



FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DEL PERFIL INFLAMATORIO Y DE LA COAGULOPATÍA ASOCIADA A LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

Kapil Laxman Nanwani Nanwani

2021

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

“ESTUDIO DEL PERFIL INFLAMATORIO Y DE LA COAGULOPATÍA ASOCIADA A LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA”

Tesis presentada por **KAPIL LAXMAN NANWANI
NANWANI** para optar al grado de Doctor por la
Universidad Autónoma de Madrid

Directores de tesis:

Dr. Manuel Quintana Díaz

Servicio de Medicina Intensiva

Hospital Universitario La Paz – IdiPAZ

Profesor Asociado de Ciencias de la Salud

Departamento de Medicina

Universidad Autónoma de Madrid

Dr. Juan José Egea Guerrero

Servicio de Medicina Intensiva

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Universidad de Sevilla

Madrid, 2021

Kapil Laxman Nanwani Nanwani

Correo electrónico: kapilnanwani@gmail.com

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Dr. Manuel Quintana Díaz y el Dr. Juan José Egea Guerrero por hacer realidad un sueño.

A todo el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario La Paz, lo cual incluye tanto el equipo médico como la enfermería, y especialmente a mis compañeros los Dres. Andrés Roberto Saravia Moya, Nicolás Alejandro Suárez Rovira, Claudio Ely Gutiérrez Mavarez, Cristina Arévalo Martín, Andoni García Muñoz, Claudia Díaz Alvariño, Jorge Rodríguez Peláez, María Soledad Arellano Serrano, Jorge García Nerín, Henar María Casero Palmero, Alba López Fernández, Irene Seises García y Javier Vejo Gutiérrez.

Al Dr. Ihosvany Fernández Bello y la Dra. Nora Butta por su labor en el ámbito de la trombosis y la hemostasia.

A la Dras. Elena Díaz García y Carolina Cubillos Zapata por su labor en el ámbito de la inflamación.

A la Dras. Lucía Hernández Rivas, Eva María Andrés y Elianne Mora por su labor en el ámbito de la estadística.

A Raquel Hernández Parada, por su labor artística con las ilustraciones.

A mi madre, mis hermanas, mi familia y a la Dras. María González Barral y Ovejo Muskin.

A los pacientes y familiares que prestaron su consentimiento para este estudio.

A todos y todas, muchas gracias.

Pienso, luego insisto...

ÍNDICE

a) ABREVIATURAS	11
b) RESUMEN	15
c) ABSTRACT	16
1. INTRODUCCIÓN	18
1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN	18
1.2. PATOGENIA	19
1.3. FISIOPATOLOGÍA	21
1.4. CLÍNICA	23
1.5. DIAGNÓSTICO	24
1.6. PRONÓSTICO	26
1.7. MORBIMORTALIDAD	27
1.8. MANEJO TERAPEUTICO GENERAL	28
1.8.1. Estabilización inicial y manejo general del paciente neurocrítico	28
1.8.2. Exclusión del aneurisma	30
1.9. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA HSAa Y SU MANEJO	31
1.9.1. Resangrado	32
1.9.2. Hidrocefalia	33
1.9.3. Crisis convulsivas	35
1.9.4. Secundarias al contraste radiológico	35
1.9.5. Alteraciones endocrinas	36
1.9.6. Disfunción cardiopulmonar y alteraciones electrocardiográficas	36
1.9.7. Síndrome de Terson	37
1.9.8. Enfermedad tromboembólica venosa	38
1.9.9. Vasoespasmo	38
1.9.10. Daño neurológico precoz y tardío	39
1.9.11. Profilaxis y tratamiento del vasoespasmo y del DNT	44
2. COAGULOPATÍA EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA	50
2.1. FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA Y LA COAGULACIÓN	50
2.1.1. Hemostasia primaria	51
2.1.2. Hemostasia secundaria	53
2.1.3. Fibrinólisis	57
2.1.4. Regulación de la hemostasia	58

2.2.	ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN LA HSAa	58
2.2.1.	Alteraciones en la hemostasia primaria	59
2.2.2.	Alteraciones en la hemostasia secundaria	60
2.2.3.	Alteraciones en el proceso de fibrinólisis	60
2.2.4.	Análisis del líquido cefalorraquídeo	61
2.2.5.	Otras alteraciones descritas	61
2.3.	PRUEBAS VISCOELÁSTICAS EN LA HSAa	62
2.3.1.	Introducción a las pruebas viscoelásticas	62
2.3.2.	Papel de las pruebas viscoelásticas en la HSAa	63
2.4.	GENERACIÓN DE TROMBINA EN LA HSAa	64
2.4.1.	Trombinografía Automática Calibrada (CAT®)	64
2.4.2.	Papel de la CAT en la HSAa	65
3.	INFLAMACIÓN EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA	66
3.1.	MECANISMOS DE NEUROINFLAMACIÓN Y BIOMARCADORES	66
3.1.1.	Estrés oxidativo	66
3.1.2.	Patología vascular	67
3.1.3.	Lesión neuronal	68
3.1.4.	Moléculas inflamatorias	69
3.1.5.	Reactantes de fase aguda	71
3.1.6.	Otras moléculas implicadas	72
3.2.	LA VÍA DEL INFLAMOSOMA NLPR3	73
4.	RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN Y COAGULACIÓN EN LA HSAa	74
5.	HIPÓTESIS	78
6.	OBJETIVOS	80
6.1.	OBJETIVO GENERAL	80
6.2.	OBJETIVOS PARTICULARES	80
7.	MATERIALES Y MÉTODOS	82
7.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO	82
7.1.1.	Tipo de estudio	82
7.1.2.	Periodos de inclusión y seguimiento	82
7.2.	POBLACIÓN DEL ESTUDIO	82
7.2.1.	Criterios de inclusión y exclusión	82
7.3.	DESARROLLO DEL ESTUDIO	83
7.3.1.	Variables del estudio	83

7.3.2.	Protocolo, cronograma e intervención	84
7.3.3.	Procedimientos	84
7.3.4.	Estudio del perfil inflamatorio	84
7.3.5.	Estudio del perfil hemostático	87
7.4.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	89
8.	RESULTADOS	92
8.1.	SUJETOS INCLUIDOS Y DESCRIPCIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS	92
8.1.1.	Datos demográficos	92
8.1.2.	Antecedentes personales y comorbilidades	92
8.1.3.	Datos clínicos al ingreso	94
8.1.4.	Escalas pronósticas	94
8.1.5.	Manejo de la HSAa	95
8.1.6.	Complicaciones asociadas a la HSAa	95
8.1.7.	Evolución clínica	97
8.1.8.	Estancia y datos al alta	97
8.1.9.	Pronóstico	98
8.2.	PARÁMETROS DE COAGULACIÓN EN LA EVOLUCIÓN DE LA HSAa	99
8.2.1.	Coagulación convencional en la evolución de la HSAa	99
8.2.2.	Coagulación por ROTEM® en la evolución de la HSAa	100
8.2.3.	Coagulación por CAT® en la evolución de la HSAa	103
8.3.	PARÁMETROS DE COAGULACIÓN Y COMPLICACIONES DE LA HSAa	107
8.3.1.	Coagulación y vasoespasmo	107
8.3.2.	Coagulación y pronóstico	110
8.3.3.	Coagulación y presencia de sangre intraventricular	112
8.4.	PARÁMETROS INFLAMATORIOS	113
8.4.1.	Inflamación convencional y marcadores de daño neurocardiaco	114
8.4.2.	Parámetros inflamatorios específicos	120
9.	DISCUSIÓN	127
9.1.	ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA POBLACIONAL ESTUDIADA. INCIDENCIA DE COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.....	127
9.1.1.	Datos demográficos y antecedentes personales	127
9.1.2.	Manejo de la HSAa	127
9.1.3.	Pronóstico y complicaciones	128

9.2. EL PAPEL DE LA COAGULOPATÍA ASOCIADA A LA HSAa Y SUS COMPLICACIONES. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS BIOMARCADORES.....	129
9.2.2. Coagulopatía y vasoespasmo	135
9.2.3. Coagulopatía y pronóstico.....	135
9.2.4. Sangre intraventricular y coagulopatía.....	136
9.3. EL PAPEL DEL INFLAMOSOMA NLRP3 EN LA HSAa Y SUS COMPLICACIONES. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS BIOMARCADORES.....	136
9.3.1. Inflamación y vasoespasmo / daño neurológico tardío	137
9.3.2. Inflamación y pronóstico.....	138
9.3.3. Sangre intraventricular e inflamación	138
9.3.4. Disfunción cardíaca e inflamación	138
9.4. LA INTERACCIÓN ENTRE EL INFLAMOSOMA NLRP3 Y LA COAGULACIÓN EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HSAa.....	139
9.5. LIMITACIONES.....	140
9.6. FORTALEZAS.....	140
9.7. APLICABILIDAD DEL ESTUDIO.....	140
10. CONCLUSIONES	143
11. BIBLIOGRAFÍA.....	145
12. PUBLICACIONES.....	166
13. FIGURAS Y TABLAS ANEXAS	170

a) ABREVIATURAS

A5	Amplitud del coágulo a los 5 minutos (ROTEM®)
ACM	Arteria Cerebral Media
ACO	Anticonceptivos Orales
ACTH	Hormona Adrenocorticotropa
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ADP	Adenosín difosfato
AF	Antecedentes familiares
AIC	Aneurisma Intracraneal
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
Angio-TAC	TAC craneal con contraste
AP	Altura del pico (CAT)
AP	Antecedentes personales
AP	Actividad de protrombina
APACHE II	Escala Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
APC	Aloficocianina
apTEM®	ROTEM® que valora la presencia de hiperfibrinólisis
AR5	Área bajo la curva de la primera derivada (ROTEM®)
ASC	Proteína adaptativa
AT	Antitrombina
ATIII	Antitrombina III
AUC	Área bajo la curva de la primera derivada (ROTEM®)
BHE	Barrera Hematoencefálica
BNI	Escala Barrow Neurological Institute Grading Scale
BNP	Péptido Natriurético Cerebral
BRAT	Barrow Ruptured Aneurysm Trial
cADN	ADN complementario
CAT	Trombinografía Automática Calibrada
CFR	Ratio de formación de coágulo (ROTEM®)
CFT	Tiempo de formación de coágulo (ROTEM®)
CK-MB	Creatincinasa MB
CT	Tiempo de coagulación (ROTEM®)
DAMPS	Patrones moleculares asociados a daño celular
DCP	Despolarización Cortical Propagada
D_{IN}	Día intermedio (Día 3-4)
DIF	Diferencia
DL	Dislipemia
DM	Diabetes Mellitus
DNP	Daño Neurológico Precoz o Primario
DNT	Daño Neurológico Tardío
DVE	Drenaje Ventricular Externo
DVP	Drenaje Ventriculoperitoneal
E	Especificidad
EDTA	Ácido etilendiaminotetraacético
EEGc	Electroencefalografía Continua cuantitativa
ELISA	Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas
Enolasa NS	Enolasa neuroespecífica
eNOS	NO sintetasa endotelial
EPO	Eritropoyetina
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
ET-1	Endotelina-1
ETEV	Enfermedad Tromboembólica Venosa
ETP	Potencial de trombina endógena (CAT)
exTEM®	ROTEM® que valora la vía extrínseca y común de la coagulación
FACS	Citometría de flujo
FAP	Factor activador de plaquetas

FBN	Fibrinógeno derivado
FBS	Suero fetal bovino
fibTEM®	ROTEM® que valora la contribución cuantitativa y cualitativa del fibrinógeno
FIIa	Trombina (Factor II activado)
FI02	Fracción inspirada de Oxígeno
FIXa-FVIIIa	Complejo Tenasa
FLAIR	Fluid-Attenuated Inversión Recovery
FRESH	Escala Functional Recovery Expected after Subarachnoid Haemorrhage
FSC	Flujo Sanguíneo Cerebral
FT / TF	Factor Tisular
FVa	Factor V activado
FVIIa	Factor VII activado
FVIIIa	Factor VIII activado
FvW	Factor de von Willebrand
FXa	Factor X activado
FXa-FVa	Complejo Protrombinasa
G	Fuerza elástica del coágulo (ROTEM®)
GCP	Good Clinical Practice
GCS	Glasgow Coma Scale
GCSp	Glasgow Coma Scale Pupilar
GFAP	Proteína Gliofibrilar Ácida
GOS	Escala Glasgow Outcome Scale
GOSe	Escala Glasgow Outcome Scale extendido
GP	Glicoproteína
GPx	Glutación peroxidasa
GSDMD	Proteína Gasdermin D
H&H	Escala Hunt y Hess
Hb	Hemoglobina
hepTEM®	ROTEM® que valora la presencia de heparinas
HHH	Terapia Hiperdinámica, Hipertensiva e Hipervolémica
HIF-1a	Subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia
HIP	Hemorragia Intraparenquimatosas
HIV	Hemorragia Intraventricular
HMGB1	High Mobility Group Box 1
HMG-CoA	Coenzima 3-hidroxi-3-metilglutaril
HMWK	Quininógeno de alto peso molecular
HSA	Hemorragia Subaracnoidea
HSAa	Hemorragia Subaracnoidea aneurismática
HSAna	Hemorragia Subaracnoidea no aneurismática
HSAnt	Hemorragia Subaracnoidea no traumática
HSAt	Hemorragia Subaracnoidea traumática
HSP	Proteínas de choque térmico
HTA	Hipertensión Arterial
HTIC	Hipertensión Intracraneal
Hto	Hematocrito
HV	Human Volunteers
IC	Intervalo de Confianza
IL	Interleuquina
IL-10	Interleuquina 10
IL-18	Interleuquina 18
IL-1β	Interleuquina 1β
IL-6	Interleuquina 6
IMC	Índice de Masa Corporal
INR	Ratio internacional normalizada
inTEM®	ROTEM® que valora la vía intrínseca y común de la coagulación
IOT	Intubación orotraqueal
ISAT	International Subarachnoid Aneurysm Trial
IV	Índice de velocidad (CAT)

KLK-6	Neurosina o Peptidasa relacionada con la kaliceína 6
LAGTIME	Tiempo hasta el inicio de la primera generación de trombina (CAT)
LCR	Líquido Cefalorraquídeo
LI30	Índice de lisis a los 30 minutos (ROTEM®)
LI45	Índice de lisis a los 45 minutos (ROTEM®)
LOE	Lesión Ocupante de Espacio
LPS	Lipopolisacárido o endotoxina
LR	Likelihood Ratio
MA	Máxima Amplitud
MAV	Malformaciones Arterio-Venosas
MAXV	Velocidad máxima de la primera derivada de la curva (ROTEM®)
MAXVt	Tiempo hasta velocidad máxima (ROTEM®)
MBP	Proteína básica de la mielina
MCF	Amplitud máxima del coágulo alcanzado (ROTEM®)
MCft	Tiempo hasta que se alcanza la amplitud máxima del coágulo (ROTEM®)
MDA	Malondialdehído
MoCA	Escala Montreal Cognitive Assesment
MP	Test "MP-Reagent" (CAT)
mRNA	Ácido ribonucleico mensajero
mTF	Factor Tisular de membrana
MTOR	Diana de rapamicina en células de mamífero
MTT	Tiempo de Tránsito Medio
NF-κB	Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
NLRP3	Receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos
NMDA	Ácido N-metil-D-aspartico
NNT	Number Needed to Treat
NO	Óxido Nítrico
NSE	Enolasa Neuroespecífica
NT-Pro-BNP	Fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral
OR	Odds Ratio
PAASH	Escala Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage
PAI-1	Inhibidor del activador del plasminógeno-1
PAI-2	Inhibidor del activador del plasminógeno-2
PAR	Receptores activados por proteasas
PBMC	Células mononucleares de sangre periférica
PCR	Proteína C Reactiva
PCT	Procalcitonina
PDF	Productos de la degradación del fibrinógeno
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGFRβ	Factor de crecimiento derivado de las plaquetas β
PEP	Plasma enriquecido en plaquetas
PFP	Plasma libre de plaquetas
PGF2α	Prostaglandina F2 α
PIC	Presión Intracraneal
PICO	Pico de trombina (CAT)
PK	Prekaliceína
PL	Fosfolípidos
PO2	Presión arterial de Oxígeno
PPAR	Receptor activado por proliferadores peroxisómicos
PPC	Presión de Perfusión Cerebral
PPP	Test "PPP-LOW" (CAT)
PRP	Test "PRP-Reagent" (CAT)
PTiO2	Presión Tisular de Oxígeno
qPCR	PCR cuantitativa o PCR en tiempo real (reacción en cadena de la polimerasa)
R cefalina	Ratio de cefalina
RI	Rango Intercuartílico
RMN	Resonancia Magnética
RNA	Ácido ribonucleico

ROC	Receiver-operator characteristics
ROS	Radicales libres
ROTEM®	Tromboelastometría Rotacional
RPMI	Medio Roswell Park Memorial Institute
RR	Riesgo Relativo
R-time	Tiempo de reacción
S	Sensibilidad
SEBES	Escala Subarachnoid Haemorrhage Early Brain Edema Score
Sirt-1	Sirtuína-1 desacetilasa dependiente de NAD
SNC	Sistema Nervioso Central
SOD	Superóxido dismutasa
SOFA	Escala Sequential Organ Failure Assessment
SpO2	Saturación Periférica de Oxígeno
SSF	Suero Salino
T cefalina	Tiempo de cefalina
TA	Tensión Arterial
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAFI	Inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina
TAM	Tensión Arterial Media
TAP	Tiempo al pico (CAT)
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TAT	Complejo Trombina-Antitrombina III
TCE	Traumatismo Craneoencefálico
TEG®	Tromboelastografía
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TFPI	Inhibidor de la vía del FT
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
TL	Tiempo de latencia (CAT)
TNF-R1	Receptor TNF α
TNFα	Factor de necrosis tumoral alfa
TP	Tiempo de protrombina
tPA	Activador tisular del plasminógeno
TPI	Índice trombotinámico potencial (ROTEM®)
TSH	Hormona Tirotrópica
TTPICO	Tiempo desde el inicio del ensayo hasta la tasa máxima de generación de trombina (CAT)
TVP	Trombosis Venosa Profunda
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
uPA	Activador del plasminógeno tipo uroquinasa
VCM	Volumen corpuscular medio
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VM	Ventilación Mecánica
VPM	Volumen plaquetar medio
VSG	Velocidad de Sedimentación Globular
WFNS	Escala World Federation of Neurological Surgeons

b) RESUMEN

Introducción: La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) representa una grave emergencia médica con elevada mortalidad y morbilidad en relación a las complicaciones asociadas a ella.

