptibilidad y su baja tolerancia a cambios mínimos en el aporte de oxígeno especialmente posterior a una injuria (36)(15)(20)(21)(6).

Como parte del manejo de las patologías del sistema nervioso central es necesario tener en cuenta que existen condiciones que no pueden ser modificadas al momento del ingreso a la unidad de cuidados neurointensivos, como lo son el origen, el volumen del sangrado y los efectos sobre el tejido cerebral y el vascular, por lo cual, el manejo debe estar fundamentado en la prevención de mayores complicaciones relacionadas con la patología(22). Por esta razón, el enfoque actual de la terapéutica se basa en la optimización y el mejoramiento de los factores modificables como: el flujo cerebral, la saturación de oxígeno y los niveles de hemoglobina, que son las variables que conforman la ecuación de la entrega de oxígeno (Ecuación 1), la alteración de alguna de las variables modifica la tensión de oxígeno a nivel

cerebral, la disminución de alguna de estas favorece la aparición de zonas de isquemia tardía (22)(23).

Ecuación # 1

$$\begin{aligned} \text{EO}_2(\text{mlO}_2/\text{min}) & \\ &= \text{Flujo cerebral}(\text{l}/\text{min}) \times \text{SatO}_2(\%) \times 1,39(\text{mlO}_2/\text{grHB}) \\ &+ (0,003 \times \text{PaO}_2) \end{aligned}$$

El flujo cerebral es por lo general el más afectado, este puede estar influenciado por múltiples factores como: el vaso espasmo, la hipovolemia y la ineficacia de los mecanismos de autorregulación cerebral (20)(24). Este cambio es explicado por la ecuación de Hagen-Poiseuille la cual rige el flujo cerebral aun cuando la sangre no es un fluido newtoniano y que los vasos sanguíneos no se comportan como tubos rígidos (21)(25).

Ecuación # 2

$$\text{Flujo} = \frac{(P_2 - P_1)}{R} \quad R = \frac{8L\eta}{\pi r^4}$$

P= presión, R= resistencia, L longitud, η = Viscosidad, r= Radio.

Ya que el radio en la ecuación #2 se encuentra elevado a la cuarta potencia, es un factor determinante para la resistencia y por ende para el flujo, el vasoespasmo el cual consiste en una disminución de luz del vaso es el principal exponente de una disminución del flujo

asociado a un aumento en la resistencia, ya que al disminuir a la mitad el radio se obtiene un aumento de 16 veces la resistencia, esta es una complicación compleja y poco entendida, situaciones como daño a nivel cortical, trombosis de los capilares, procesos inflamatorios y pérdida de la autorregulación cerebral se consideran las principales causas de eso (2)(26).

Inicialmente el manejo del vaso espasmo se fundamentaba en el aumento del volumen intravascular buscando mantener el flujo cerebral lo más fisiológico posible. Para ello se creó la “terapia triple H”: hipervolemia, hipertensión y hemodilución, como forma de modificar las variables del flujo cerebral. En la actualidad esta terapia se encuentra en desuso, ya que la evidencia muestra un aumento de la morbilidad al favorecer la presencia de edema pulmonar, isquemia miocárdica, hiponatremia, hemorragia y edema cerebral (26). Actualmente se cuenta con estrategias de manejo diferentes a esta, en la cual encontramos el manejo farmacológico mediante la utilización de calcio-antagonistas (nimodipino, verapamilo y nicardipina) en las zonas afectadas por el vaso espasmo, con el fin de lograr una disminución del tono vascular, normalizar el calibre del vaso y aumentar el flujo sanguíneo(26)(27).

Pero no solo el vaso espasmo es responsable por las zonas de isquemia cerebral tardía, estas también son atribuibles a la disminución en la entrega de oxígeno como consecuencia de la anemia evidenciada en estos pacientes(26). La disminución en los niveles de hemoglobina que es encargada del transporte de oxígeno es uno de los factores mas importantes y puede estar en relación con sangrado oculto, toma de muestras de sangre para laboratorio, aporte nutricional ineficiente, enfermedad renal adyacente, secundario a medicamentos, edad avanzada, vida del eritrocito más corta o una disminución en la eritropoyesis (2)(28)(29)(15).

La anemia es una condición común en los pacientes con HSA, la cual puede estar presente hasta en un 32% de los pacientes, se ha demostrado una relación directa con factores como el sexo femenino, la edad avanzada, severidad del cuadro, bajo nivel de hemoglobina al ingreso, cirugía y exposición al tabaco (42)(36)(43). Se ha descrito que los niveles de hemoglobina y hematocrito se encuentran disminuidos en entre el 15% y 29% de los pacientes, Kramer AH y cols, hallaron que aproximadamente dos tercios de los pacientes ingresan con niveles de hemoglobina inferiores a 12 gr/dL y posteriormente inician una disminución de aproximadamente 0,5gr/dL por día (21)(28). Kurtz P y cols, reportan un incremento en el riesgo de 1,7 veces (95% IC 1,1-2,4; P=0,01) de sufrir hipoxia cerebral por cada unidad de hemoglobina que descienda, por esta razón, se considera la plausibilidad biológica de disminuir o mitigar este riesgo al mejorar los niveles de hemoglobina en estos pacientes(20). En un modelo de laboratorio en donde todas las variables se encuentran controladas se ha demostrado que a una presión atmosférica normal (760 Torr) y una concentración de hemoglobina de 15 gr/dL, la entrega de oxígeno es de 1000ml/min, lo cual se ve reducido a 505 ml/min con un nivel de 7,5 gr/dL de hemoglobina, obteniendo un máximo de 585ml/dL con una FiO₂ del 100%(26)(30). Este es un punto clave en los pacientes críticamente enfermos especialmente en los que presentan patologías cardíacas o neurológicas por la baja tolerancia a los estados de hipoxia.

Otra de las variables que altera el flujo cerebral es la viscosidad de la sangre, esta depende de la concentración de la hemoglobina y el hematocrito para obtener sus propiedades físicas(31)(32). Se desconoce cuál es el factor que beneficiaría en mayor medida el metabolismo cerebral en la HSA, si disminuir la viscosidad o aumentar el transporte de oxígeno (33). Es en esto que radica la importancia de determinar el nivel óptimo de

hemoglobina en los pacientes con HSA, ya que un aumento desmesurado de hemoglobina y hematocrito en búsqueda de aumentar el transporte de oxígeno genera directamente un incremento en la viscosidad del fluido y disminuye el flujo sanguíneo cerebral(26)(31)(32). Ha sido descrito en la literatura que niveles de hemoglobina al momento del alta y un promedio de la misma durante la hospitalización, se relacionan con un mejor desenlace en morbimortalidad (44).

Está claro que el nivel óptimo de hemoglobina en los pacientes con HSA aún no se encuentra definido, si bien la evidencia apoya la decisión de transfundir los pacientes buscando mantener niveles de hemoglobina cercanos al límite inferior para el diagnóstico de anemia (13 gr/dL en hombre y 12 gr/dL en mujeres), la transfusión de glóbulos rojos empaquetados conllevan riesgos para el paciente críticamente enfermo(32)(35)(36). Marik PE y cols. reportan que la utilización de estos hemoderivados tienen una relación directa con el aumento de la mortalidad, infecciones, daño pulmonar agudo, vaso espasmo, deterioro cognitivo y peor desenlace(40) (15)(21)(23).

Prakash D y cols. han encontrado que en los Estado Unidos el 50% de los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos son transfundidos y esta cifra se eleva hasta un 85% si el paciente permanece por más de 7 días en esta unidad, lo cual es un tiempo promedio en los pacientes con HSA (15)(37) . Por otra parte, Broessner y cols. en un estudio de cohortes con una evaluación prospectiva de la funcionalidad, mostraron que no hay un incremento de la mortalidad o un aumento de la incidencia de zonas de isquemia cerebral tardía en los pacientes que requirieron un manejo transfusional durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos neurologico (33).

Además de esto, el manejo del vaso espasmo está siendo replanteado. La evidencia muestra mejores resultados en el manejo mediante la inducción de hipertensión con normovolemia y no hipervolemia, por lo cual es necesario llevar un control estricto de líquidos y evitar las transfusiones sanguíneas para no generar una sobrecarga hídrica(27)(38)(28).

Naidech AM y cols. sugieren un aumento de las complicaciones en relación al número de transfusiones durante la hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos, y se basan en que el número de transfusiones está ligada a la severidad de la enfermedad y la presencia de complicaciones como vaso-espasmo, anemia, complicaciones secundarias a la hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos y el deseo del médico tratante de transfundir el paciente, más que un signo evidente de ser la causa de un desenlace negativo para el paciente(26). Por otra parte Festic E y cols. realizaron un análisis en el cual evaluaron la relación entre la transfusión sanguínea y mortalidad en paciente con HSA, encontrando que la mortalidad se encontraba aumentada hasta 3 veces (OR 3.16, 95 % CI = 1.02–9.69, $p = 0.047$) en comparación a los que no requirieron transfusión, tomando este como un factor independiente (22).

El concepto de mantener los niveles de hemoglobina cercanos de los fisiológicos es una idea ampliamente aceptada por parte de las unidades de cuidados intensivos neurológicas. Existe evidencia la cual apoya la teoría que se presentan mayor cantidad de eventos de hipoxia cerebral (definida como tensión de oxígeno a nivel cerebral inferior a 20 mm Hg) cuando los niveles de hemoglobina se encuentran en $<9\text{gr/dL}$ (23). La información actual apunta a que la disminución de los niveles de hemoglobina se relaciona a un desenlace desfavorable para

el paciente y que niveles altos de la misma (superiores a 11,5 gr/dL) aumentan la supervivencia de los pacientes(9)(10)(11)(26).

Kramer AH y cols. en un estudio prospectivo, realizaron un promedio de la concentración de hemoglobina a las dos semanas de los pacientes que tuvieron un mejor desenlace utilizando la escala de Glasgow Outcome Scale (GOS), definiendo como favorable obtener un puntaje de 4 (levemente incapacitado) y 5 (adecuada recuperación), evidenciando en estos pacientes una media de hemoglobina de 12.5 (12.2–12.7) gr/dL sin cambios marcados en los niveles de la misma durante la hospitalización (9). Esta afirmación es apoyada por Andrew M y cols. quienes encontraron que el efecto deletéreo de la anemia a nivel cerebral se presentaba en niveles de hemoglobina inferiores a 10 gr/dL, ya fuese a causa de la patología actual, una complicación durante la misma o la hemodilución en la terapia “Triple H”. A su vez otro de los hallazgos fue la asociación entre el requerimiento de transfusiones sanguíneas y el aumento más de dos veces en la probabilidad de presentar zonas de isquemia cerebral tardías, (OR 2,57, 95% IC, 1,8-3,6;p 0,001 por X^2), además de un desenlace negativo a nivel neurológico medido con escala de Rankin modificada(34). En cuanto a la mortalidad se encontró que al evaluar los niveles de hemoglobina a los días 0, 1, 2, 4, 6, 10, 11 y 12, los pacientes que fallecieron presentaron valores inferiores a 10 gr/dL, a diferencia de los que tuvieron una mayor supervivencia que tenían valores iguales o mayores a 11,5 gr/dL (34). O. Ayling y cols, también reportan un efecto benéfico en mantener los niveles de hemoglobina superiores a 10 gr/dL, con una disminución de la mortalidad en los pacientes que presentaron anemia o anemización posterior al asegurar el aneurisma y menores secuelas neurológicas al transfundir los pacientes evitando niveles inferiores a 10 gr/dL(39).

Además de esto existe evidencia que apoya la teoría que no existe ningún efecto deletéreo a largo plazo o un incremento de la mortalidad generado por la transfusión sanguínea, utilizando un punto de corte para realizar el manejo transfusional con un punto de corte entre 7 y 9 gr/dL. También fue evidente que se presentó una adecuada recuperación a nivel neurológico (escala de resultados de Glasgow 4-5 y escala de Rankin modificada 0-1) en el 47% de los pacientes en una evaluación realizada a los 3 años del alta hospitalaria (20).

6. Objetivos

6.1 Objetivo general.

Evaluar el desenlace funcional neurológico favorable (Rankin modificado <3) vs. desfavorable (Rankin modificado ≥ 4) y su relación con la transfusión de hemoderivados en un punto de corte de 10 gr/dl hemoglobina durante la hospitalización, en pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, hospitalizados en la unidad de cuidados neurocríticos del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá a 2600 ms. n. m.

6.2 Objetivos específicos.

Describir las características demográficas de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo neurológico del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea.

Comparar el desenlace funcional neurológico favorable vs desfavorable en pacientes transfundidos con hemorragia subaracnoidea, hospitalizados en la Fundación Santa Fe de Bogotá a 2600 ms. n. m.

Evaluar el desenlace neurológico funcional favorable (Rankin modificado <3) vs. desfavorable (Rankin modificada ≥ 4) y su relación con las intervenciones en el manejo medico quirúrgico.