Objetivo: Estudiar los perfiles de coagulopatía e inflamación y su relación con las complicaciones asociadas a la HSAa con el fin de identificar precozmente a los pacientes en riesgo mediante detección de marcadores inflamatorios, de coagulopatía o la combinación de ambas a través de escalas predictivas.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo, observacional, descriptivo y unicéntrico en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario La Paz. Se analizaron 15 pacientes, mayores de 18 años, ingresados con diagnóstico de HSAa. Se analizaron de manera seriada variables sociodemográficas, clínicas y analíticas (hematimetría, coagulación convencional, pruebas globales de la hemostasia como las pruebas viscoelásticas o el test de generación de trombina y parámetros inflamatorios específicos). Entre las variables de interés se recogió la incidencia de vasoespasmos, daño neurológico tardío, disfunción cardiopulmonar y pronóstico a los 6 meses entre otros.

Resultados: El estudio de los parámetros de inflamación específica confirmó la participación de la vía del inflamósoma NLRP3 en la fisiopatología de la HSAa. La expresión de mRNA de biomarcadores de la segunda señal de dicha vía se muestran aumentados desde el primer día, lo cual se traduce en una mayor expresión proteica de dicha vía en el suero de los pacientes con HSAa con elevación de interleuquinas (IL) 1 β , 18 y factor tisular (FT). Tanto la expresión de mRNA de NLRP3 como FT se asociaron de manera significativa al desarrollo de vasoespasmos y síndrome de Tako-Tsubo, con una capacidad predictiva del 100% usando la combinación de IL-1 β y FT para el Tako-Tsubo. Por otro lado, la HSAa induce un estado de hipercoagulabilidad “precoz” evidenciado por la técnica de generación de trombina que se sigue de un estado de hipercoagulabilidad “tardío” detectado por pruebas viscoelásticas, no viéndose acelerados los procesos de fibrinólisis. Los pacientes que desarrollaron vasoespasmos mostraron un aumento significativo de los parámetros de hipercoagulabilidad por tromboelastometría rotacional.

Conclusiones: La HSAa cursa con un estado proinflamatorio debido, al menos parcialmente, a la activación de la vía del inflamósoma NLRP3, cuya sobreexpresión se asoció al desarrollo de determinadas complicaciones (vasoespasmos y síndrome de Tako-Tsubo). Asimismo, y al menos parcialmente en relación a lo previo, la HSAa cursa con un estado de hipercoagulabilidad que no se evidencia en las pruebas de coagulación convencionales pero sí en las pruebas viscoelásticas y de generación de trombina, cuyo seguimiento rutinario podría ayudar a identificar pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la HSAa.

Palabras claves: Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática; Coagulación Sanguínea; Vasoespasmos Intracraneales; Inflamación; Inflamósoma NLRP3; Síndrome de Tako-Tsubo.

c) ABSTRACT

Introduction: Aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) represents a serious medical emergency with high mortality and morbidity in relation to the complications associated with it.

Objective: To study the profiles of coagulopathy and inflammation and their relationship with the complications associated with an aSAH in order to early identify patients at risk by detecting inflammatory and coagulopathy biomarkers or a combination of both through predictive scales.

Methods: a prospective, observational, descriptive and single-centre cohort study in the Intensive Care Unit of University Hospital La Paz. Fifteen adult patients admitted with a diagnosis of an aSAH were analyzed. Sociodemographic, clinical and analytical variables (hematimetry, conventional coagulation, global tests of haemostasis such as viscoelastic tests or the thrombin generation tests and specific inflammatory parameters) were serially analyzed. The variables of interest included the incidence of vasospasm, late neurological damage, cardiopulmonary dysfunction and prognosis at 6 months, among others.

Results: The study of specific inflammation parameters confirmed the participation of the NLRP3 inflammasome pathway in the pathophysiology of an aSAH. The mRNA expression of biomarkers of the second signal of this pathway is shown to be increased from the first day, which translates into a higher protein expression of said pathway in the serum of patients with an aSAH with an elevation of interleukins (IL) 1 β , 18 and tissue factor (TF). Both NLRP3 mRNA and TF expression were significantly associated with the development of vasospasm and Tako-Tsubo syndrome, with a 100% predictive capacity using the combination of IL-1 β and FT for Tako-Tsubo. On the other hand, aSAH induces an "early" hypercoagulable state as exhibited by the thrombin generation technique, which is followed by a "late" hypercoagulability state detected by viscoelastic tests. Fibrinolysis was not shown to be accelerated. Patients who developed vasospasm showed a significant increase in hypercoagulability parameters by rotational thromboelastometry.

Conclusions: aSAH presents a pro-inflammatory state due, at least partially, to the activation of the NLRP3 inflammation pathway, whose overexpression was associated with the development of certain complications (vasospasm and Tako-Tsubo syndrome). Likewise, and at least partially in relation to the above, aSAH presents with a hypercoagulable state that is hardly visible in conventional coagulation tests but is evinced in viscoelastic and thrombin generation tests, whose routine follow-up could help to identify patients at risk of developing complications associated with aSAH.

Keywords: Subarachnoid Aneurysmal Haemorrhage; Blood Coagulation; Intracranial Vasospasm; Inflammation; NLRP3 inflammation pathway; Tako-Tsubo syndrome.

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es la extravasación de sangre en el espacio comprendido entre el cerebro y la membrana que lo rodea (espacio subaracnoideo). Supone entre un 5 y un 10% de los ictus según los trabajos consultados y afecta principalmente a pacientes jóvenes, suponiendo una disminución de los años de vida productiva de los mismos(1)(2).

Las HSA se clasifican en:

- Traumáticas (HSA_t): son las más frecuentes, producidas por un traumatismo craneoencefálico (TCE)(1)(3).
- No traumáticas (HSA_{nt}): que a su vez se clasifican en función del sustrato etiológico
 - Rotura de un aneurisma intracraneal (AIC): supone el 80-85%(1)(4). Incluye aneurismas cerebrales, ateroscleróticos, fusiformes y micóticos(5).
 - No aneurismáticas (HSA_{na}):
 - Malformaciones arteriovenosas (MAV): fistulas durales arteriovenosas, cavernomas, telangiectasias capilares, malformaciones vasculares espinales(5).
 - Perimesencefálicas e idiopáticas: suponen el 10% en el que no se identifica sustrato vascular ni AIC(1). Tienen un mejor pronóstico que las HSA_a(3).
 - Vasculopatías: angiopatía amiloide, disección de arterias cervicales y craneales, displasia fibromuscular, vasculitis, colagenopatías, enfermedad de Rendu-Osler-Weber(5).
 - Alteraciones hemodinámicas cerebrales: trombosis venosa cerebral, síndrome de Moya-Moya, síndrome de hipoperfusión, síndrome de encefalopatía posterior, síndrome de vasoconstricción cerebral, estenosis crítica carotídea, estenosis crítica de la arteria cerebral media, anemia de células falciformes(5).
 - Otras causas: discrasias sanguíneas, infecciones, tóxicos, neoplasias cerebrales, intervenciones neuroquirúrgicas(5).

Centrándonos en la hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa), estamos ante la entidad más frecuente dentro de las HSA no traumáticas. Su incidencia varía desde los 2 hasta los 22,5 casos por 100.000 habitantes por año según la región geográfica (máxime en países como Finlandia o Japón); variabilidad que de alguna manera refleja las diferencias en la detección de la patología entre países(1)(2)(6). La afectación es mayor en mujeres y el pico de afectación es en la década de los 50-60 años(1)(2).

Hay cuatro principales guías para el manejo de las HSAa (figura 1): la japonesa de 2008 (JSSC), la americana de 2012 (AHA/ASA)(7), la europea del 2013 (ESO)(6) y la coreana del 2018 (KNS)(8).

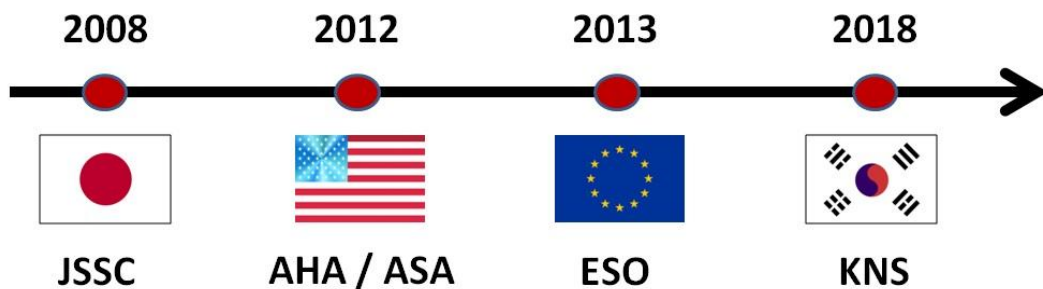


Figura 1: Guías para el manejo de la HSAa.

1.2. PATOGENIA

En primer lugar, la HSAa implica necesariamente la presencia de un aneurisma intracraneal, presente en el 1-2% de la población según las referencias consultadas(1).

Un AIC es una malformación vascular que consiste en una dilatación anormal de la pared de una arteria cerebral(2). Los AICs se forman típicamente en las ramificaciones de las arterias cerebrales principales en la base del cráneo donde sufren un mayor estrés hemodinámico(1). Precisamente es la lesión hemodinámica a la pared arterial la que origina el aneurisma y no tanto el origen congénito de los mismos, aunque hay pacientes que pueden estar especialmente predispuestos(2). Se piensa que la inflamación media la degeneración tisular, la degradación de la matriz extracelular y la apoptosis de las células del musculo liso vascular. A esto se le sumaría la liberación de citoquinas proinflamatorias por los macrófagos con el consecuente reclutamiento de células inflamatorias que perpetúan el fenómeno(9).

Más del 90% de los aneurismas miden menos de 10mm de diámetro y el 90% se presentan en la circulación cerebral anterior(6): comunicante anterior (35-36%), carótida interna (10-30%), cerebral media (22-26%), comunicante posterior (18%)(9)(5).

En un 20% de los casos se encuentran aneurismas múltiples y se describen malformaciones vasculares en <2% de los casos(5). La localización del aneurisma afecta muy poco a la cantidad de sangre que se va visualizar en la tomografía computarizada (y por ende el pronóstico y las complicaciones) salvo en el caso de los aneurismas pericallosos que se han asociado a mayor incidencia de vasoespasmos y daño neurológico tardío(10). Los aneurismas de la circulación posterior se han asociado asimismo a peor pronóstico neurológico(10).

La detección de AICs ha aumentado en los últimos años gracias al uso rutinario de pruebas de imagen: tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética (RMN) (1).

La clasificación de los aneurismas se hace en base a su diámetro: pequeños (2-7mm), medianos (7-12mm), grandes (13-24mm) y gigantes (>25mm)(2); y en base a su forma (saculares, micro, gigantes y fusiformes)(9).

Factores predisponentes a la formación de los mismos incluye:

- Historia familiar: al menos un familiar de primer grado con un aneurisma intracraneal, con un riesgo incrementado si son dos o más familiares de primer grado(1). Hasta un 10-20% de los pacientes con HSAa presentan un familiar de primer o segundo grado con un AIC(2)(6), lo cual supone una prevalencia del 9,5% en aquellos pacientes que presentan antecedentes familiares de aneurismas(6). No se recomienda realizar cribado si sólo hay un familiar de primer grado, pero sí se debería considerar en caso de ser ≥ 2 (IIIB)(6)(8). Determinados polimorfismos del gen del factor XIII de la coagulación y del gen EDNRA se han encontrado con mayor frecuencia en pacientes con HSAa(11)(12).
- Enfermedades del tejido conectivo: Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV(1)(2), Neurofibromatosis tipo I(2), Síndrome de Marfan(2), Neurofibromatosis(9), Displasia fibromuscular(13), Pseudoxantoma elástico(13), Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria(5), Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1(5).
- Enfermedad del riñón poliquístico: enfermedad autosómica dominante que se encuentra únicamente en el 2% de los pacientes con HSAa(1)(2).
- Tabaquismo activo: es un factor independiente (IIIC) y posiblemente el más importante con un riesgo relativo (RR) de 2,2 y un odds ratio (OR) de 3,1(6). El tabaco favorece el crecimiento de los AICs, especialmente en mujeres(8)(14). Se recomienda evitar el tabaco para reducir el riesgo de HSAa (I-IIIB)(8)(13).
- Hipertensión arterial: se puede considerar como un factor de riesgo importante con un RR 2,5 / OR 2,6 para la formación de aneurismas (IIIC) aunque en estudios de cohortes a largo plazo y estudios recientes no se

demonstró que la hipertensión arterial se asociara con una mayor formación y/o crecimiento de los aneurismas(6)(14). La hipertensión sigue siendo uno de los factores más prevalentes en la población joven que sufre una hemorragia cerebral(15), por lo que las guías de tratamiento recomiendan el tratamiento antihipertensivo(IIIB)(8).

- Edad avanzada (al diagnóstico)(6)

En pacientes con AICs tratados, la incidencia anual de formación de aneurismas *de novo* es del 0,6-0,9%; cifra que se ve aumentada en mujeres fumadoras(8).

1.3. FISIOPATOLOGÍA

La HSAa implica necesariamente la rotura de uno de estos aneurismas intracraneales al espacio subaracnoideo o leptomeníngeo (figura 2) (1)(16). La sangre accede a dicho espacio a la presión arterial a la que se encuentre en ese momento provocando un aumento de la presión intracraneal hasta que se equilibran las presiones intracraneal y endovascular cediendo el sangrado y generándose un trombo(1)(2).

Dicha subida de presión intracraneal brusca va generar un compromiso de la presión de perfusión cerebral que justifica la pérdida de consciencia transitoria que se describe en hasta el 50% de los pacientes(2).