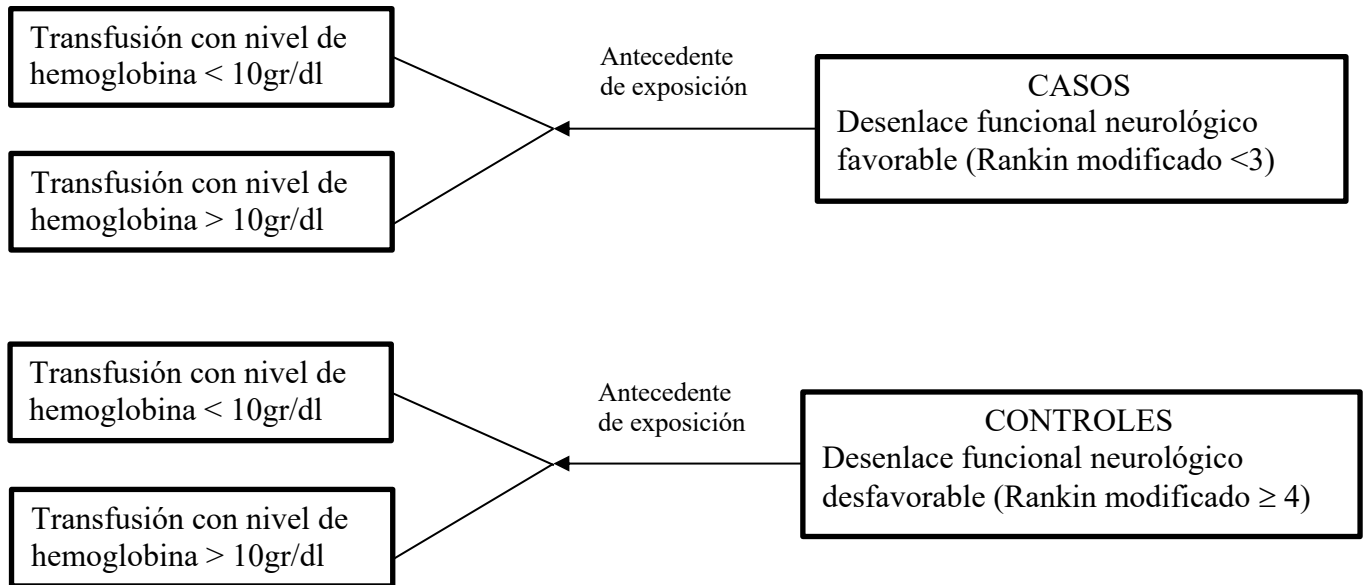
Realizar una evaluación exploratoria de diferentes factores asociados a la presencia de zonas de isquemia cerebral tardía y un desenlace funcional desfavorable.

7. Materiales y métodos

7.1. Tipo y diseño general del estudio

Estudio observacional retrospectivo de casos y controles basado en una cohorte histórica de pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, tomando como marco muestral la base de datos de ingresos y egresos entre enero del 2010 y diciembre del 2018 a la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

Se tomaron como casos los pacientes con un desenlace funcional favorable (Rankin modificado <3) y como controles los pacientes con un desenlace funcional desfavorable (Rankin modificado ≥ 4), utilizando como principal antecedente de exposición a evaluar en la cohorte los niveles de hemoglobina durante la hospitalización y de manera secundaria la realización de transfusión de glóbulos rojos empaquetados (con umbral de 10gr/dl).



7.2. Metodología de la investigación.

La fuente de información fue secundaria, pues se tomó de la información consignada en las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Esta información se recolectó inicialmente en una base de datos en Microsoft Excel®, categorizada de acuerdo con los lineamientos establecidos en el instrumento de recolección diseñado para este fin (Anexo 2), creado a partir del libro de variables propuesto (Anexo 1). Posteriormente se exportó esta base de datos al paquete estadístico STATA 13®. para su análisis.

7.3. Población a estudio

Se realizó una búsqueda de las historias clínicas de los pacientes que ingresaron y egresaron de la UCI-FSFB con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea entre enero del 2010 y diciembre del 2018.

7.4.Lugar de estudio.

Unidad de Cuidado Intensivo neurológico del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

7.5.Marco muestral.

Historias clínicas de todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea.

7.6.Muestra.

7.6.1. Estimación del poder

Basado en los resultados reportados por Kramer y cols. Quienes realizan un estudio de casos y controles con contras de hipótesis con grupos independientes de medición de niveles de hemoglobina y desenlace funcional medida con la escala de Glasgow Outcome Scale por dos semanas en pacientes con hemorragia subaracnoidea, se evidencio que los pacientes con mejores desenlaces habían sido transfundidos (22%) en comparación con los pacientes con un desenlace desfavorable (57%), utilizando estos resultados se realiza una estimación del poder de nuestro estudio con 44 pacientes bajo la misma metodología es de 68%(13).

Tamaños de muestra. Comparación de proporciones independientes

Proporción esperada en:

Población 1 (transfundidos): 22%

Población 2 (no transfundidos): 57%.

Razón entre tamaños muestrales: 1

Nivel de confianza del 95%.

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Población 1	Población 2	Total
60,0	19	19	38
80,0	30	30	60

*Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

7.6.2. Selección de punto de corte para la hemoglobina.

Para definir el punto de corte de hemoglobina (exposición), se tomaron los resultados reportados por Naidech y cols. quienes realizaron un ensayo clínico controlado, aleatorizado, de 44 pacientes con hemorragia subaracnoidea comparando dos grupos: hemoglobina de al menos 10 gr/dL vs hemoglobina mayor o igual a 11,5 gr/dL, en el que se evidenció una diferencia en el desenlace de pronóstico a 28 días de 80% y 67% respectivamente para el criterio de independencia basado en Rankin score modificado(11).

8. *Criterios de inclusión y exclusión*8.1. *Criterios de inclusión.*

- Ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo neurológico del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá entre enero del 2010 y diciembre del 2018.
- Presentar hemorragia subaracnoidea de cualquier etiología previo a su ingreso a UCI.
- Primer episodio de hemorragia subaracnoidea.

- Transfusión de hemoderivados (glóbulos rojos) durante la hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.

8.2. *Criterios de exclusión:*

- Edad menor a 18 años
- Evento cerebrovascular previo
- Pacientes con información insuficiente en la historia clínica durante la hospitalización
- Pacientes que no tengan registro en la historia clínica del Rankin modificado posterior al evento de la hospitalización por la hemorragia subaracnoidea

Variables de estudio (Ver ANEXO 1).

9. *Hipótesis de trabajo*

Los pacientes con hemorragia subaracnoidea a la altura de la ciudad de Bogotá transfundidos con hemoglobina inferiores a 10 gramos/decilitro tendrán un desenlace funcional neurológico favorable definido como Rankin modificada < 3 puntos.

9.1. *Hipótesis alterna*

No existe relación entre el diagnóstico neurológico funcional y el nivel de hemoglobina al cual se transfunden los pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea en la ciudad de Bogotá.

10. Conducción del estudio

10.1. Recolección y captura.

Las fuentes de información fueron secundarias, pues se tomaron de la información consignada en las historias clínicas de los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso al estudio, información que se recolectó inicialmente en una base de datos en Excel 2010, categorizada de acuerdo con los lineamientos establecidos en el instrumento de recolección, y posteriormente exportada al paquete estadístico STATA 13 para su análisis.

10.2. Control de sesgos.

Sesgo muestral: La complejidad de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos es una de las características principales de esta población, también así, se reconoce que existen múltiples variables no cuantificables y no controlables por los investigadores, por esta razón no es posible el control de las mismas. También se reconoce que al tratarse de una población tan específica, todos los pacientes hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos comparten estas mismas características por lo cual los resultados de los estudios pueden ser equiparables independientemente de este sesgo.

Sesgo de muestreo: para la recolección de la muestra se tomó sistemáticamente la información de todas las variables para cada uno de los sujetos en estudio en estricto orden de aparición en la base de datos.

Sesgo de información: todos los datos de las variables fueron recolectadas por residentes de medicina crítica y cuidado intensivo con entrenamiento en la recolección, así como en los objetivos del estudio. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que las fuentes son secundarias.

Sesgo de medición: las variables nominales fueron categorizadas previo al inicio de la recolección, con una definición previa conocida, de la cual se hizo seguimiento durante la recolección.

Sesgo de análisis: previo al procesamiento de la información, se verificó dos veces la no existencia de datos duplicados, así como la correcta codificación de las variables con base en una plantilla inicial corroborada con la historia clínica de cada sujeto de estudio.

Sesgo de interpretación: se diseñó con anterioridad un plan de análisis estadístico, en el que se establecieron los procedimientos a seguir de acuerdo con el objetivo general y específicos.

Instrumento de recolección (Ver ANEXO 2).

10.3. Análisis estadístico.

En principio se dividieron los pacientes en casos y los controles, tomando como punto de corte la puntuación de Rankin < 3 y ≥ 4 . Posterior a esto se realizó un análisis descriptivo con el fin de caracterizar la población en estudio. Para las variables nominales y categóricas se calcularon las frecuencias y para las variables continuas de intervalo y de razón se determinaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar).

Se realizó un análisis bivariado de las diferentes variables demográficas y clínicas que puedan impactar en el desenlace neurológico funcional medido con la escala de Rankin modificada, para obtener una visión adicional de las posibles variables de asociación y confusión. Este análisis se llevó a cabo por medio de pruebas no paramétricas, dado que se asume que la

distribución no es normal teniendo en cuenta las características de los pacientes en estudio. Se aplicó la prueba de Chi cuadrado para variables categóricas, y Kolmogórov-Smirnov para variables cuantitativas. El análisis bivariado determinó la magnitud de la asociación entre el desenlace funcional neuronal y la transfusión de hemoderivados, con un punto de corte de 10 gr/dl. Se evaluó la relación entre el desenlace funcional, la transfusión de hemoderivados y demás factores asociados a un mayor compromiso neurológico, con un ajuste para variables de confusión mediante la prueba de Mantel- Haenszel, esta se realiza con la anemia ($Hb \leq 12$ gr/dL), el manejo medico realizado a sitio de sangrado (manejo quirúrgico o endovascular), soporte vital (ventilación mecánica, soporte vasopresor) y complicaciones asociadas a la patología como vasoespasmo y la presencia de zonas tardías de isquemia. Se realizaron tablas de contingencia y cálculo de la razón de momios u odds ratio (OR). Sobre esta medida se calculó el intervalo de confianza de la medida de asociación.

11. Consideraciones éticas

El presente estudio está basado en la revisión de fuentes secundarias y no se incluye la recolección de muestras biológicas adicionales a las registradas en la historia clínica del paciente como parte de la atención regular del mismo.

De acuerdo con la normatividad internacional, particularmente la declaración de Helsinki y a las pautas éticas para la investigación biomédica preparadas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas –CIOMS-, se establece un riesgo menor al mínimo; y se declara que se realizara con adherencia a los tres principios éticos básicos: respeto por las personas, beneficencia y justicia. El riesgo ético de esta propuesta de

investigación según la resolución 8430 del 4 de Octubre de 1993 del Ministerio de Salud, artículo 11, literal A, se corresponde con una investigación sin riesgo, pues según la metodología descrita y el plan de desarrollo de la misma, que incluye un modelo de investigación documental retrospectivo en el que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: revisión de historias clínicas, entrevistas, cuestionarios y otros en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Se establece también la seguridad que no se identificará al sujeto y que se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad según el artículo 15, literal H. Esta propuesta de investigación fue evaluada por el comité de investigación del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá.

12. Conflicto de intereses

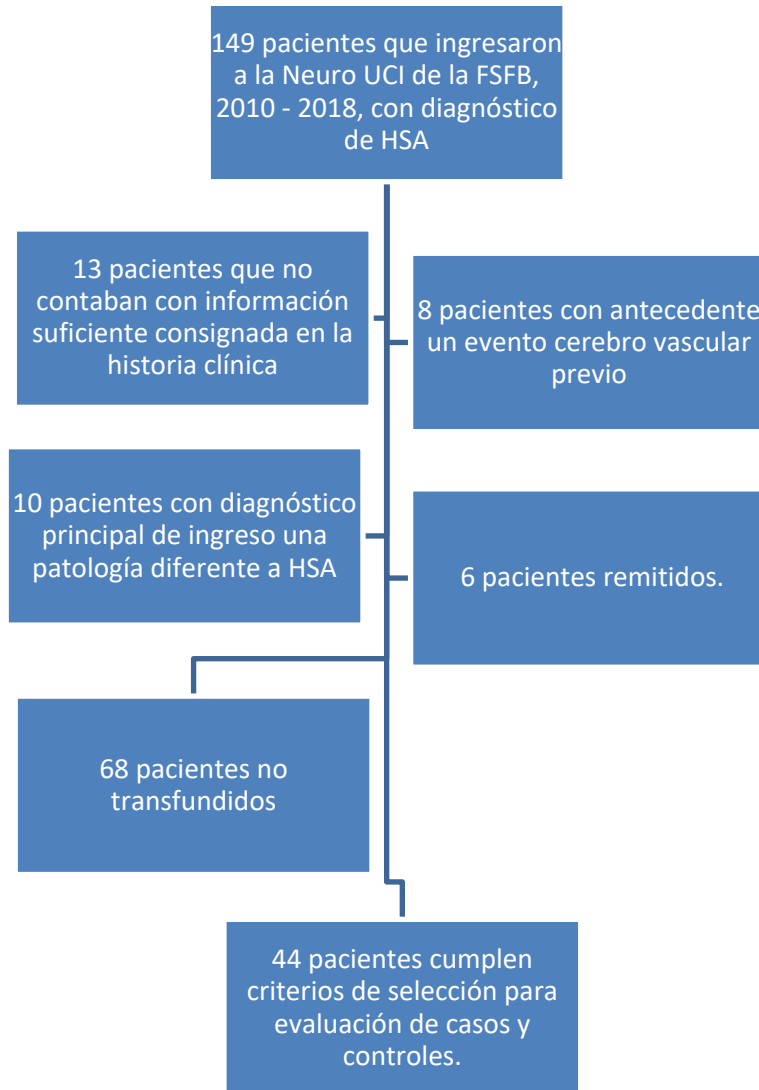
Los autores declaramos que no existió conflicto de intereses durante la realización del presente proyecto.