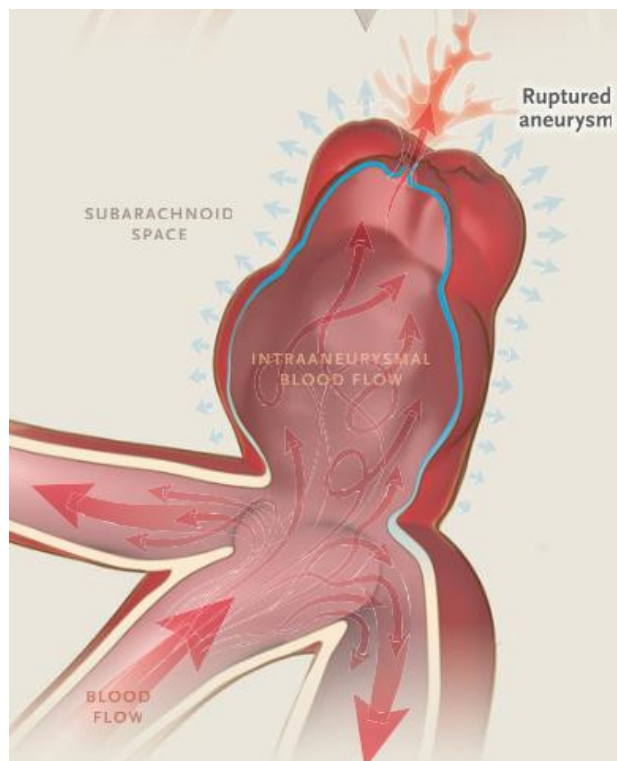


Figura 2: Aneurisma intracraneal roto (1).

Factores que predisponen a la rotura de los aneurismas intracraneales incluyen:

- Mujeres: 1,6 veces con respecto a los hombres(2), si bien la predominancia en el sexo femenino se hace más evidente a partir de la quinta década(6). No parece existir un incremento de la incidencia de la HSA en el embarazo, parto o puerperio aunque el diagnóstico de HSA en estos periodos asocia una mortalidad fetal del 17%(16). No hay contraindicación para el embarazo en pacientes con AICs ni tampoco estaría contraindicado el parto vaginal(16).
- Raza “negra” o “hispanica”: tanto la raza “negra” (2,1 veces con respecto a la raza “caucásica”)(1)(2)(13) como la raza “hispanica”(1) se han asociado con un riesgo aumentado de HSA(6).
- Hipertensión arterial(1): supone un factor de riesgo para la rotura de aneurismas(6)(14).
- Tabaquismo activo(1): con un RR 3 para la rotura del aneurisma en pacientes diagnosticados de aneurismas cerebrales no rotos(6). La asociación de tabaquismo y consumo elevado de yogur se asoció a un mayor riesgo para HSA en un estudio(7). El tabaquismo se asocio, asimismo, a una mayor probabilidad de daño neurológico tardío (DNT), que se explicará más adelante(17).
- Consumo de alcohol: el consumo moderado a elevado de alcohol supone un factor de riesgo independiente(1)(2), con una RR 2,1 / OR 1,5 para consumos >150g/semana (IIIC)(6). Asociado al tabaquismo el RR se eleva a 6(8). Se recomienda pues evitar tanto alcohol como tabaco para reducir el riesgo de HSAa(IIIB)(8).
- Uso de drogas simpaticomiméticas (como por ejemplo la cocaína)(1)(9)(13)
- El tamaño del aneurisma, su localización y su forma: aneurismas intracraneales >7-8mm(1)(13), la localización (vertebrobasilar) y las formas irregulares son un factor de riesgo independiente para la rotura de los mismos(8)(16)(18).
- La edad avanzada supone también un factor de riesgo independiente para la rotura de AICs(8).
- Estaciones meteorológicas: algunos estudios describen una mayor incidencia en invierno y primavera o en relación a los cambios de presión atmosférica(16).

Como posibles factores protectores se sugieren la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus y la terapia hormonal sustitutiva, el consumo de vegetales (IIbB), café, té y magnesio aunque con resultados no del todo generalizables(6)(13). Los anticonceptivos orales no parecen incrementar el riesgo de HSAa(6).

1.4. CLÍNICA

El síntoma más clásico de la HSAa se describe como “la peor cefalea de mi vida” en el 80% de los casos(1)(8).

De inicio brusco, intensidad máxima y características explosivas (cefaleas *thunderclap* o <<en trueno>>)(5), en un 10-43% de los pacientes va precedida de una cefalea centinela que ocurre entre 2 y 8 semanas antes del evento(1)(8). Dicha cefalea centinela parece que pudiera corresponder a una pequeña fuga de sangre a la pared del aneurisma o al espacio subaracnoideo(2).

Se puede asociar a:

- Náuseas y vómitos(1)
- Fotofobia(1)
- Rigidez nuchal (*likelihood ratio* - LR: 6,59)(1)(2)(3)
- Convulsiones: en el 6-16%(2)
- Focalidad neurológica: en un 33-50% de los casos(2)(3). La hemianopsia bilateral temporal y la parálisis bilateral de miembros inferiores se asocia a aneurismas de la arteria comunicante anterior(9).
- Alteración del nivel de consciencia: desde una pérdida de consciencia transitoria en el 50% de los casos(2) hasta el coma profundo con un amplio abanico de presentación en cuanto a grados de encefalopatía con valor pronóstico(1) que incluyen el síndrome confusional agudo en un 1-2% de los casos(2).
- Parálisis del III par craneal con disfunción pupilar asociada (generalmente midriasis): se asocia a aneurismas de la comunicante posterior(2) por compresión directa del III par y su rama parasimpática por lo que predomina el efecto de la aferencia simpática pupilar y la consecuente midriasis(9).
- Parálisis del VI par craneal: en relación a HTIC(13).
- Hemorragia intraocular(2): puede haber una pérdida progresiva de visión con hemorragias retinianas (10%) e incluso hemorragia vítrea y ceguera secundarias a las hemorragias prerretinianas del síndrome de Terson(13)(19)(20)(21).
- Epistaxis: asociado a aneurismas de la carótida interna intracavernomatosa(9).
- Depresión respiratoria y disfunción cardiovascular (cardiomiopatía de Tako-Tsubo): en relación a la compresión del tronco del encéfalo ya sea por hipertensión intracraneal o por aneurismas de la circulación posterior(9).
- Alteraciones del electrocardiograma: descritas en el 90% de los pacientes, incluyen elevaciones del segmento ST, arritmias y prolongación del intervalo QT(20).

Si bien representa únicamente un 1% de las cefaleas que acuden al Servicio de Urgencias, el diagnóstico correcto de una cefalea centinela disminuye la morbimortalidad asociada a una HSAa por cuatro, por lo que se necesita un alto índice

de sospecha de esta entidad(1). La Ottawa SAH rule recomienda la realización de un TAC craneal si a la cefalea se asocia uno de los siguientes factores: edad >40 años, rigidez de nuca o dolor cervical, pérdida de conocimiento, cefalea durante la realización de una actividad física, cefalea intensa que alcanza el pico de intensidad en 1 hora y/o limitación de la flexión cervical en la exploración física(8).

Hay que tener en cuenta que aunque puede ocurrir durante la realización de ejercicio físico, es más frecuente que ocurra con las actividades rutinarias de la vida(1).

1.5. DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de la HSA se requiere una TAC craneal sin contraste (IIB)(6), cuya sensibilidad es casi cercana al 100% en los primeros 3 días desde el inicio de la sintomatología aunque se reduce al 50% a los 5-7 días(1). La TAC craneal identifica la señal hiperdensa producida por la extravasación de sangre en las cisternas basales (figura 3)(2) y además puede mostrar lesiones ocupantes de espacio (LOEs) o signos de hidrocefalia aguda que pueden orientar a una rotura de un AIC(1).

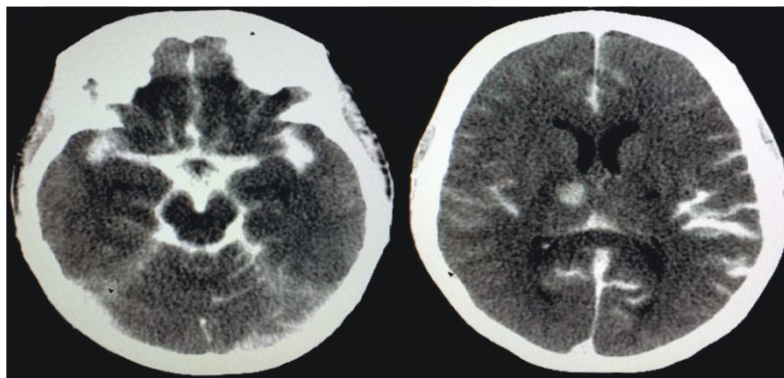


Figura 3: Imagen de HSA en un TAC craneal

Si la TAC es negativa (2% de los casos)(2) pero la sospecha es elevada se puede realizar una TAC con contraste y/o una punción lumbar (II-III B)(6)(8) para detectar xantocromía resultante de la degradación de los productos de la hemoglobina en el líquido cefalorraquídeo (LCR) aunque su utilidad es controvertida y puede requerir unas 6-12 horas de espera desde el evento(1)(2)(6). Otra opción es la realización de una RMN con la tecnología FLAIR (*fluid-attenuated inversión recovery*), ecogradiante T2 u otras tecnologías(IIB), no obstante dichas técnicas de RMN son por el momento inferiores a la punción lumbar para el diagnóstico(5)(6)(8).

Una vez realizado el diagnóstico de la HSA y excluido el origen traumático del mismo, se ahonda en la etiología del mismo en busca de procesos vasculares, principalmente AICs.

Para ello se puede realizar:

- TAC craneal con contraste (Angio-TAC cerebral): detecta aneurismas de hasta 2mm, por lo que pueden no detectarse AICs <2mm(1).
- Angiografía con sustracción digital: se trata del estándar de oro para el diagnóstico de los AICs, permitiendo planificar el tratamiento(1) con una baja tasa de complicaciones (<0,5%)(6).

Para la mayor parte de los pacientes con un TAC craneal sin contraste positivo para HSA y con sospecha de aneurisma subyacente, basta con un Angio-TAC cerebral posterior para la identificación del AIC y la planificación del tratamiento (figuras 4 y 5). En el caso en el que el Angio-TAC cerebral no detecte el AIC estaría indicada la realización de la angiografía con sustracción digital tanto en el inicio como en diferido (IIIB-C)(2)(6)(8).

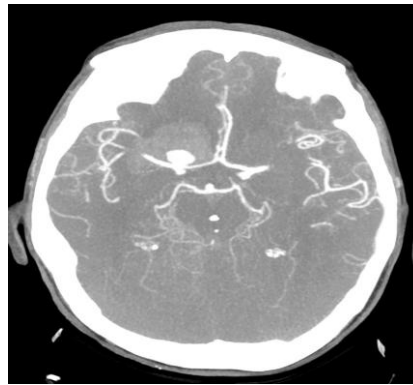


Figura 4: Imagen de aneurisma intracraneal en un Angio-TAC cerebral



Figura 5: Reconstrucción de AIC a partir de las imágenes de un Angio-TAC cerebral

Dadas las características de los pacientes con HSAa, se recomienda que el manejo de los mismos sea en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) especializada (IIIB)(8).

1.6. PRONÓSTICO

Hay una gran cantidad de escalas que correlacionan la clínica inicial del paciente con el pronóstico neurológico a largo plazo(1) aunque se basan principalmente en tres aspectos: el estado neurológico al ingreso, la edad y la cantidad de sangre objetivada en la TAC craneal(6). El nivel de consciencia al ingreso es el factor más determinante del pronóstico de la HSAa, de ahí que se prefieran las escalas que emplean el Glasgow Coma Scale (GCS)(6).

- Escalas clínicas pronósticas:
 - *Hunt and Hess (H&H)*: tiene en cuenta el nivel de consciencia, cefalea, rigidez nuca y déficit neurológico focal. Su utilidad es limitada ya que no define de manera clara la situación neurológica(6).
 - *World Federation of Neurological Surgeons (WFNS)*: tiene en cuenta el GCS y la existencia o no de déficit neurológico focal(6). Los puntos de corte de esta escala se basan en un consenso(6)(8). La escala WFNS modificada propuesta en 2015 añade un punto de clasificación más para distinguir entre el GCS 13 y 14(8). La guía coreana del 2018 recomienda el uso de la escala WFNS modificada para establecer el pronóstico (IIIB)(8).
 - *Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage (PAASH)*: se basa únicamente en el GCS y los puntos de corte se establecieron con diferencias pronósticas estadísticamente significativas a los 6 meses(6). Es ligeramente mejor a la WFNS, de ahí que las guías europeas recomienden su uso con un grado de evidencia IIIC(6).
 - *Functional Recovery Expected after Subarachnoid Haemorrhage (FRESH)*: tiene en cuenta el H&H, el APACHE II, la edad del paciente y el resangrado en las primeras 48 horas. Parece que tiene una buena validez externa para determinar el pronóstico(22).
 - Escala John-Hopkins: se basa únicamente en el GCS y lo clasifica en 6 grados. Pretende resolver el problema del escalonamiento entre los diferentes grados de la escala WFNS aunque no ha sido evaluada en grandes series(23).
- Escalas para la predicción de vasoespasmo y daño neurológico tardío:
 - Escala de Fisher y Fisher Modificada: predice el riesgo de vasoespasmo en base a la cuantificación de sangre en la TAC(9). Aunque no representa el pronóstico del paciente, la existencia de hemorragia

Intraventricular se ha asociado a peor pronóstico(8). Avances en cuantificación de sangre aneurismática han identificado modelos más exactos que el Fisher a la hora de predecir complicaciones, en concreto DNT, si bien hacen falta más estudios al respecto(24).

- *The Subarachnoid Haemorrhage Early Brain Edema Score (SEBES)*: se basa en la identificación por TAC del daño neurológico precoz (borramiento de surcos, diferenciación cortico-subcortical) y predice el daño neurológico tardío (OR 2,24) y el mal pronóstico neurológico definido como una puntuación en la escala modificada de Rankin de 4 a 6 (OR 3,45)(25).
- *The Barrow Neurological Institute Grading Scale (BNI)*: predice el riesgo de DNT en base a la cuantificación de sangre en la TAC. Junto con la TAC de perfusión podría ser superior a la escala de Fisher para predecir el riesgo de vasoespasmos y DNT(26).

Otros parámetros asociados de manera independiente a mal pronóstico son la gravedad del sangrado inicial, la edad avanzada, la localización y el tamaño del aneurisma, la historia previa de hipertensión así como la tensión arterial sistólica elevada y el antecedente de alcoholismo. El tabaquismo por otro lado se ha asociado al daño neurológico tardío de manera independiente(6).

1.7. MORBIMORTALIDAD

Las tasas de mortalidad varían entre el 25 al 67% según las referencias consultadas(1)(2)(13). En todas estas tasas no se tienen en cuenta a los pacientes que fallecen antes de recibir atención médica(1).

De los que reciben atención médica se estima que un 10-25% fallece antes de recibir el tratamiento, un 25% fallece en las primeras 24 horas y hasta un 40-60% fallece en los primeros 30 días con un pico de morbimortalidad en los primeros 14 días desde el evento(2)(13)(20).

El pronóstico funcional depende de varios factores que incluyen la gravedad inicial de la hemorragia, la presencia o no de resangrado, el manejo médico perioperatorio y el tiempo hasta la exclusión así como el éxito en la exclusión del AIC(2).

Se estima que un tercio de los pacientes que sobreviven, véase un 10-20% del total, presenta dependencia funcional crónica por el daño cerebral ocasionado mientras que casi otro tercio de los pacientes quedan sin secuelas a los 18 meses del evento(2)(20), lo cual supone unas tasas de discapacidad del 40-50%(9)(13) con un 35-69% de pacientes que refieren una disminución de la calidad de vida (alteraciones cognitivas, de la memoria a corto plazo, depresión y ansiedad)(27)(28)(29).

Así por ejemplo, se encontraron alteraciones cognitivas medidas mediante el test de MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) en el 48,7% de los pacientes que habían presentado una recuperación completa de la entidad(29). Tal puede ser la afectación que en lugar de la capacidad de volver al trabajo, se ha propuesto que se use la capacidad de volver a conducir tras una HSAa como parámetro de evaluación tras el alta hospitalaria(30).

En cuanto a los pacientes traqueostomizados, el grado de WFNS y la neumonía son los factores que más se asociaron a al fracaso de la decanulación, pudiéndose decanular la mayoría de los pacientes con un grado de WFNS 3(31). La edad avanzada, la necesidad de craniectomía descompresiva, la presencia de neumonía y el grado de WFNS se asocian de manera significativa al destete prolongado(31).

1.8. MANEJO TERAPEUTICO GENERAL

1.8.1. Estabilización inicial y manejo general del paciente neurocrítico

La estabilización inicial del paciente implica asegurar la vía aérea en caso de requerirlo, la normalización de la situación hemodinámica y el tratamiento de las convulsiones en caso de que las haya(1)(32).

Se recomienda mantener euvolemia con cristaloides con objetivo de mantener un balance hidroelectrico dentro de los rango de la normalidad, normotermia, evitar hipoglucemia e hiperglucemias >200mg/dL, evitar la hipoxia y mantener la normoventilación(1)(8)(33)(34). La hiperglucemia al ingreso se asocia de manera independiente con mal pronóstico por lo que se recomienda tratar cifras de glucemia >180-200mg/dL (IIbB)(6)(8).

En torno a un 40-70% de los pacientes desarrollan fiebre a pesar de antitérmicos, sobretodo en pacientes con grandes cantidades de sangre o hemorragia intraventricular, no encontrándose un foco infeccioso en un 20%(6)(8). La fiebre supone un factor independiente de mal pronóstico y se asocia a la respuesta inflamatoria generada por la HSAa por lo que se recomienda el tratamiento farmacológico de la hipertermia con el objetivo de mantener la normotermia (IIIB), añadiendo métodos de hipotermia mecánica o endovascular si se asocia a hipertensión intracraneal (HTIC) (IIIB)(6)(8).

La osmoterapia se recomienda en aquellos pacientes con HTIC antes del tratamiento de un AIC roto, preferiblemente suero salino hipertónico a manitol (IIaB)(8), evitándose su uso en pacientes embarazadas por el riesgo de hipoperfusión uterina e hiperosmolaridad fetal(16). Ensayos con SSF hipertónico al

23,5% muestran incrementos del flujo sanguíneo cerebral junto con una mejoría de los parámetros reológicos sanguíneos en pacientes con HSAa grave, aunque se necesitan más estudios al respecto(35).

En cuanto al manejo de la tensión arterial, se recomienda mantener la TAS<180mmHg hasta la exclusión del aneurisma dado que se asocia a mayor riesgo de resangrado, por lo que si la TAS persiste elevada a pesar del adecuado control analgésico y el nimodipino se aconseja tratar la TA (IVC) pero intentando mantener la TAM>90mmHg(6). Dada la importancia del manejo de la TA en el paciente neurocrítico surge la controversia de donde medir la TA, ya que existen diferencias de hasta 10mmHg en función de si la medición se hace con el punto de referencia en el brazo o a la altura del conducto auditivo externo (agujero de Monro)(36)(37).

Las guías coinciden en que se deberían evitar situaciones que aumenten la presión intracraneal empleando para ello el reposo en cama (aunque no hay una clara evidencia al respecto), antieméticos, laxantes, profilaxis de úlceras y optimizando el control analgésico (Good Clinical Practice [GCP])(6)(8)(20), describiéndose en la literatura de manera anecdótica incluso el manejo de acupuntura para el control del dolor(38). Se estima que más de un 50% de los pacientes presentarían PICs>20 mmHg en algún momento durante su estancia hospitalaria, ya sea por hidrocefalia, edema cerebral, infartos cerebrales, resangrado, fiebre u otras causas(39).

Sin embargo, el tratamiento de la hipertensión intracraneal en la HSAa se suele extrapolar del tratamiento de la HTIC en el traumatismo craneoencefálico(39)(40). Algunos autores expresan la necesidad de elaborar unas guías específicas para el manejo de la HTIC en la HSAa dado que algunas medidas propuestas por la *Brain Trauma Foundation* pueden ser contraproducentes en HSAa (el uso de manitol y de los barbitúricos entre otros) aunque hacen falta más estudios al respecto(39)(40).

La presencia de coagulopatía (sobre todo cifras supranormales de INR) aumenta el riesgo de complicaciones(41), de ahí que en pacientes anticoagulados se recomienda corregir la coagulopatía si es posible, siendo la administración de complejo protrombínico segura en estos pacientes(42)(43).

Los corticoides no se recomiendan en pacientes con HSAa (IVC), incluso pueden ser perjudiciales(6)(44).

En cuanto a la anemia, se describe en un 47% de los pacientes(8). Los niveles de evidencia son bajos pero en general se recomienda mantener por encima de 8g/dL en pacientes sin DNT y 9-10g/dL cuando la DNT no responde al tratamiento(45), por lo que en general se recomienda mantener los niveles de Hb entre 8-10g/dL(46). Las guías coreanas recomiendan mantener niveles >11g/dL en pacientes con un elevado riesgo de vasoespasmo (IIaB)(8).

En cuanto a la monitorización multimodal de pacientes con HSAa, se están realizando estudios con técnicas de microdiálisis cerebral y presión tisular de oxígeno (PtiO₂), de momento sin resultados concluyentes(47)(48)(49)(50)(51).

1.8.2. Exclusión del aneurisma

El objetivo principal es excluir el aneurisma lo antes posible mientras se conserva la circulación cerebral normal(2) y de cara a disminuir el riesgo de resangrado (<72h desde el inicio de los síntomas)(6). Dicha exclusión puede realizarse de manera quirúrgica o endovascular:

- a. **Manejo Endovascular:** previo acceso arterial (generalmente femoral), se accede hasta el aneurisma con guía radiológica para introducir en el mismo *coils* metálicos que inducen la trombosis del aneurisma, tal y como se aprecia en la figura 6(1).
- b. **Manejo Quirúrgico:** previa craneotomía se procede a una apertura del espacio subaracnoideo para la exposición y clipaje del aneurisma(1).

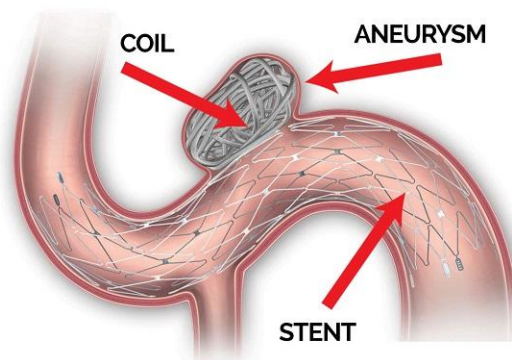


Figura 6: Manejo endovascular de un aneurisma intracraneal.

Tomado del Dr. Sarang Rote.

El tratamiento se decide en base a tres criterios: el paciente (edad, comorbilidades, grado de HSA, presencia de hemorragia intraparenquimatosa (HIP), tamaño del aneurisma, localización, configuración y estado de colaterales), el procedimiento (competencia, habilidades técnicas, disponibilidad) y la logística(6)(8).

Según el *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT) y el *Barrow Ruptured Aneurysm Trial* (BRAT), a pesar de las mayores tasas de obliteración (82% VS 66%) y duración y las menores tasas de resangrado en el manejo quirúrgico, el manejo endovascular logra mejores resultados funcionales al año así como menores tasas de mortalidad y convulsiones a los 7 años(1)(2). Así pues, y sumando el hecho de se suelen preferir los procedimientos mínimamente invasivos, ha habido un

importante desplazamiento del manejo terapéutico de la HSAa hacia la terapia endovascular del aneurisma reservándose el manejo quirúrgico a los casos en los que la visualización angiográfica es subóptima o el manejo endovascular fracasa, aquellos con HTIC y/o HIPs extensas (IIIB) con focalidad neurológica expresa y pacientes <40 años (IIaB) con aneurismas de la circulación anterior con un buen estado neurológico (por la mayor duración y menor tasa de resangrado del manejo quirúrgico)(1)(8).

Se prefiere también el manejo quirúrgico en aneurismas de la Arteria Cerebral Media (ACM) y pericallosas (IIaB - IIIB), si el cuello es ancho (IIIB) y si hay ramas arteriales que nacen en el saco aneurismático (IIIB) así como cualquier otra configuración aneurismática que presente dificultades para el manejo endovascular (IVC)(6)(8).

El manejo endovascular se prefiere en pacientes >70 años (IIaB) sin HIP (IIB), preferentemente en aneurismas de localización posterior, con cuello estrecho y unilobares (IIIB)(6)(8). Se recomienda asimismo un seguimiento posterior de los pacientes tratados endovascularmente por el riesgo de recanalización (IIbB)(8). Ante la posibilidad de realizar el procedimiento de manera endovascular o quirúrgica se prefiere la vía endovascular (IbA)(8). Los pacientes añosos no deberían ser excluidos per se del tratamiento debiéndose individualizar cada caso particular(6).

El tratamiento de AICs incidentales asintomáticos permanece controvertido, no quedando patente la relación entre el tamaño del AIC y la tasa de rotura del mismo(1)(2).

1.9. COMPLICACIONES ASOCIADAS A LA HSAa Y SU MANEJO

Las complicaciones asociadas a la HSAa se resumen con una escala temporal en la figura 7.

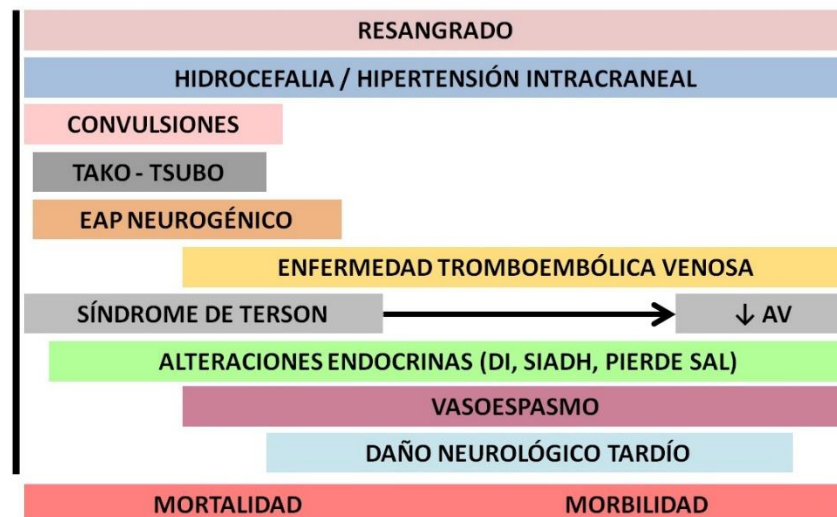


Figura 7: Escala temporal de complicaciones asociadas a la HSAa.

EAP: edema agudo de pulmón. AV: agudeza visual. DI: diabetes insípida. SIADH: síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética.

1.9.1. Resangrado

El riesgo de resangrado es de un 4-15% en las primeras 24h y persiste elevado durante los primeros 30 días si el AIC no es tratado(1) con un riesgo acumulado del 35-40% y una mortalidad del 40%, falleciendo en este caso hasta un tercio de los pacientes a los 6 meses por sangrados recurrentes por lo que el tratamiento precoz del aneurisma contribuiría a una importante disminución de la mortalidad intrahospitalaria(6)(52).

Las causas de resangrado son la HIP, la hemorragia intraventricular (HIV), la hiperglucemia al ingreso, una puntuación de GCS baja, una puntuación de H&H elevada, aneurismas grandes, cifras de TAS>160mmHg y anticoagulación sistémica(5)(8).

La tensión arterial no controlada puede aumentar el riesgo de resangrado aunque los objetivos tensionales de estos pacientes no están bien definidos(1)(53), tal es así que las guías difieren en cuanto a objetivos tensionales (figura 8): TAS<160mmHg en las guías americanas (IIaC) y coreanas (IIIB) manteniendo una TAM>80mmHg (GCP)(8)(7); TAS<180mmHg pero manteniendo una TAM>80mmHg (GCP) en las guías europeas(6) y TAS<200mmHg en las guías japonesas(8).

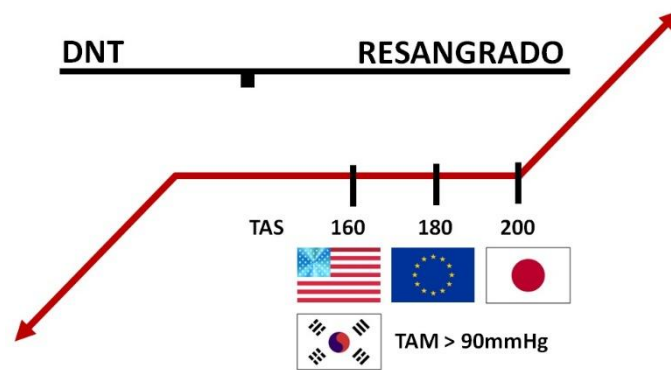


Figura 8: Controversia en torno a las cifras de tensión arterial según las guías.
 DNT: daño neurológico tardío. TAS: tensión arterial sistólica. TAM: tensión arterial media.

Por otro lado, la terapia antifibrinolítica (ácido tranexámico y ácido ϵ -aminocaproico) en la fase inicial pudiera estabilizar el trombo y reducir el riesgo de resangrado en un 40%, sobre todo en los casos en los que el tratamiento definitivo se va retrasar aunque no ha demostrado mejorar el pronóstico global de estos enfermos mientras se ha visto implicado en una mayor incidencia (hasta 8,5 veces más) de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y daño neurológico tardío (DNT) por microtrombosis(1)(4)(8)(54)(55)(56).

De nuevo, las guías difieren en cuanto al uso de la terapia fibrinolítica, recomendándose su uso en las guías americanas cuando no se puede excluir el aneurisma en <72h (IIaB)(7)(13), negando su uso hasta nueva evidencia en las guías europeas (IA)(6) y no posicionándose al respecto en las guías coreana y japonesa(8).

Los resultados con factor VIIa recombinante tampoco han dado resultados satisfactorios, por lo que según las guías europeas, no hay actualmente ningún tratamiento médico que mejora el pronóstico mediante reducción del resangrado (IA)(6).

1.9.2. Hidrocefalia

La sangre extravasada en el espacio subaracnoideo (mecanismo obstructivo), la alteración de la absorción y la inflamación se han descrito como mecanismos que pueden alterar la hemodinámica normal del líquido cefalorraquídeo en la base del cráneo(1)(57), generándose hidrocefalia, comunicante o no, diagnosticada con un índice de Evans >0,3 (distancia entre cuernos frontales / diámetro entre ambas tablas internas al mismo nivel)(8)(16). La presencia de hemorragia intraventricular (HIV) asocia globalmente un peor pronóstico según la escala de Graeb(58)(59).

Ocurre en el 6-67% de los pacientes y la mayoría de los casos no es relevante aunque debe sospecharse en pacientes con una buena recuperación funcional

inicial y un posterior declive o meseta en la evolución a partir de la primera semana(1)(57). La hidrocefalia puede generar un aumento de la PIC con el consecuente compromiso de la Presión de Perfusión Cerebral (PPC) y riesgo de isquemia cerebral por lo que se discutirá más adelante en los mecanismos fisiopatológicos del Daño Neurológico Precoz (DNP) y tardío(4).

En los casos en los que la hidrocefalia aguda produzca una encefalopatía significativa, el manejo suele ser con drenaje ventricular externo (DVE) o drenaje lumbar (IIIB)(8), siendo el segundo de elección al disminuir el riesgo de vasoespasmo aunque está contraindicado en los casos de hidrocefalia obstructiva y/o hemorragia intraparenquimatosa que ocasionan un aumento de la presión intracraneal(1). A pesar de que en algunos estudios el uso de DVE se ha asociado a un incremento del resangrado, no hay una evidencia firme en este sentido que contraindique su uso y estudios recientes muestran que no sólo no aumenta el riesgo de resangrado si no que además podría mejorar el pronóstico neurológico al alta si se realiza antes del cierre del aneurisma(16)(60).

Un tercio de los pacientes que desarrollan hidrocefalia aguda sintomática presentan hidrocefalia crónica sintomática que requiere tratamiento definitivo con un drenaje ventriculoperitoneal (DVP), variando según la literatura la incidencia de DVP permanente tras HSAa desde un 1% hasta un 45%(1)(4)(8)(57). La presencia de hidrocefalia crónica predispone a un peor pronóstico neurológico y una mayor morbilidad asociada a las complicaciones de la DVP (sobretudo obstrucción e infecciones)(57).

Los factores de riesgo descritos para el desarrollo de hidrocefalia crónica y necesidad de DVP son: hidrocefalia aguda / necesidad de DVE, aneurismas anteriores o posteriores, la edad avanzada, grados elevados de H&H y WFNS, la presencia de HIV, el sexo femenino, la ventilación mecánica y la cantidad de LCR drenado (>180ml/día)(57). La fenestración de la *lamina terminalis* no es útil a la hora de disminuir el riesgo de hidrocefalia crónica, no recomendándose su uso rutinario (IIIB)(13).