13. Resultados

13.1. Características Demográficas

Se encontraron 149 pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Neurointensivos del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, entre los años 2010 y 2018, con presencia de hemorragia subaracnoidea dentro de sus diagnósticos, de los cuales, se excluyeron 13 pacientes que no contaban con información suficiente consignada en la

historia clínica, 8 pacientes que tenían diagnóstico de ingreso hemorragia subaracnoidea pero con antecedente un evento cerebro vascular previo, 10 pacientes con diagnóstico principal de ingreso una patología diferente a hemorragia subaracnoidea y este diagnóstico como antecedente y 6 pacientes son excluidos por ser remitidos al momento de ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos, para una inclusión de 112 pacientes en el protocolo que cumplían criterios de inclusión y exclusión. De estos, se tomaron 44 pacientes que fueron transfundidos y cumplían criterios para el análisis de casos y controles, los otros 68 pacientes fueron utilizados para el análisis descriptivo y exploratorio.



Se encontró en el análisis descriptivo una mayor proporción de mujeres 63,64 % (28), que en su mayoría 93,18% (43) procedían de lugares a una altura superior a 1200 msnm, con una edad media de 59,36 años (SD \pm 2,69) y una media de hemoglobina al ingreso de 13,84 (SD \pm 0.47).

Como antecedentes de importancia la hipertensión arterial fue la enfermedad con mayor prevalencia 54,54% (24), seguida de la diabetes 4,54% (2). Dentro de los factores de riesgo por exposición se encontró una alta presencia de tabaquismo en 45,45% (20) de los pacientes.

La valoración neurológica del ingreso a la institución clasifica a la mayoría de la población en las categorías inferiores de la escala, con un 74% (32) de los pacientes con Glasgow entre 15-9, Hunt & Hess de 2 puntos en 24,1% (17) de los pacientes, un WFNS de 1 en 37,5% (16). En cuanto a la evaluación imagenológica realizada mediante tomografía computarizada más de la mitad de los pacientes se encuentran en las categorías 3 y 4, 27,27% (12) y 44,28 (19) respectivamente. La mortalidad asociada a la hemorragia HSA fue del 29.55%, con una Rankin favorable (< 3 puntos) en un 54%. La información adicional se encuentra consignada en la Tabla 1.

Características Demográficas Tabla 1.

	Total (N=44)	Rankin ≥ 4 (N=20)	Rankin ≤ 3(N=24)	P
Edad	59.36 SD (2.69)	64.03 SD (4.33)	55.25 SD(3.2)	
Genero Femenino	28 (63,63)	12 (27,27)	16 (36,36)	0.64
Procedencia mayor a 1200 msnm	41 (93,18)	19 (43,18)	1 (2,27)	0.62
Antecedentes				
hipertension	24 (54,54)	12 (27,27)	12 (27,27)	0.507
diabetes	2 (4,54)	2 (4,54)	0	0.113
Otra	19 (43,18)	12 (27,27)	7 (15,9)	0.04
Ninguna	9 (20,45)	2 (8,92)	7 (22,32)	0.117
Tabaquismo	20 (45,45)	8 (18,18)	12 (27,27)	0.69
Características al ingreso				
Origen aneurismático	32 (61,6)	12 (27,27)	20 (45,45)	0.084
polianeurisma	11 (25)	5 (4,46)	6 (5,35)	0.946
Traumático	5 (14,28)	4 (9,82)	1 (2,27)	0.09
Glasgow				
15 9	32 (74,1)	11 (25)	21 (48)	0.000
8 4	8 (18,18)	5 (9,82)	3 (5,35)	0.284
<3	4 (10,71)	4 (10,71)	0	0.02
HUNT & HESS				0.096
1. CEFACELA MODERADA	7 (15,9)	4 (6,25)	3 (13,39)	
2. CEFALEA SEVERA	17 (24,1)	4 (4,46)	13 (29,54)	
3. CONFUSION O LETARGO	6 (15,17)	2 (6,25)	4 (8,92)	
4. ESTUPOR	10 (22,72)	7 (15,9)	3 (5,35)	
5. COMA	4 (10,71)	3 (9,82)	1 (2,27)	
WFNS				
1	16 (37,5)	5 (12,5)	11 (25)	
2	10 (22,72)	3 (4,46)	7 (15,9)	
3	6 (9,82)	3 (7,14)	3 (2,67)	
4	8 (18,18)	5 (5,35)	3 (3,57)	
5	4 (8,07)	4 (8,07)	0	
FISHER				
1	3 (11,60)	3 (6,25)	0 (5,35)	
2	10 (22,72)	4 (4,46)	6 (16,96)	
3	12 (27,27)	2 (8,92)	10 (22,72)	
4	19 (44,28)	11 (25)	8 (18,18)	
Paraclínicos al ingreso				
Hemoglobina	13.84 SD (0.47)	14.19 SD(0.44)	13.45 SD(0.89)	0.3092
Plaquetas	229.954SD (16.308)	182.900 SD (15.427)	69.166. SD(24.509)	0.0620
INR	1.133 SD(0.5)	1.232 SD (0.12)	1.051 SD (0.02)	0.1330
Sodio	136 SD(0.95)	138.6 SD(1.052)	134.52 SD(1.42)	0.2207
potasio	3.71 SD (0.1)	3.80 SD(0.19)	3.63 SD(0.11)	0.2404

Valores presentados en medias \pm sd desviación estándar o numérica (porcentaje para cada columna)

14. Manejo De La Patología

Todos los pacientes fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos neurológicos del Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, para ser vigilados y monitorizados. Además, se les dio manejo con soporte vital avanzado y reanimación fisiología en caso tal de ser requerido según las indicaciones y guías presentes en la institución y la literatura para la fecha del ingreso.

Del total de los pacientes un 79,55% (35) requirieron soporte ventilatorio, ya fuera por estado neurológico al ingreso, patología pulmonar de base o posterior a el tiempo quirúrgico. El soporte vasopresor estuvo presente en el 77,27% (34) de los pacientes por evidencia de hipotensión ya fuera de secundario a la patología de base u a otra etiología.