En general, si hay ocupación del tercer y cuarto ventrículo se debería emplear un DVE, si bien la evidencia disponible es baja. En pacientes que no se encuentran sedados y que se deterioran por hidrocefalia aguda se puede considerar el drenaje lumbar si no hay ocupación hemática del tercer y cuarto ventrículo (IVC)(6). En caso de pacientes sedados sin ocupación hemática de tercer y cuarto ventrículo habría que considerar el drenaje lumbar (IVC)(6). Pacientes con hidrocefalia crónica sintomática requerirán DVP o *shunt* ventrículo-atrial(6). Algunos estudios muestran que el drenaje lumbar es superior al DVE en cuanto a reducción de vasoespasmo, DNT y mejoría del pronóstico si bien faltan estudios para confirmar dicha teoría(4).

Se ha intentado aclarar el contenido sanguíneo del espacio subaracnoideo instilando trombolíticos en el LCR junto con maniobras de rotación cefálica a baja frecuencia con intención de prevenir la hidrocefalia crónica y el vasoespasmó con resultados poco satisfactorios(4)(61).

1.9.3. Crisis convulsivas

Ocurren en el 20% de los pacientes, especialmente si presentan hemorragia intraparenquimatosa(1), un 7% lo presenta al inicio, en torno a un 10% lo desarrolla en las primeras semanas y hasta un 0,2% presenta estatus convulsivo no epiléptico(6), éste último asociado a una respuesta inflamatoria que condicionaría un peor pronóstico(62).

El pronóstico es incierto si bien pueden provocar inestabilidad hemodinámica y por consiguiente, resangrado(1)(6). La presencia de convulsiones es un factor independiente de mal pronóstico dado que traduce un daño cerebral mayor, especialmente en pacientes jóvenes(8)(63).

Algunos estudios sugieren que la hiperemia (PPC supraóptima) per se y el tiempo de hiperemia se asocia a convulsiones, elevándose la PPC una hora antes y durante el episodio convulsivo(64).

No hay datos suficientes por lo que no se recomienda profilaxis antimicrobiana a estos pacientes (IIIB- IVC)(1)(6)(8) recomendándose el tratamiento antimicrobiano únicamente si presenta crisis convulsivas(6). En las guías coreanas recomiendan considerar la profilaxis antimicrobiana en pacientes con alto riesgo de convulsiones (IIIB): pacientes con Despolarización Cortical Propagada (DCP), H&H≥4, HIV, presencia de infartos cerebrales, aneurismas de la ACM y pacientes a los que se le ha realizado un procedimiento quirúrgico(8)(13).

1.9.4. Secundarias al contraste radiológico

El medio de contraste yodado intravenoso se suele administrar en la práctica diaria con fines diagnósticos, en el caso de la HSAa tanto para la Angio-TAC como para la arteriografía. Varias son las reacciones adversas que se han relacionado con su uso (3-13%): desde leves (sensación de calor, náuseas, vómitos, prurito), moderadas (vómitos persistentes, habones, prurito incoercible, nefropatía), hasta graves (anafilaxia, reacciones anafilactoides, crisis convulsivas, espasmo coronario, edema agudo de pulmón e incluso paro cardíaco)(65).

La encefalopatía por contraste es una entidad infrecuente y su fisiopatología no está del todo establecida aunque se cree que pudiera deberse a los efectos tóxicos de la extravasación del contraste al espacio subaracnoideo. Cursa con la aparición

de convulsiones y/o una nueva focalidad neurológica (afasia, hemiparesia, etc.) en las primeras 24 horas tras la administración de contraste yodado (sobre todo tras una arteriografía de vasos intracraneales o cateterismo cardiaco)(66)(67)(68)(69)(70).

En las pruebas de imagen que se realizan se puede objetivar edema y disminución de surcos, no encontrándose defectos de repleción (trombos, vasoespasmo) ni alteraciones de perfusión y/o signos de resangrado / hidrocefalia. Generalmente, se trata de una entidad benigna que se autolimita en 72 horas, aunque algunos autores recomiendan iniciar profilaxis anticomicial y corticoides (prednisona a 1mg/Kg/día 3 días)(66)(67)(68)(69)(70).

1.9.5. Alteraciones endocrinas

La hiponatremia es la alteración electrolítica más frecuente, constituyendo un factor de riesgo independiente de mal pronóstico al asociarse a mayor edema cerebral, HTIC, convulsiones y daño neurológico(8). La etiología de la hiponatremia puede ser por síndrome pierde sal (lo más frecuente según algunas fuentes)(16), diabetes insípida, secreción inadecuada de hormona antidiurética (lo más frecuente según otras fuentes), resucitación excesiva con fluidoterapia y terapia diurética(8)(71).

Se ha descrito una elevación de la hormona antidiurética junto con una excesiva natriuresis (con elevación tanto del péptido natriurético cerebral como del péptido natriurético atrial) que pueden generar hipovolemia e hiponatremia que se correlaciona con la gravedad del DNT(45)(71). La insuficiencia suprarrenal aguda se ha descrito en hasta un 12% de los pacientes(71). Se recomienda tratar de manera agresiva la hiponatremia (IIIB), recomendándose el uso de fludrocortisona o hidrocortisona para prevenir y tratar la misma (IIaB) sobretodo en el seno de un síndrome pierde sal(5)(8)(13).

Por otro lado, se describen alteraciones hipotalámicas, probablemente por compresión mecánica, con déficit de hormona adrenocorticotropa (ACTH), tirotrópica (TSH) y hormona del crecimiento a largo plazo(72) así como variaciones en el tamaño de la hipófisis que pudieran estar asociados a peor funcionalidad neurológica(73).

1.9.6. Disfunción cardiopulmonar y alteraciones electrocardiográficas

La disfunción cardiaca tras un daño neurológico se clasifica como miocardiopatía de estrés (síndrome de Tako-Tsubo con una afectación predominantemente apical) o miocardio neurogénicamente aturdido (afectación predominantemente basal, como un Tako-Tsubo invertido)(74). Tanto la inflamación como el exceso de

catecolaminas neurogénicamente inducidas se han visto implicadas, aunque el mecanismo exacto se desconoce(74)(75). En la HSAa se ha descrito el miocardio neurogénicamente aturdido en un 20-30% de los pacientes, sobretudo en HSAa de mayor grado y mujeres(45)(74)(76), motivo por el cual se recomienda la realización de ecografía cardiaca en los pacientes con HSAa(77)(78). Estos pacientes presentan además más riesgo de DNT(45).

Niveles elevados de troponinas (aunque no siempre), péptido natriurético cerebral (BNP / NT-Pro-BNP) y creatincinasa MB (CK-MB) junto con la presencia de taquicardia, descenso del segmento ST, alteraciones de la onda T y alteraciones de la contractilidad se asocian de manera significativa a mayor mortalidad, peor evolución clínica o a mayor frecuencia de DNT(5)(74)(77)(79)(80)(81).

El biomarcador ST2 plasmático (un receptor de la familia de la interleuquina IL-1) se ha asociado a peor pronóstico en pacientes con miocardiopatía de Tako-Tsubo, aunque no se han hecho estudios específicos en pacientes en HSAa(82). Se ha propuesto el uso del balón de contrapulsación intraaórtico tanto para el manejo del vasoespasmo como para el manejo hemodinámico del shock cardiogénico asociado a la disfunción cardiaca sin lograr mejoría pronóstica(45).

Por otro lado, se describen alteraciones electrocardiográficas que pudieran parecerse a los propios de un Síndrome Coronario Agudo con Elevación del ST (SCACEST). Se trata del Signo del casco con púa (*Spiked Helmet Pattern*) y se caracteriza por una elevación del ST sobretudo en la cara inferior (II, III y aVF) y un QT alargado. Si bien el signo se asocia a una mayor mortalidad, no parece asociarse a cardiopatía (aunque exige descartarla) si no a aumentos de la presión intratorácica y/o movimientos anómalos diafragmáticas secundarias a patología neurológica y/o a un aumento de la actividad simpática(83).

La prevalencia de complicaciones respiratorias asociadas a la HSAa se cifra en un 20-30% describiéndose neumonías, edema pulmonar neurogénico, síndrome de distrés respiratorio agudo y tromboembolismo pulmonar(8). Un estudio muestra que el mantenimiento de un volumen telediastólico en rangos de normalidad disminuye la incidencia de DNT y edema pulmonar en pacientes con HSAa(8).

1.9.7. Síndrome de Terson

Se trata de una hemorragia vítrea que cursa con disminución de la agudeza visual o ceguera secundaria a la HSA, aunque también se ha descrito en Traumatismo Craneoencefálico (TCE) y HIP(19). Se cree que la elevación de la PIC se transmite a través de la vaina del nervio óptico con la consecuente hipertensión intraocular y rotura de vasos prerretinianos, pudiendo estar presente desde el inicio o a lo largo de la evolución en los primeros días(13)(19).

Se trata de una entidad infradiagnosticada aunque algunos autores señalan una incidencia de en torno al 20%(19). El diagnóstico se realiza por fondo de ojo aunque se puede sospechar de su presencia con ecografía ocular(19)(21)(84).

Aparece en pacientes con peor GCS y mayores grados en las escalas de H&H y Fisher, asociando una mayor mortalidad en la HSAa (hasta un 90%)(19)(21). El tratamiento consiste en la vitrectomía, sobretodo en pacientes sintomáticos, aunque algunos autores recomiendan esperar a los 3 meses dado que algunos casos se reabsorben espontáneamente(19).

1.9.8. Enfermedad tromboembólica venosa

La HSAa supone el establecimiento de un estado protrombótico que sumado a la inmovilización aumenta el riesgo de ETEV (enfermedad tromboembólica venosa que incluye tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda)(1)(8) hasta en un 11,8%-25% de los pacientes(85)(86) por lo que se recomienda profilaxis con medias de compresión neumáticas desde el ingreso (IIB-IVC)(6)(8) e inicio de heparina de bajo peso molecular inmediatamente tras el tratamiento endovascular y a las 12 horas del tratamiento quirúrgico (II-III B)(6)(8).

1.9.9. Vasoespasmo

Descrito por primera vez en 1859(87), se trata de un estrechamiento angiográficamente visible de las arterias cerebrales que ocurre en el 70% de los pacientes(1) y produce sintomatología de isquemia cerebral en un 30% de los casos(2). El proceso suele comenzar 3 ó 4 días tras la rotura del aneurisma con un pico a los 7-10 días y una resolución a los 14-21 días(1).

Curiosamente, las HSAa cursan con menos vasoespasmo y DNT, desconociéndose el motivo(88). La gravedad del vasoespasmo es directamente proporcional a la cantidad de sangre(4)(27)(88). Otros factores de riesgo implicados son el tabaquismo, la hipertensión y la hipertrofia de ventrículo izquierdo(89).

La presencia de moléculas espasmogénicas (oxihemoglobina, endotelina, calcio, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, radicales libres) y/o la falta de moléculas vasodilatadoras (óxido nítrico, magnesio) se han sugerido como mecanismos fisiopatogénicos del vasoespasmo(4)(9)(90)(91). Dichos mecanismos llevarían a la hiperplasia y contracción del musculo liso vascular con el consecuente vasoespasmo macrovascular (figura 9)(4)(90). La inflamación también podría jugar un papel importante, que se discutirá más adelante(4)(90). Parece que el vasoespasmo pudiera contribuir, entre otras causas, al daño neurológico tardío, que se discutirá más adelante(1).

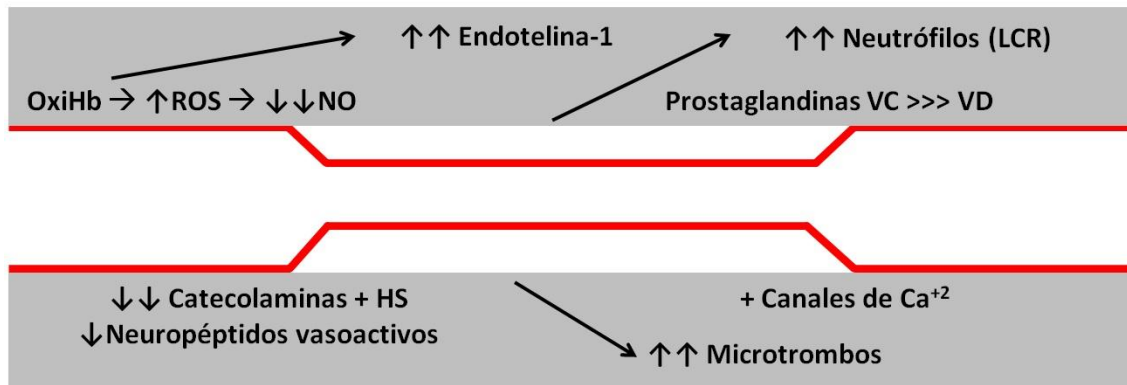


Figura 9: Fisiopatología del vasoespaso.

OxiHB: oxihemoglobina. ROS: radicales superóxido. NO: óxido nítrico. LCR: líquido cefalorraquídeo. VC: vasoconstricción. VD: vasodilatación. HS: hipersensibilidad

Para el diagnóstico del vasoespaso se usa de manera rutinaria el índice de Lindergaard mediante doppler transcraneal (IIaB)(13)(16)(84), aunque su utilidad sigue siendo controvertida(9)(92)(93); pudiéndose acompañar de TAC de perfusión (S:80%, E:93%)(9), resonancia magnética (S:97%)(9)(94) y el estándar de oro: la angiografía de sustracción digital (S:100%, E:100%)(9). La TAC multicorte pudiera tener la misma capacidad de detección que la angiografía de sustracción digital según algunos estudios(95) y la TAC de perfusión cerebral cada vez está ganando más protagonismo para el diagnóstico tanto de vasoespaso como de DNT(96).

Estudios recientes basados en el estudio de la autorregulación cerebral mediante los índices de reactividad cerebral a la presión parcial de oxígeno y los test de respuesta hiperémica transitoria (mediante compresión carotídea) muestran que la alteración de la autorregulación pudiera estar asociada a peor pronóstico neurológico(97)(98)(99). Por otro lado, la asimetría de la autorregulación cerebral permite identificar cambios de fase interhemisféricos que pudieran predecir precozmente el vasoespaso, aunque hacen falta más estudios al respecto(100).

El tratamiento del vasoespaso se comentará más adelante.

1.9.10. Daño neurológico precoz y tardío

En contraposición al daño neurológico precoz o primario (DNP) secundario a la muerte neuronal en las primeras 72 horas de la HSAa(4)(101), el DNT se refiere a un síndrome de déficits focales neurológicos que se desarrolla entre un 15-40% de los pacientes con HSAa, típicamente entre 4 y 14 días tras el evento, constituyendo la mayor causa de morbimortalidad asociada a la HSAa(1)(2)(27)(102)(103). La muerte neuronal producida tanto por el DNP como por el DNT conllevan atrofia cerebral difusa y déficits neuropsicológicos a largo plazo(4).

La definición exacta del DNT se propuso en 2010 como: “la aparición de un deterioro neurológico focal (hemiparesia, afasia, apraxia, hemianopsia o negligencia), o una disminución de al menos 2 puntos en la GCS, de una duración de al menos 1 hora (no siendo evidente inmediatamente después de la oclusión del aneurisma y no pudiéndose atribuir a otras causas descartables por clínica, analítica o por pruebas de imagen”. Esta definición implica que no hay una serie de criterios estrictos que excluyan la presencia de DNT, sobre todo cuando se combinan otros factores; de tal manera que la decisión de si un deterioro clínico puede atribuirse a DNT resulta muy subjetivo(104).

En este mismo artículo se propuso una definición para el infarto cerebral en la HSAa como “la presencia de un infarto cerebral en TAC o RMN en las 6 primeras semanas tras la HSAa o en el último TAC o RMN realizado antes de la defunción en las primeras 6 semanas tras la HSAa o en la autopsia que no estuviera presente en el TAC o RMN de las 24-48 horas post-oclusión del aneurisma y que no pueda atribuirse al proceso quirúrgico o endovascular”. La definición añadía que hipodensidades en la TAC secundarios a catéteres intraventriculares o hematomas intraparenquimatosos no se deben considerar infartos cerebrales secundarios al HSAa(104).

La fisiopatología de dicho síndrome no se conoce con exactitud pero parece que está directamente relacionado con dos factores: la elevación de la PIC con la consecuente disminución de la PPC y la presencia de una elevada cantidad de sangre en el espacio subaracnoideo; de ahí que el DNP y el DNT raramente están descritos en la HSAa (por rotura de MAV o en HSA con angiografía negativa)(4). A su vez, se implican procesos vasculares y neurales asociados a la HSAa, entre ellos el vasoespasmo(1). En general se acepta que tras la hemorragia se activa una cascada inflamatoria que produce daño endotelial y al músculo liso que induce la vasoconstricción de arterias cerebrales con isquemia secundaria(2).

Otros mecanismos fisiopatológicos implicados en el DNP incluyen(4)(103):

- Apoptosis neuronal post HTIC en la HSAa: la rotura de un aneurisma y la salida de sangre al espacio subaracnoideo genera una elevación de la PIC que supera la TAM durante varios minutos. Este hecho genera un cese de flujo cerebral así como una vasoconstricción cerebral que permite el cese de la hemorragia a costa de generar un evento isquémico cerebral difuso de duración variable(4). Si la HTIC es prolongada, la isquemia cerebral se establece asociándose a una mortalidad del 12%(4). En modelos animales se ha objetivado apoptosis de células endoteliales y en neuronas hipocámpales y corticales con una correlación directa entre la extensión de la apoptosis y la disminución de flujo cerebral(4)(105). En estudios post-mortem se vio que un 80% de los pacientes presentaban apoptosis de la lamina granulosa del giro dentado(4). Se describen activaciones de proteínas proapoptóticas (Bak, Bax, Bad, Bcl-XS) y caspasas (3,8 y 9)(27).

- Hidrocefalia: puede asociarse a elevación de la PIC con compromiso del flujo cerebral sobretodo en los ganglios basales y los áreas periventriculares(4). En estudios con tomografía de emisión de positrones se objetivó que la liberación de 20ml de LCR por drenaje lumbar mejoraba la perfusión cerebral en la zona cercana al aneurisma tratado pero la disminuye en las regiones más alejadas del aneurisma; comportamiento que se ha puesto en relación a las alteraciones en la autorregulación cerebral(4).
- Perdida de la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE), pérdida de la autorregulación cerebral y edema cerebral: el daño endotelial y microvascular explica los tres fenómenos. La permeabilidad de la BHE se ha visto aumentada en estudios experimentales con un pico a las 48 horas desde la HSAa, atribuyéndose dicha disfunción al daño microvascular y de la lámina basal y pudiendo persistir dicha disfunción semanas tras la HSAa. La autorregulación cerebral se ha estudiado usando TAC con xenón encontrándose que su afectación es directamente proporcional al grado de HSAa, demostrándose una mayor cantidad de lesiones isquémicas en pacientes con alteraciones en la autorregulación. El edema cerebral es sobretodo vasogénico tanto en sustancia blanca como en sustancia gris profunda aunque estudios experimentales muestran edema citotóxico precoz. El edema cerebral global se observa en un 8-12% de los TACs y se asocia a peor GCS y peor grado en la escala de Hunt y Hess. La sobreexpresión de aquaporinas tras la HSAa podrían contribuir al edema cerebral(4).

Por otro lado, otros mecanismos fisiopatológicos implicados en el DNT incluyen (figura 10)(4):

- Vasoespasmismo macrovascular e inflamación: En relación al vasoespasmismo macrovascular, no queda bien establecida la relación con el DNT ya que de los pacientes que presentan vasoespasmismo angiográfico menos de un 50% presentan DNT y además, la región isquémica no necesariamente coincide con el territorio irrigado por la arteria que presenta el vasoespasmismo y hasta un 25% de los pacientes presentan lesiones isquémicas tardías sin vasoespasmismo(1)(9)(27). Así mismo, en ensayos de fármacos (clazosentan, nicardipino) que disminuyeron el riesgo de vasoespasmismo angiográfico, no se observó una disminución del DNT ni del pronóstico global(1)(27). Esto último implica que los términos vasoespasmismo y DNT no son intercambiables(2)(27).
- Vasoconstricción microvascular y microtrombosis: modelos animales muestran vasoconstricción en un 70% de las arteriolas con microtrombosis

en un 30% de las arteriolas(4). Estudios post-mortem muestran una microangiopatía difusa con lesiones isquémicas en un 77% de la corteza y un 50% del hipotálamo(4). La presencia de vasoespasmo microvascular en las primeras 24 horas en modelos animales se asoció a vasoespasmo macrovascular y DNT(27). Los mecanismos implicados incluyen el daño endotelial, la compresión mecánica por edema, una disminución de vasodilatadores (NO) y un aumento de la P-selectina que favorece la agregación plaquetaria y de la fibrina(4). El empleo de tranexámico para prevenir el resangrado mostró como complicación una mayor incidencia de DNT con la misma incidencia de vasoespasmo sugiriendo que la microtrombosis podría jugar un papel importante en el DNT(4)(27)(105)(106).

- Despolarización Cortical Propagada (DCP): descrito también en pacientes neurocríticos con otros mecanismos lesionales, se trata de un fenómeno eléctrico cerebral en el que se produce una pérdida del gradiente iónico neuronal y una despolarización y pérdida de actividad eléctrica neuronal con la consecuente formación de edema citotóxico(4)(101). La respuesta vascular a la DCP consiste en una vasodilatación local que se acompaña de hiperemia y una posterior respuesta vasoconstrictora cerebral con riesgo de comprometer la PPC y propagar de esta manera los fenómenos isquémicos(4)(101). El daño tisular precoz y la microtrombosis parecen correlacionarse de manera directa con la DCP(101)(106).

La DCP cursa en clústeres con una escala temporal similar a la del vasoespasmo, siendo la endotelina-1 un desencadenante común a ambos fenómenos, si bien estudios con implantes de nicardipino intracraneal muestran como ambas entidades son independientes ya que la disminución de fenómenos de vasoespasmo no se asoció a una reducción de fenómenos de DCP(4).

En un estudio se observó que tanto el número como la duración de los clústeres precedían al desarrollo del DNT, siendo el posible mecanismo implicado el de la respuesta hemodinámica inversa(27)(101). Dicho mecanismo es poco conocido pero se sostiene que un episodio de DCP genera hiperemia mientras que la sucesión de eventos de DCP va generar una disminución de la respuesta hiperémica por lo que va predominar la respuesta vasoconstrictora(27).

Estudios con electroencefalografía continua cuantitativa (EEGc) han identificado parámetros (ratio de actividad α/δ y variabilidad de la actividad α) que pudieran detectar de manera precoz las reducciones de Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) y el DNT (unas 7 horas antes de las manifestaciones clínicas y 44 horas antes de los cambios estructurales objetivables por TAC)(107)(108).

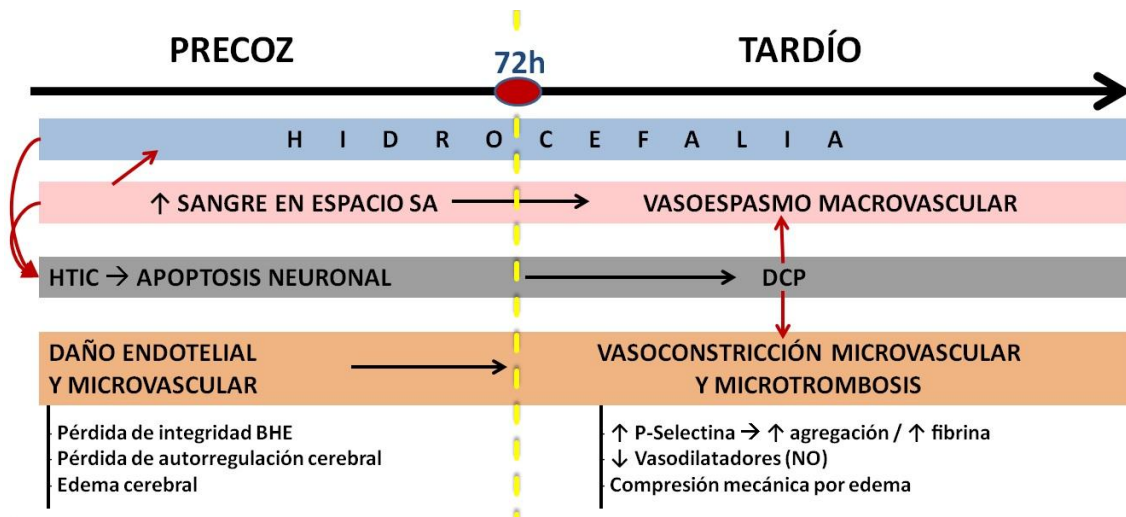


Figura 10: Fisiopatología del daño neurológico en la HSAa.

SA: subaracnoideo. HTIC: hipertensión intracraneal. DCP: despolarización cortical propagada. BHE: barrera hematoencefálica. NO: óxido nítrico.

En un estudio prospectivo, se observó que el índice tobillo-brazo > 1,045 en los días 2-7 presentaba una sensibilidad del 85% y una especificidad del 82% para predecir la ausencia de DNT, sugiriendo de alguna manera que los pacientes con una mayor rigidez arterial son más propensos a desarrollar vasoespasmo y DNT(109). Por otro lado, la ratio glucosa sérica / potasio sérico > 60 se asoció a infarto cerebral secundario a vasoespasmo y mal pronóstico en pacientes con HSAa (OR 5,6; IC95%: 0,98-56)(110).

El diagnóstico de esta entidad resulta muy difícil por varios motivos:

- No hay unos criterios clínicos claros establecidos y la escala de GCS no sólo se queda corta sino que además no está validada para este fin(4)(104).
- Los pacientes obnubilados o en coma no son valorables dado que precisamente la entidad cursa con alteraciones del nivel de la consciencia con un patrón fluctuante(1)(2).
- La afectación cognitiva y la memoria no se evalúa de manera sistemática dejando al descubierto determinadas estructuras cerebrales que se han visto afectadas en modelos animales y estudios post-mortem (neuronas hipocampales y del giro dentado)(4)(105)
- Hay otras entidades a descartar previamente (resangrado, hidrocefalia, hiponatremia, entre otras) y la presencia y diagnóstico de vasoespasmo no implica necesariamente DNT(1)(9)(27)(104).
- El hallazgo de un infarto cerebral por TAC o RMN es un hallazgo tardío que significa que el DNT ya está establecido(104).

Para el diagnóstico de DNT se emplea la TAC cerebral aunque cada vez hay más estudios que muestran la superioridad del TAC de perfusión cerebral para el diagnóstico e incluso predicción tanto de DNT como de vasoespasmos dado que permitiría distinguir precozmente entre la isquemia reversible y la isquemia que progresará hacia el infarto establecido(111)(112)(113)(114)(115)(116)(117)(118).

Se han propuesto como valores diagnósticos un FSC < 35ml/100g/min y un MTT (tiempo de tránsito medio) >5,5s, aunque se necesitan más estudios para estandarizar dichas mediciones(119)(120)(113)(115)(121)(122)(123).

1.9.11. Profilaxis y tratamiento del vasoespasmos y del DNT

El único fármaco que ha demostrado reducir en un tercio el riesgo de DNT (RR 0,67)(45) y mejorar el pronóstico neurológico con una disminución de la tasa de resangrado es el nimodipino y éste no altera ni la incidencia ni la gravedad del vasoespasmos(1)(34)(124)(125). El efecto del nimodipino se basaría en la inhibición de la entrada de calcio en el músculo liso, la liberación de sustancias vasoactivas de plaquetas y células endoteliales, el desarrollo de circulación colateral y el aparente efecto neuroprotector del mismo(2)(124).

Parece que inhibe la contracción vascular mediada por noradrenalina, serotonina, despolarización de membrana mediada por potasio y PGF₂α(27)(124). En modelos animales parece que se está asociado a un incremento de la actividad fibrinolítica (PAI-1) así como una disminución de la DCP(4)(45)(27). Su naturaleza lipofílica le permite atravesar la BHE mostrándose superior a otros calcio antagonistas(45). Se recomienda una dosis de nimodipino de 60mg cada 4 horas por vía oral desde el inicio del cuadro hasta 21 días tras la HSAa(IA), constituyéndose como el único fármaco con indicación IA en el manejo de la HSAa(1)(4)(6)(124)(126).

En caso de que no se pueda administrar por vía oral se debería usar por vía intravenosa (IIaB)(6)(8). Como efectos adversos hay que recordar la hipotensión y los efectos inotrópico y cronotrópico negativos, aunque estos últimos se ven mitigados por la relativa selectividad del nimodipino por la vasculatura cerebral(45)(124). Las concentraciones plasmáticas y en LCR de nimodipino parecen relacionarse con el pronóstico de estos pacientes, abriéndose la puerta a la medición de estos niveles en pacientes que no toleran los efectos adversos del nimodipino(127).

A pesar de los efectos positivos del nimodipino, hay que recordar que su eficacia únicamente se ha verificado en un estudio grande, donde se estableció una NNT (*number needed to treat*) de 19(8). Precisamente es el estudio de Pickard et al de 1989 el que tuvo mayor peso a la hora de inclinar definitivamente la balanza a favor de su uso en el metanálisis de la Cochrane, otorgándole posteriormente la única indicación IA en HSAa(126)(128).

Por otro lado, las guías recomiendan mantener una normovolemia con cristaloides isotónicos(2) y unos valores de hemoglobina (Hb) en rangos de normalidad desaconsejándose la hipertensión y hipervolemia profiláctica (IVC)(1)(6) por el riesgo de edema cerebral, transformación hemorrágica, leucoencefalopatía reversible, infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca(6)(8). De la famosa terapia Hiperdinámica, Hipertensiva e Hipervolémica (HHH) para el manejo del DNT con o sin vasoespasmo, únicamente la hipertensión (mediante la administración de agentes α -adrenérgicos) pudiera ser efectiva a la hora de aumentar la PPC recomendándose, aunque de manera controvertida(129), inducir la hipertensión si se sospecha o diagnostica DNT a no ser que ya haya una situación hipertensiva o un daño cardíaco basales (IIaB)(4)(8)(56)(130)(131). Ni la hipertensión ni la dobutamina mostraron buenos resultados como profilaxis del vasoespasmo(132).

En caso de que el DNT ocurra en el territorio de una arteria cerebral principal que además presenta vasoespasmo, se recomienda angioplastia con balón y/o inyección intraarterial de vasodilatadores (nimodipino, verapamilo)(9) si la terapia hipertensiva no ha sido efectiva(IIA-IIIB)(4)(8). La angioplastia con balón profiláctica en las primeras 96h no ha mostrado resultados concluyentes(4).

Otros fármacos y/o procedimientos que se han ensayado en el manejo del vasoespasmo y el DNT son los siguientes (figura 11):

- Calcio antagonistas: a parte del nimodipino, se han realizado ensayos con nicardipino intravenoso mostrando una mejoría del vasoespasmo angiográfico y sintomático sin asociar una mejoría del resultado clínico y con más efectos adversos(4)(27). Un ensayo con pellets de nicardipino implantados en las cisternas basales durante el clipaje quirúrgico muestra una disminución de vasoespasmo, lesiones isquémicas y mortalidad(4). En pacientes en los que se ha realizado un tratamiento endovascular se ha ensayado la instilación de nicardipino intratecal con resultados positivos, sobretodo en cuanto a disminución de vasoespasmo(4)(9)(45), confirmándose estos hechos en un metanálisis reciente aunque hacen falta estudios de mayor calidad para poder establecer un protocolo(133). Se están realizando ensayo con pellets de nimodipino en las cisternas basales con resultados positivos(4)(45).
- Vasodilatadores: La papaverina intraarterial ha caído en desuso por sus efectos neurotóxicos aunque se han realizando ensayos con papaverina intratecal con resultados positivos(45). Otros ensayos con agentes intraarteriales (nicardipino, milrinona, combinaciones de agentes y asociación de angioplastia con balón y agentes intraarteriales) han mostrado buenos resultados en cuanto a resolución del vasoespasmo sin una mejoría del pronóstico asociada(9)(45). Ensayos con sildenafil intravenoso y milrinona intratecal muestran resultados positivos aunque

hacen falta más estudios(45)(134). Una revisión sistemática de la milrinona en la HSAa no aportó la evidencia suficiente para apoyar su uso(135)(136).