El manejo quirúrgico del origen del sangrado subaracnoideo fue llevado acabo mediante neurocirugía (clipaje) al 52,27% (23) y mediante radiología intervencionista (coils) al 23,26% (10) de los pacientes, la información detallada se encuentra en la Tabla 2.

Manejo De La Patología Tabla 2.

	Total (N=44)	Rankin \geq 4 (N=20)	Rankin \leq 3N=24)	P
Ventilacion Mecaninca	35 (79,54)	19 (43,18)	16 (36,36)	0.020
Soporte Vasopresor	34 (77,27)	19 (43,18)	15 (34,09)	0.010
Neurocirugia	23 (52,27)	10 (22,72)	13 (29,54)	0.783
Intervencionista	10 (22,72)	3 (11,60)	7 (15,9)	0.232

Valores presentados numéricamente (porcentaje para cada columna)

15. Complicaciones Asociadas.

Durante el manejo de los pacientes en la institución se presentaron complicaciones asociadas a la patología, entre las cuales encontramos como la más frecuente los episodios de vasoespasmo en un 63,64% (28) de los pacientes. Asociado a esto, la presencia de zonas de isquemia cerebral tardía fue de 38,64% (30) otros eventos evidenciados fueron presencia de picos febriles en 54% (24) e hiperglicemia en 45,45 % (20) de los pacientes respectivamente. La información detallada se encuentra en la Tabla 3.

Complicaciones Asociadas Tabla 3.

	Total (N=44)	Rankin \geq 4 (N=20)	Rankin \leq 3N=24)	P
Vasoespasmo	28 (63,63)	10 (22,72)	18 (40,09)	0.086
Isquemia Cerebral Tardia	17 (38,64)	8 (14,28)	9 (12,5)	0.865
Fiebre	24 (33,92)	14 (18,75)	10 (15,17)	0.060
Hiperglicemia	20 (45,45)	13 (29,54)	7 (15,9)	0.017
Valores presentados numericamente (porcentaje para cada columna)				

Valores presentados numericamente (porcentaje para cada columna)

16. Analisis Bivariado

16.1. Evaluación de la relación del desenlace funcional neurológico y hemoglobina.

Durante la estancia de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos del total de la población, 44 pacientes requirieron manejo con soporte transfusional. Este manejo fue administrado en la mayoría de los casos durante el tiempo quirúrgico por parte del servicio de anestesiología, ya fuera por evidencia de sangrado significativo durante el acto quirúrgico

o por considerar mejorar las condiciones de transporte de oxígeno o variables hemodinámicas durante el mismo. De estos pacientes el 61,36% (27) pacientes fueron transfundidos con niveles de hemoglobina inferiores a 10 gr/dL y el otro 38,63% (17) de los pacientes fueron transfundidos con niveles de hemoglobina superiores a este, la relación de estos pacientes y su desenlace funcional se encuentra consignada en la tabla 4.

Posterior a realizar la descripción de la relación de la cohorte con el factor de exposición, se evalúa las relaciones de asociación entre las variables analizadas y una escala de Rankin modificada favorable (<3 puntos). Para transfusión con nivel de hemoglobina con punto de corte de 10 gr/dL un OR 1.111 (p= 0.865 95% IC 0.328 - 3.755).

Tabla 4.

	Rankin < 3	Rankin ≥ 4	Total
Transfundidos con Hb < 10	15	12	27
Transfundidos con Hb > 10	9	8	17
Total	24	20	44

OR 1.111 (p= 0.865 95% IC 0.328 - 3.755).

16.2. Ajuste Para Variables De Confusión Mantel- Heanszel

Se realiza un ajuste para variables de confusión mediante la utilización de Mantel-Heanszel ante la posibilidad de una relación de otras variables y el desenlace funcional de

los pacientes transfundidos con punto de corte de hemoglobina de 10 gr/dl, se obtuvieron los siguientes resultados sexo del paciente OR 1.08 (p= 0.89 95% IC 0.33 - 3.53), hipertensión arterial con OR 1.03 (p= 0.95 95% IC 0.32 - 3.35), anemia OR 2 (p= 0.35 95% IC 0.481- 8.302), hiperglucemia OR 1.25 (p= 0.7278 95% IC 0.34- 4,56), escala de Hunt And Hess OR 1.820 (p= 0.415 95% IC 0.447- 7.41), escala de FISHER OR 1.434 (p= 0.61 95% IC 0.365 - 5.624), escala de la WFNS OR 2.02 (p= 0.3674 95% IC 0.452 - 9.023).

17. Discusión

El presente estudio realizado retrospectivamente en un centro medico de cuarto nivel en la ciudad de Bogotá, Colombia durante un periodo de 10 años encontró una cohorte de 44 pacientes con el diagnóstico de HSA que fueron transfundidos durante la hospitalización. En esta población se encontró una mortalidad asociada a la patología del 29,5 % y con un Rankin favorable de 54%, lo cual se encuentra dentro de lo reportado en la literatura (1) (2)(3)(4) (34).

Dentro de los diferentes factores de riesgo estudiados se encontró la hipertensión arterial como el principal antecedente clínico y el consumo de tabaco como principal factor de exposición en la población de estudio, lo cual es concordante con los factores de riesgo para el diagnóstico de HSA reportados en la literatura (26)(50)(51)(52).

La valoración neurológica inicial de los pacientes al ingreso a la institución fue realizada mediante escala de Glasgow, Hunt and Hess y WFSN, que clasificaron a la mayoría de la población dentro de categorías de bajo riesgo de complicaciones neurológicas. No obstante, la evaluación imagenológica realizada mediante tomografía Axial Computadorizada y escala

de FISHER, clasifica la población dentro de las categorías con mayor riesgo de presencia de episodios de vaso espasmo. La evaluación paraclínica de los pacientes no muestra alteraciones significativas en cuanto a valores de electrolitos, tiempos de coagulación (INR), plaquetas, no se encontró una alteración significativa de los niveles de hemoglobina al ingreso a la institución, con anemia ($Hb \leq 12$ gr/dL) en el 16% de los pacientes, difiere de los hallazgos reportados por Kramer AH y cols con un aproximado del 60% de su población, estas diferencias pueden estar en relación con la adaptación fisiológica que conlleva el vivir a gran altura ya que mas del 90% de nuestra cohorte proviene de zonas a mas de 1200 m s. n. m(21).

La evaluación de nuestra población evidencio que una anemización de los pacientes durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos presento relación con el antecedente de consumo de tabaco y el requerimiento de un tiempo quirúrgico, como estrategia de manejo los pacientes recibieron una transfusión de glóbulos rojos durante la hospitalización, las cuales se realizaron con niveles de hemoglobina inferiores a 10 gr/dL, en su mayoría como requerimiento por parte del equipo de neurocirugía o de neuroanestesia durante el acto quirúrgico de manejo del origen del sangrado (14) (42). El realizar la evaluación del desenlace funcional de estos pacientes, no se evidencio una diferencia estadísticamente significativa frente a los no transfundidos, posiblemente esto se encuentre en relación con la muestra limitada de pacientes, lo cual es un común denominador para la evaluación de esta patología por la baja incidencia y las limitantes para realizar un estudio multicentrico (11)(13).