- Sulfato de magnesio: se trata de un antagonista no competitivo de los canales del calcio con efecto vasodilatador cerebral(137). Se comienza a estudiar ante la coincidencia de hipomagnesemia y peor pronóstico funcional en los paciente con HSAa(2), recomendándose el tratamiento de niveles de magnesio $<0,7\text{mmol/L}$ (72). Los estudios muestran que no es superior a placebo en cuanto a mejoría del pronóstico(4)(6)(138)(139). En un estudio con una perfusión continua de magnesio intratecal (desde el día +4 hasta el día +14) se objetivó una disminución del vasoespasmo pero sin asociarse una disminución del DNT ni mejorar el pronóstico de los pacientes(8)(140).
- Estatinas: el efecto se basa en la modulación del musculo liso mediante la liberación de óxido nítrico por inhibición de la coenzima 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG-CoA reductasa) y estimulación de la óxido nítrico sintetasa(4)(141). Así mismo, las estatinas podrían ser neuroprotectoras al disminuir la excitotoxicidad mediada por glutamato(4). Se han realizado estudios con simvastatina y pravastatina, mostrando disminución del vasoespasmo, DNT y mortalidad pero sin mejorar la morbilidad asociada (2)(4)(6)(142)(143)(144). No se objetivaron diferencias pronósticas entre las dosis de 80mg y 40mg diarias de simvastatina(145).
- Antagonistas del receptor de endotelina (Clazosentán): inhiben la acción de la endotelina-1 sobre su receptor en el musculo liso vascular(146). El Clazosentán parece haber demostrado disminuir el vasoespasmo angiográfico sin embargo dicho fármaco no disminuyó la mortalidad y se asoció a un peor pronóstico funcional comparado con placebo con una mayor incidencia de eventos adversos por lo que se suspendió el estudio(2)(4)(147)(148)(149).
- Tirilizad: se trata de un esteroide no glucocorticoideo que inhibe la peroxidación lipídica por lo que presenta un efecto antioxidante que se cree que pudiera tener un efecto neuroprotector en la HSA(4). Aunque parece que pudiera disminuir la incidencia de DNT pero los resultados no son concluyentes(2)(150).
- Eritropoyetina (EPO): se trata de una glicoproteína que estimula la diferenciación y proliferación de las células inmaduras eritroides(4). La presencia de EPO en el LCR así como de receptores de EPO en el Sistema Nervioso Central (SNC) hace pensar que pudiera tener un efecto neuroprotector y/o neurotrófico(4). Los ensayos realizados al respecto sugieren que la EPO modula la autorregulación cerebral reduciendo el

vasoespasmos y el DNT aunque los resultados son controvertidos y se necesitan más estudios(2)(4).

- Gliburida: se trata de un antidiabético oral que inhibe el receptor de sulfonilureas (SUR1) que intervendría junto con receptores de melastatina en la generación de edema citotóxico. Por el momento solo hay estudios en animales(2).
- Suero salino hipertónico: mejora la PPC al disminuir la PIC por lo que puede ser útil en pacientes con HTIC y DNT(45).
- Albúmina al 25%: la albúmina al 25% hipernatrémica e hiperosmolar es segura de administrar y además podría presentar efectos neuroprotectores aunque faltan estudios al respecto(27)(151).
- Inhibidores de la Rho-Kinasa (Fasudil y Ácido Eicosapentaenoico): previenen el efecto del calcio extracelular sobre el músculo liso evitando su contracción e hipertrofia(4). Por otro lado suprimen la expresión de moléculas de adhesión celular por lo que actúan como antiinflamatorios al modular la interacción entre endotelio y leucocitos(4). El Fasudil únicamente se ha usado en Japón y China y su efecto pudiera ser algo mayor que el nimodipino(152)(153). El ácido eicosapentaenoico parece que disminuye tanto el vasoespasmos angiográfico como el sintomático aunque no ha demostrado mejorar el pronóstico(4).
- Esteroides: son fármacos inmunosupresores que se han empleado en un intento de modular las vías inflamatorias asociadas al vasoespasmos y al DNT. Los corticoides parecen mejorar el resultado neurológico a corto plazo así como el resultado clínico y funcional al año aunque se necesitan más estudios al respecto(4). Por el momento los corticoides no se recomiendan en pacientes con HSA (IVC)(6).
- Antioxidantes:
 - Ebselen: es un inhibidor de la peroxidación lipídica que parece que pudiera mejorar el Glasgow Outcome Scale extendido (GOSe) a los 3 meses(4).
 - Nicaraven: se trata de un eliminador de radicales hidroxilados que pudiera mejorar la mortalidad(4).
 - Edaravone: es un eliminador de radicales libres que pudiera disminuir la incidencia de DNT(4).
 - Fucoxantina: es un inhibidor selectivo de Sirt-1 (sirtuína-1 desacetilasa dependiente de NAD), con propiedades

antioxidantes y neuroprotectoras que pudiera disminuir el daño oxidativo inducido por la HSAa(154).

- Antiagregantes: ensayos con cilostazol, un antiagregante inhibidor de la fosfodiesterasa-3(27) con propiedades antiinflamatorias y vasodilatadoras, muestran una disminución del vasoespasmó y de los territorios infartados así como una mejoría del pronóstico(4)(146)(155). Un metanálisis que incluía otros antiagregantes (aspirina, ticlopidina, dipiridamol, ozagrel) mostraba una tendencia hacia mejores resultados funcionales aunque sin significación estadística(4). Se están realizando ensayos con inhibidores del tromboxano-A2 sintetasa (OKY-046) y fasudil con resultados prometedores(27)(153).
- Anticoagulantes: dosis bajas de heparina sódica parece que se han asociado a una mejoría del DNT al inhibir la antitrombina III(4)(45). Estudios con enoxaparina a dosis de 40mg / día mostraron que disminuían la incidencia de ETEV pero consideraban la dosis insuficiente para disminuir la actividad hipercoagulable inducida por el daño cerebral, de ahí que no haya demostrado una mejoría en el pronóstico de estos pacientes e incluso en algunos estudios a esa dosis se ha visto un aumento de las hemorragias intracraneales(4)(156). Bajando la dosis a 20mg se objetivó menos DNT, menos infartos por vasoespasmó y mejores resultados funcionales al año sin aumentar el riesgo hemorrágico. En definitiva, los resultados son inconcluyentes(4).
- Drenaje del LCR: mediante drenaje ventricular o lumbar continuo (IbA)(8). Un estudio mostraba una disminución del vasoespasmó y una mejoría del pronóstico neurológico usando un protocolo de aclaramiento masivo de LCR: se drenaban 150ml de LCR y se reponía con SSF 0,9% cada tres minutos hasta que el LCR se aclarará o la sintomatología mejorara(45). Otro estudio que realizaba neuroaféresis por catéter lumbar muestra resultados prometedores(73). Parece que el aclaramiento del LCR elimina los productos de degradación de la sangre con un efecto positivo sobre el DNT(27).
- Fibrinolíticos: se han realizado ensayos con fibrinolíticos intratecales en un intento de disminuir el vasoespasmó y el DNT mostrando disminución de la mortalidad (RR 0,58) y menor obstrucción de DVE (RR 0,41) aunque sin diferencias en cuanto a buen pronóstico y con un aumento del riesgo de sangrado intracraneal (RR 1,67)(45)(157)(158).
- Balones de contrapulsación: se han empleado para inducir un estado hiperdinámico en un intento de aumentar la presión de perfusión cerebral y reducir el vasoespasmó sobretodo en pacientes con shock cardiogénico asociado a la disfunción cardiaca sin lograr mejoría pronóstica(45). Se ha

desarrollado además una versión específica intraaórtica con doble balón (Neuroflo®) para el manejo del vasoespasmo que permite además la instilación de agentes vasodilatadores intraarteriales con resultados poco concluyentes(45).

- Bloqueo simpático cervical: consiste en la interrupción quirúrgica o farmacológica de las fibras simpáticas del ganglio cervical superior o del ganglio estrellado. Al impedir la acción de estas fibras predomina un efecto vasodilatador permanente en el caso del abordaje quirúrgico o temporal en el caso del abordaje farmacológico con clonidina y bupivacaína. Parece que mejoran el vasoespasmo y mejora la PPC aunque hacen falta más estudios(45).
- Donadores de NO: se sabe que los niveles de NO disminuyen tras la HSA con una distribución bifásica: una fase aguda (30 minutos) y una fase tardía (4-7 días)(27). La vía de la NO sintetasa se ve afectada en la HSA por lo que se han ensayado con fármacos como nitroglicerina, nitroprusiato y nitrato sódico para intentar disminuir el vasoespasmo con resultados poco concluyentes(4)(27). Un estudio unicéntrico con molsidomina intravenosa profiláctica mostró una mejoría del pronóstico con menos infartos cerebrales y disminución del vasoespasmo(159).
- Otros fármacos y procedimientos que se están ensayando: se están realizando ensayos con prostaciclina (antiagregante y vasodilatador), hipercapnia en vasoespasmo(4), dantroleno (un antagonista del receptor de rianodina que inhibe la salida de calcio del retículo sarcoplásmico)(45), glibenclamida (una sulfonilurea que parece que pudiera disminuir el edema cerebral y mejorar las alteraciones cognitivas)(160), isquemia remota preconditionada (se asocia a un aumento de los tiempos de coagulación que pudiera disminuir la microtrombosis)(161), ketamina (un antagonista de NMDA que pudiera disminuir la DCP), rosiglitazona (un agonista PPAR que incrementa la síntesis de caveolina-1, una proteína que inhibe la proliferación de musculo liso vascular y vasoespasmo), inhibidores de PDGF (trapidil e imatinib han mostrado una disminución de la proliferación de musculo liso vascular y vasoespasmo), pifitrina- α (un inhibidor de la P53 que inhibe la apoptosis de células endoteliales así como la proliferación de musculo liso vascular), inhibidores de pan-caspasas (actúan inhibiendo a la aquaporina-1, la metaloproteinasa-9, la VEGF y la caspasa-3 con una mejoría de la integridad de la BHE con menos edema cerebral y mejoría neurológica)(4), antiapoptóticos que mantendrían la integridad de la BHE (necrostatina-1)(162), antiinflamatorios que mediarían en la neuroinflamación (células madre de la pulpa dental, AINEs)(163)(164), neurotróficos (cerebrolisina)(153), dexmetomidina(138) e incluso acupuntura(165).

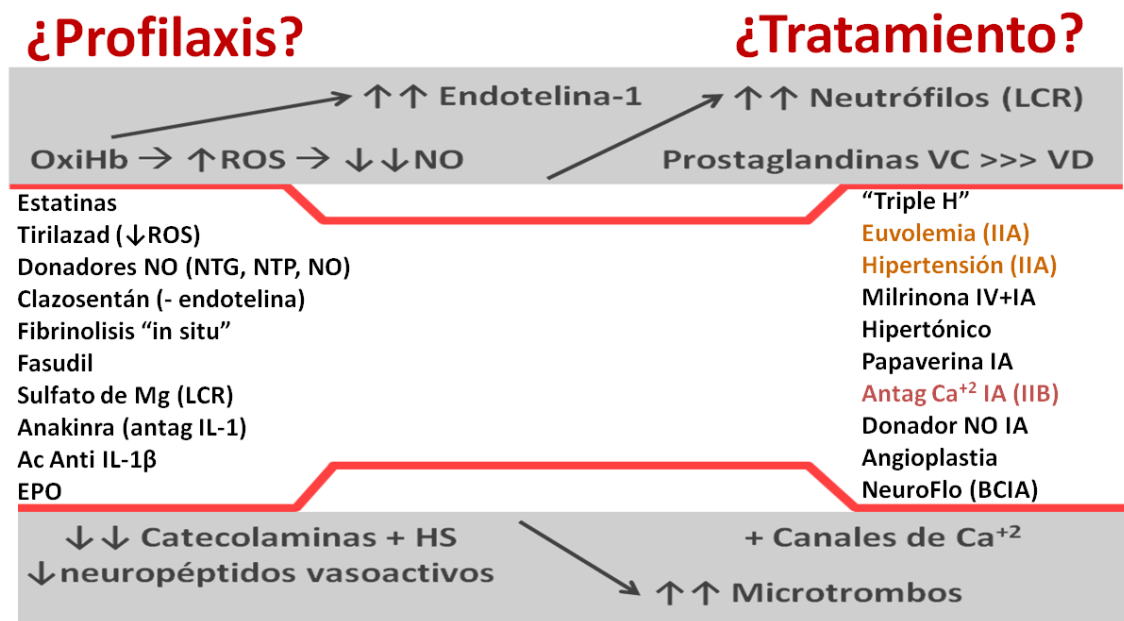


Figura 11: Abordaje terapéutico de la HSAa (profilaxis y tratamiento).

OxiHb: oxihemoglobina. ROS: radicales superóxido. NO: óxido nítrico. LCR: líquido cefalorraquídeo. VC: vasoconstricción. VD: vasodilatación. HS: hipersensibilidad. NTG: nitroglicerina. NTP: nitroprusiato. Antag: antagonista. Ac: anticuerpo. EPO: eritropoyetina. IV: intravenoso. IA: intraarterial. BCIA: balón de contrapulsación intraaórtico.

La enorme farmacopea con la que se ha ensayado para el manejo terapéutico del vasoespasmó y del DNT ha tenido resultados más negativos que positivos. Tal es así que ni si quiera se conoce el mecanismo exacto del único fármaco que parece que mejora el DNT. Las líneas de investigación se centran en la microtrombosis, la supresión de la DCP, la neutralización de los radicales libres, la inhibición de la apoptosis y la modulación de las vías inflamatorias(4).

Resumiendo, parece claro que el DNT es un tipo de ictus de etiología multifactorial no fibrinolizable, no abordable por radiología intervencionista (salvo los casos asociados a vasoespasmó macrovascular) y, de momento no del todo abordable farmacológicamente.

2. COAGULOPATÍA EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

2.1. FISIOLÓGÍA DE LA HEMOSTASIA Y LA COAGULACIÓN

La hemostasia y los procesos de coagulación engloban toda una serie de mecanismos que, tras la lesión de la pared vascular, impiden o detienen la salida de la sangre hacia el espacio extravascular a la vez que mantienen la circulación sanguínea normal. Durante este proceso también tiene lugar la activación de mecanismos inflamatorios y

de reparación que contribuyen a mantener la integridad de la pared vascular que sigue a la lesión(166)(167).

La hemostasia se divide clásicamente en 3 procesos principales: primaria (vasoconstricción y adhesión plaquetaria con formación de un coágulo plaquetario inestable), secundaria (coagulación y retracción del coágulo) y la fibrinólisis, tal y como se aprecia en la figura 12(166)(167)(168).