Se presentó al menos un episodio de vasoespasmo en el 68% de los pacientes esto se encuentra por debajo de lo reportado en la literatura donde se pueden encontrar reportes hasta

del 70% de vaso espasmo evidenciado en angiografía cerebral, también es evidente que la presencia de zonas de isquemia cerebral tardía se dio en un 38,64% lo cual es concordante con la literatura (4)(17) (53). Otras complicaciones como lo la presencia de picos febriles y de episodios de hiperglucemia estuvieron presentes en un tercio de los pacientes, como lo reportado por Wartenberg y cols. (54).

18. Conclusiones

No se demostró una asociación estadísticamente significativa entre el punto de corte de niveles de hemoglobina y el desenlace neurológico funcional satisfactorio medido con la escala de Rankin modificada por esta razón, no es posible realizar una recomendación frente a los niveles de hemoglobina óptimos para mejorar el diagnóstico neurológico funcional y disminuir el riesgo de zonas de isquemia cerebral tardía. A su vez, es de resaltar que tampoco fue evidente un efecto de letargo frente a la administración de hemoderivados, por lo cual, tampoco es posible realizar una advertencia frente a la transfusión de glóbulos rojos, posiblemente el efecto generado por la altura no sea determinante para el pronóstico neurológico funcional y el desarrollo de zonas de isquemia cerebral tardía.

La limitante en el número de pacientes, puede ser la causa de los hallazgos indeterminados dentro de este estudio, ya que esto genera dudas frente a la validez tanto interna como externa del mismo.

La caracterización de la población mostro hallazgos compatibles con lo descrito en la literatura, el pronóstico neurológico funcional se encuentre relacionado con las

características clínicas del paciente al momento del ingreso teniendo como principales características la edad avanzada, la hipertensión arterial, la puntuación mas alta en las escalas de evaluación neurológica y las complicaciones durante la hospitalización como la hiperglucemia.

La mortalidad evidenciada en nuestra cohorte, los episodios de vasoespasmó y la incidencia de zonas de isquemia cerebral tardía, no muestran variación significativa con la reportada en la literatura

19. Referencias

1. M. V, M. A. Subarachnoid hemorrhage: A neurological emergency. *Open Crit Care Med J* [Internet]. 2011;4:56–60. Available from:
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed10&NEWS=N&AN=2011427138>
2. Rosenberg NF, Koht A, Naidech AM. Anemia and transfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesth* [Internet]. 2013;25(1):66–74. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23047622>
3. Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Simoneau G, Angle MR, Teitelbaum J. Mortality after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Causality and Validation of a Prediction Model. *World Neurosurg* [Internet]. 2018;112:e799–811. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2018.01.160>
4. Nassar HGE, Ghali AA, Bahnasy WS, Elawady MM. Vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: prediction, detection, and intervention. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2019;55(1).
5. Zacharia BE, Hickman ZL, Grobelny BT, DeRosa P, Kotchetkov I, Ducruet AF, et al. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010/04/13. 2010;21(2):221–33.
6. Lelubre C, Bouzat P, Crippa IA, Taccone FS. Anemia management after acute brain injury. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1321-6>
7. Mejía C JA, Niño de Mejía MC, Ferrer Z LE, Cohen M D, Z LEF, M DC, et al. Vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracerebral. *Rev*

- Colomb Anesthesiol [Internet]. 2007;35(2):143–62. Available from:
http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-33472007000200006&nrm=iso
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* [Internet]. 2013;2013:373458. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817677/>
 9. Diringer MN, Zazulia AR. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Strategies for Preventing Vasospasm in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2017;38(6):760–7.
 10. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Marotta TR, Schweizer TA, Abrahamson S, Macdonald RL. The critical care management of poor-grade subarachnoid haemorrhage. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(1):1–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1193-9>
 11. Naidech AM, Shaibani A, Garg RK, Duran IM, Liebling SM, Bassin SL, et al. Prospective, randomized trial of higher goal hemoglobin after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* [Internet]. 2010/08/19. 2010;13(3):313–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-010-9424-4>
 12. Elterman J, Brasel K, Brown S, Bulger E, Christenson J, Kerby JD, et al. Transfusion of red blood cells in patients with a prehospital Glasgow Coma Scale score of 8 or less and no evidence of shock is associated with worse outcomes. *J Trauma Acute Care Surg*. 2013;75(1):8–14.
 13. Kramer AH, Zygun DA, Bleck TP, Dumont AS, Kassell NF, Nathan B. Relationship between hemoglobin concentrations and outcomes across subgroups of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* [Internet]. 2009;10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-008-9137-0>
 14. Kramer AH, Diringer MN, Suarez JI, Naidech AM, Macdonald LR, Le Roux PD. Red blood cell transfusion in patients with subarachnoid hemorrhage: a multidisciplinary North American

survey. Crit Care [Internet]. 2011;15(1):1–11. Available from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3222066&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

15. Dhar R, Zazulia AR, Videen TO, Zipfel GJ, Derdeyn CP, Diringner MN. Red blood cell transfusion increases cerebral oxygen delivery in anemic patients with subarachnoid hemorrhage. Stroke [Internet]. 2009/07/25. 2009;40(9):3039–44. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.556159>
16. Festic E, Rabinstein AA, Freeman WD, Mauricio EA, Robinson MT, Mandrekar J, et al. Blood Transfusion is an Important Predictor of Hospital Mortality Among Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. Neurocrit Care [Internet]. 2013;18(2):209–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-012-9777-y>
17. Kiser T. Cerebral Vasospasm in Critically Ill Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Does the Evidence Support the Ever-Growing List of Potential Pharmacotherapy Interventions? Hosp Pharm [Internet]. 2014;49(10):923–41. Available from: <http://archive.hospital-pharmacy.com/doi/abs/10.1310/hpj4910-923>
18. Yokose N, Sakatani K, Murata Y, Awano T, Igarashi T, Nakamura S, et al. Bedside monitoring of cerebral blood oxygenation and hemodynamics after aneurysmal subarachnoid hemorrhage by quantitative time-resolved near-infrared spectroscopy. World Neurosurg [Internet]. 2010;73(5):508–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.02.061>
19. Chang TR, Naval NS, Carhuapoma JR. Controversies in Neurosciences Critical Care. Anesthesiol Clin [Internet]. 2012;30(2):369–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901615>
20. Broessner G, Lackner P, Hoefler C, Beer R, Helbok R, Grabmer C, et al. Influence of red blood cell transfusion on mortality and long-term functional outcome in 292 patients with spontaneous

- subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2009;37(6):1886–92.
21. Kramer AH, Zygun DA. Anemia and red blood cell transfusion in neurocritical care. *Crit Care* [Internet]. 2009;13(3):R89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/cc7916>
 22. McLellan SA, Walsh TS. Oxygen delivery and haemoglobin. *Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain*. 2004;4(4):123–6.
 23. OMS | Las 10 causas principales de defunción en el mundo. WHO [Internet]. 2014; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/es/>
 24. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):309. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4556224/>
 25. Turner CL, Budohoski K, Smith C, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Elevated baseline C-reactive protein as a predictor of outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Data from the Simvastatin in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage (STASH) trial. *Neurosurgery*. 2015;77(5):786–92.
 26. D’Souza S, D’Souza S. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Anesthesiol* [Internet]. 2015;27(3):222–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4463029/>
 27. Walsh TS, Lee RJ, Maciver CR, Garrioch M, Mackirdy F, Binning AR, et al. Anemia during and at discharge from intensive care: the impact of restrictive blood transfusion practice. *Intensive Care Med*. 2005/12/06. 2006;32(1):100–9.
 28. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;340. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199902113400601>

29. Hebert PC, Wells G, Tweeddale M, Martin C, Marshall J, Pham B, et al. Does transfusion practice affect mortality in critically ill patients? Transfusion Requirements in Critical Care (TRICC) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997/05/01. 1997;155(5):1618–23.
30. Prakash D. Anemia in the ICU: anemia of chronic disease versus anemia of acute illness. *Crit Care Clin*. 2012/06/21. 2012;28(3):333–43, v.
31. Holst LB, Petersen MW, Haase N, Perner A, Wetterslev J. Restrictive versus liberal transfusion strategy for red blood cell transfusion: systematic review of randomised trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Bmj*. 2015/03/26. 2015;350:h1354.
32. Lelubre C, Vincent JL, Taccone FS. Red blood cell transfusion strategies in critically ill patients: lessons from recent randomized clinical studies. *Minerva Anesthesiol*. 2016/01/13. 2016;
33. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* [Internet]. 2014/10/02. 2014;371(15):1381–91. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1406617>
34. LeRoux P. Haemoglobin management in acute brain injury. *Curr Opin Crit Care* [Internet]. 2013;19(2). Available from: http://journals.lww.com/criticalcare/Fulltext/2013/04000/Haemoglobin_management_in_acute_brain_injury.4.aspx
35. English SW, Chasse M, Turgeon AF, Tinmouth A, Boutin A, Pagliarello G, et al. Red blood cell transfusion and mortality effect in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev* [Internet]. 2015;4:41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25927348>
36. Bell DL, Kimberly WT, Yoo AJ, Leslie-Mazwi TM, Rabinov JD, Bell JE, et al. Low neurologic intensive care unit hemoglobin as a predictor for intra-arterial vasospasm therapy and poor

discharge modified Rankin Scale in aneurysmal subarachnoid haemorrhage-induced cerebral vasospasm. *J Neurointerv Surg* [Internet]. 2015;7(6):438–42. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24814068>

37. Kurtz P, Schmidt JM, Claassen J, Carrera E, Fernandez L, Helbok R, et al. Anemia is associated with metabolic distress and brain tissue hypoxia after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* [Internet]. 2010;13(1):10–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20383611>
38. Oddo M, Milby A, Chen I, Frangos S, MacMurtrie E, Maloney-Wilensky E, et al. Hemoglobin concentration and cerebral metabolism in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* [Internet]. 2009 Apr [cited 2016 Oct 1];40(4):1275–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19265059>
39. Taccone FS, Citerio G, Le Roux P, Menon DK, Vespa P, Bader MK, et al. Advanced Monitoring of Systemic Hemodynamics in Critically Ill Patients with Acute Brain Injury. *Neurocrit Care* [Internet]. 2014/09/12. 2014;21(S2):38–63. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12028-014-0033-5>
40. Le Roux PD. Anemia and transfusion after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* [Internet]. 2011;15(2):342–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21769459>
41. Hao Z, Wu B, Wang D, Lin S, Tao W, Liu M. A cohort study of patients with anemia on admission and fatality after acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2013;20(1):37–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23117142>
42. Sampson TR, Dhar R, Diring MN. Factors associated with the development of anemia after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care* [Internet]. 2009/09/25. 2010;12(1):4–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19777386>
43. Fergusson D, Montroy K, Pagliarello G, Griesdale D, Chassé M, Garland A, et al. Anemia prevalence and incidence and red blood cell transfusion practices in aneurysmal subarachnoid

- hemorrhage: Results of a multicenter cohort study. *Crit Care*. 2018;22(1):1–9.
44. Naidech AM, Jovanovic B, Wartenberg KE, Parra A, Ostapkovich N, Connolly ES, et al. Higher hemoglobin is associated with improved outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med* [Internet]. 2007;35(10):2383–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000284516.17580.2C>
 45. Organization WH. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitam Miner Nutr Inf Syst*. 2011;WHO/NMH/NH(World Health Organization):6.
 46. Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: A systematic review of the literature. *Crit Care Med*. 2008/08/06. 2008;36(9):2667–74.
 47. Kshetry VR, Rosenbaum BP, Seicean A, Kelly ML, Schiltz NK, Weil RJ. Incidence and risk factors associated with in-hospital venous thromboembolism after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2014;21(2):282–6. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jocn.2013.07.003>
 48. Etminan N. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage--status quo and perspective. *Transl Stroke Res*. 2015/04/11. 2015;6(3):167–70.
 49. Ayling OGS, Ibrahim GM, Alotaibi NM, Gooderham PA, Macdonald RL. Anemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Is Associated With Poor Outcome and Death. *Stroke*. 2018;49(8):1859–65.
 50. de Rooij NK, Rinkel GJE, Dankbaar JW, Frijns CJM. Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review of Clinical, Laboratory, and Radiological Predictors. *Stroke* [Internet]. 2012;43–54. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23250997>
 51. Inagawa T. Risk Factors for Cerebral Vasospasm Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of the Literature. *World Neurosurg* [Internet]. 2016;85:56–76. Available

from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.08.052>

52. Dasenbrock HH, Rudy RF, Lai PMR, Smith TR, Frerichs KU, Gormley WB, et al. Cigarette smoking and outcomes after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A nationwide analysis. *J Neurosurg.* 2018;129(2):446–57.
53. Kumar G, Shahripour RB, Harrigan MR. Vasospasm on transcranial Doppler is predictive of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurosurg.* 2015;124(May):1257–64.
54. Wartenberg KE, Schmidt JMM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage*. *Crit Care Med* [Internet]. 2006;34(3). Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/00003246-200612002-00426>