METHODS

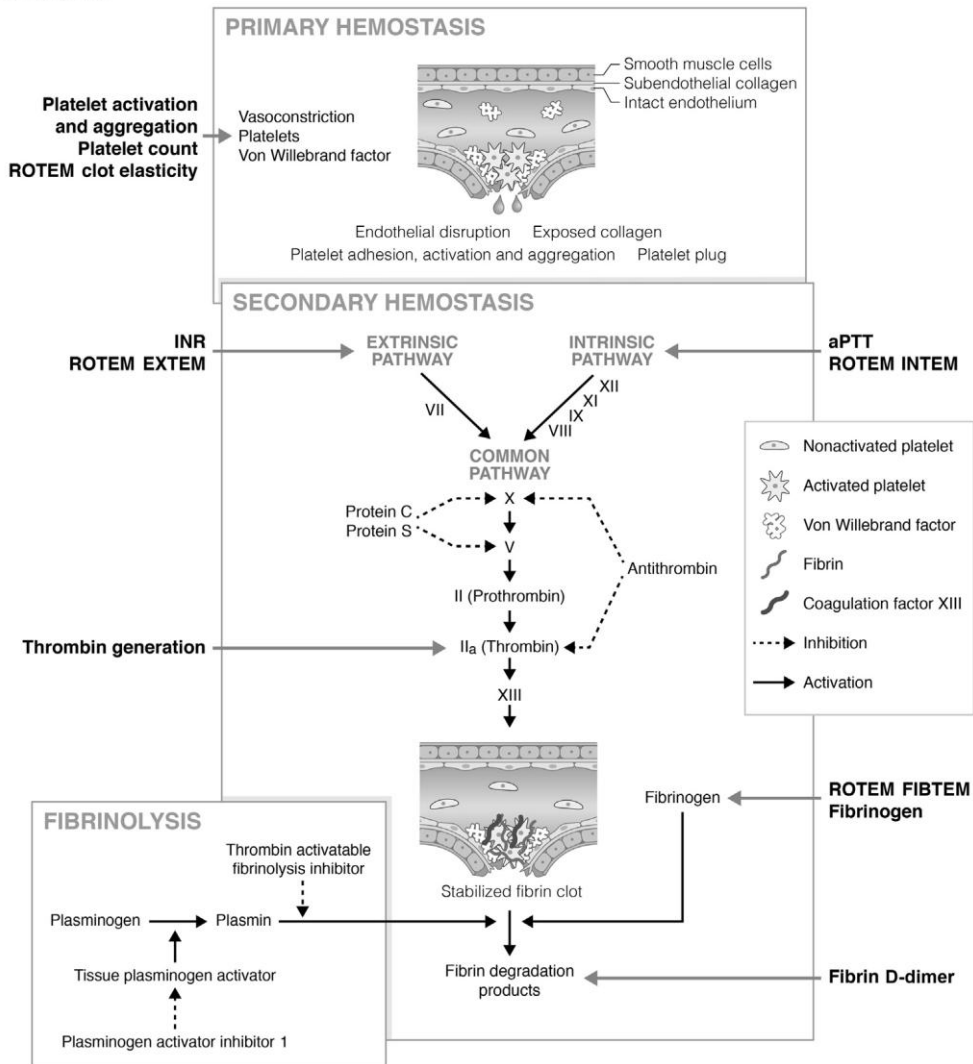


Figura 12: Hemostasia y coagulación (163)

2.1.1. Hemostasia primaria

Tras la pérdida de la continuidad de la pared vascular, se produce un espasmo vascular reflejo mediado por el sistema nervioso simpático que recubre la pared del vaso. La vasoconstricción resultante disminuye el diámetro del vaso y limita el

flujo de sangre que llega al área afecta contribuyendo a una disminución temporal de la pérdida de sangre (figura 13)(166)(167).

A la vez que ocurre esto, numerosos componentes de la matriz subendotelial (colágeno, factor de von Willebrand (FvW) unido al colágeno y factor tisular (FT) de los fibroblastos y pericitos del subendotelio), entran en contacto con los componentes de la sangre activando varios mecanismos hemostáticos. En pocos segundos las plaquetas circulantes interaccionan con el FvW unido al colágeno de la matriz subendotelial a través del complejo plaquetario formado por las glicoproteínas (GP) GPIb-V-IX. Esta unión facilita la interacción entre la GP y el colágeno de la matriz subendotelial sobre todo en aquellos vasos sanguíneos donde la velocidad de flujo es alta(166)(167).

La interacción GP-colágeno activa la secreción de mediadores plaquetarios como la serotonina y el tromboxano A₂ que contribuyen a la vasoconstricción de la zona afectada, y el difosfato de adenosina (ADP) que actúa promoviendo la activación y reclutamiento de plaquetas hacia el foco de la lesión. Dicha interacción favorece, asimismo, un estado de mayor afinidad de las integrinas plaquetarias en su unión a la matriz subendotelial. La agregación plaquetaria resulta fundamental para la formación del tapón hemostático primario. El fibrinógeno constituye el principal mediador de la agregación plaquetaria, por ser una de las proteínas más abundantes en el plasma y por actuar como ligando de numerosas integrinas. (166)(167).

Además, el fibrinógeno es una proteína que permite la formación de puentes interplaquetarios que contribuyen de manera significativa a la agregación. La activación plaquetaria por los agonistas de sus receptores de superficie (purinérgicos, adrenérgicos y activados por proteasas entre otras) genera una señalización intracelular que promueven la activación de numerosos mediadores hemostáticos, entre ellos la proteína quinasa C(166)(167).

Como resultado se producen señales de origen intracelular que provocan un cambio conformacional del receptor de fibrinógeno y un aumento de la afinidad por su ligando. Tanto el fibrinógeno como el FvW liberados por el endotelio y las plaquetas activadas van a facilitar la formación del tapón hemostático primario (figura 13). Dicho tapón, sin embargo, es inicialmente inestable (3-5 minutos) y requiere fortalecimiento para ser efectivo. El proceso finaliza mediante la formación de una malla insoluble de fibrina, que se logrará en la hemostasia secundaria(166)(167).

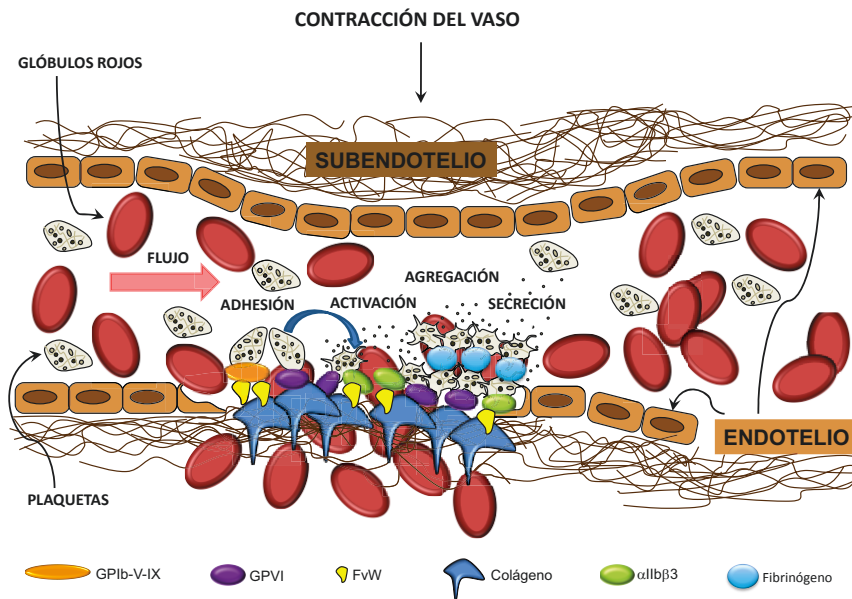


Figura 13: Representación de los principales procesos que ocurren en la hemostasia primaria.

Espasmo vascular reflejo, adhesión de las plaquetas circulantes al colágeno y al factor de von Willebrand (FvW) de la matriz subendotelial, activación plaquetaria, secreción de factores plaquetarios estimulantes (tromboxano A₂ y ADP, entre otros) y la agregación plaquetaria en la que participan moléculas de fibrinógeno plasmático. Todos estos mecanismos permiten la formación de un tapón hemostático primario. **Tomado del Dr. Ihsosvany Fernández Bello.**

2.1.2. Hemostasia secundaria

La hemostasia secundaria se produce tras una activación en cascada de zimógenos plasmáticos que dan lugar a proteínas con actividad enzimática. La cascada de la coagulación va permitir la generación de trombina que transforma el fibrinógeno en fibrina, es decir, la formación de un coágulo estable. Para entender mejor este proceso, lo dividiremos en tres fases: iniciación, ampliación y propagación(166)(167).

a) Iniciación

Tras la lesión vascular, el FT (de ubicación principalmente subendotelial), inicia la coagulación *in vivo* a través de lo que se conoce como la vía extrínseca de la coagulación haciendo alusión a la localización extravascular del FT(166)(167). Sin embargo, existen otras localizaciones de FT que también pueden activar la coagulación, según las circunstancias. Por ejemplo, tanto los monocitos como las células endoteliales pueden exponer FT en la superficie celular en respuesta a estímulos pro-inflamatorios(169)(170).

El FT puede hallarse, asimismo, asociado a las micropartículas circulantes que provengan de células capaces de expresarlo(171). Existen datos que indican que las micropartículas derivadas de los monocitos pueden interaccionar a través del ligando PSGL-1 con la CD62P de las plaquetas o las células endoteliales activadas promoviendo la activación de la coagulación por la vía

extrínseca en sitios donde no se ha producido una pérdida de la continuidad de la pared vascular(172).

En una fase inicial de la coagulación o fase de iniciación (figura 14), el FT expuesto en la superficie celular se une al FVII activado (FVIIa), basalmente en concentraciones sanguíneas muy bajas. Posteriormente el complejo FVIIa-FT activará pequeñas cantidades de FX y FIX. El FX activado (FXa) obtenido activa pequeñas cantidades de FV que conjuntamente con el FV activado (FVa) liberado por las plaquetas activadas (cerca del 25% del FV proviene de plaquetas) permite la formación del complejo protrombinasa (FXa-FVa). Este complejo actúa sobre la protrombina (FII) para generar pequeñas cantidades de trombina (FIIa) (figuras 14 y 15) (169)(170)(171)(172).

Durante este proceso, cualquier molécula de FXa que abandone la superficie celular en la que se ha formado, es inactivada rápidamente por el inhibidor de la vía del FT (TFPI, *Tissue Factor Pathway Inhibitor*) o por la antitrombina III (ATIII) evitando la extensión de la coagulación a otras áreas no afectadas. La cantidad de trombina que se genera mediante este mecanismo no es suficiente para la formación de un coágulo estable por lo que la producción de trombina ha de ser “amplificada”(169)(170)(171)(172).

Cuando la sangre entra en contacto con una superficie cargada negativamente (vidrio, caolín, sulfato de dextrano) se produce la activación de la coagulación, en este caso, por lo que se conoce como la vía de activación por contacto o vía intrínseca de la coagulación. El sistema de activación por contacto se utiliza para el estudio *in vitro* de la cascada de la coagulación y constituye el mecanismo en el que se basa una de las pruebas de laboratorio más utilizadas en la clínica, el tiempo de tromboplastina parcial activada. Sin embargo, *in vivo*, su contribución a la hemostasia no es significativa(173).

Los mecanismos que participan en la vía intrínseca de la coagulación se muestran de forma esquemática en la figura 14. El mecanismo de activación por contacto no depende del calcio y en él se ven involucrados el FXII, la prekalicreína (PK) y el quinínogeno de alto peso molecular (HMWK). Si bien los mecanismos no están del todo esclarecidos, parece que por este mecanismo se activa y autoamplifica el FXII dando lugar a la activación de los varios factores (FXI, FIX, FVIII y FV)(174), lo que permitiría la formación de cantidades suficientes de los complejos tenasa (FIXa-FVIIIa) y protrombinasa (FXa-FVa) facilitando la obtención de importantes cantidades de trombina que dieran paso a la fase de amplificación(166)(167).

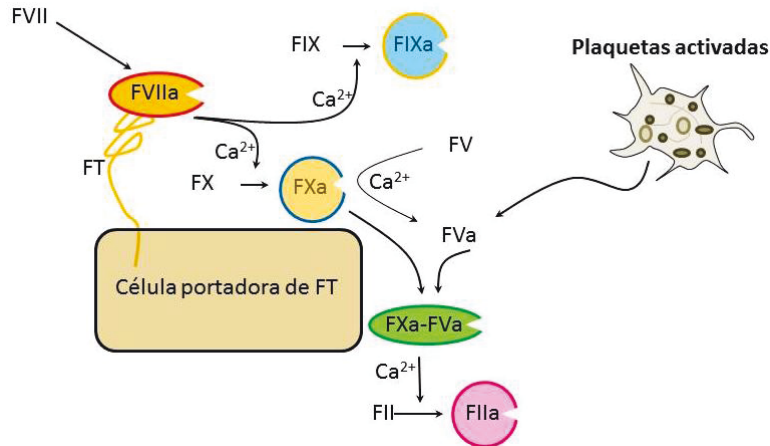


Figura 14: Fase de iniciación de la vía extrínseca de la coagulación
Tomado del Dr. Ihosvany Fernández Bello.

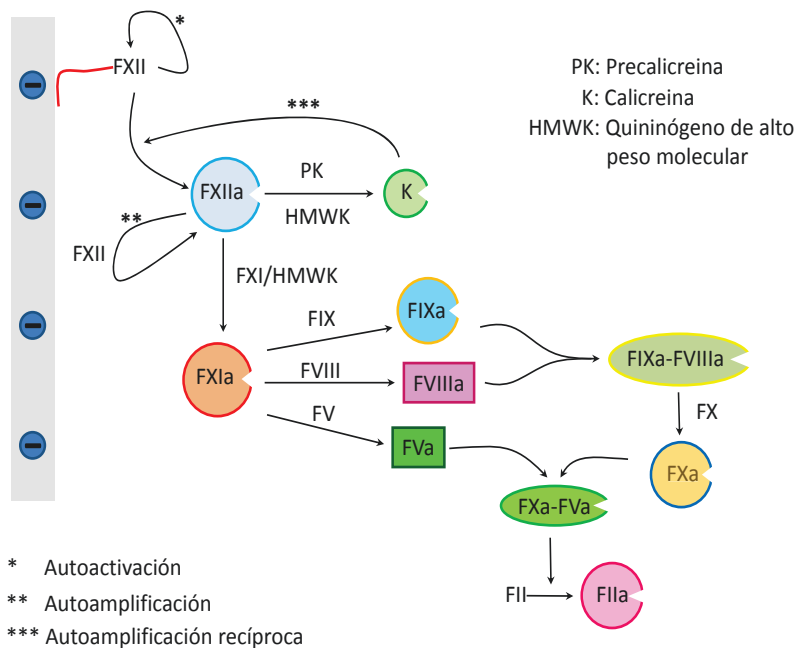


Figura 15: Representación esquemática de los mecanismos que participan en la vía de activación por contacto o vía intrínseca de la coagulación
Tomado del Dr. Ihosvany Fernández Bello.

b) Amplificación

En la fase de amplificación (figura 16), la trombina generada en la fase de iniciación va estimular a nuevas plaquetas que acuden al sitio de la lesión con la consecuente activación de FV, FVIII y FXI. La activación del FVIII va provocar la liberación del FvW del complejo FVIII-FvW, lo cual va contribuir a la

retroalimentación del sistema y el reclutamiento de más plaquetas al lugar de la lesión (166)(167).

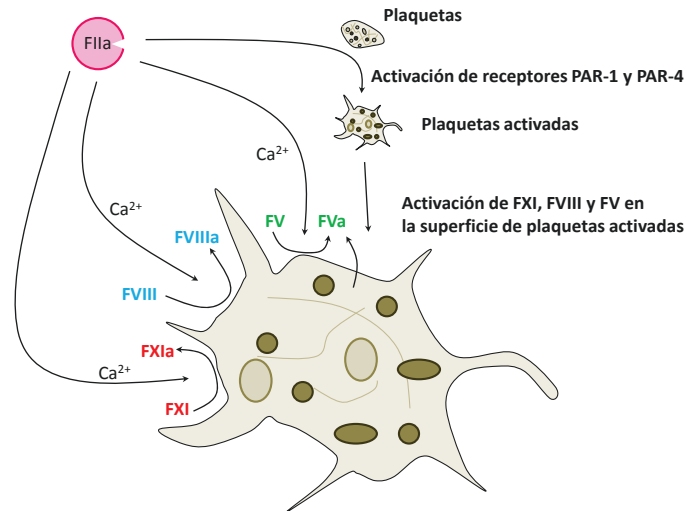


Figura 16: Fase de amplificación
Tomado del Dr. Ihosvany Fernández Bello.

c) Propagación

En la fase de propagación, se establece un sistema de retroalimentación positiva que conduce a la obtención de concentraciones elevadas de trombina (explosión de trombina o *thrombin burst*). Inicialmente, las pequeñas cantidades de FIXa y FVIIIa originadas previamente se asocian, gracias a la participación de iones de calcio, a la superficie de las plaquetas activadas para dar lugar al complejo tenasa (FIXa-FVIIIa) que genera concentraciones altas de FXa(166)(167).

El FXa originado se une a su vez al FVa en la superficie de plaquetas activadas, también con la participación de iones de calcio para formar el complejo protrombinasa (FXa-FVa) que dará lugar a más moléculas de trombina. La trombina, a su vez, actúa sobre nuevas moléculas de FX, FV, FIX y FVIII para activarlas sobre la superficie plaquetaria en un proceso de retroalimentación positiva (figura 17)(166)(167). La trombina generada, el fibrinógeno y el FXIII son las moléculas principales de la etapa final de la coagulación(175). En un primer tiempo y de cara a la formación de una malla insoluble de fibrina, la trombina proteoliza parcialmente al fibrinógeno liberando fibrinopéptido A y B. Este proceso va conducir a la generación de moléculas de fibrina que polimerizan de manera espontánea mediante enlaces no covalentes.

plaquetaria. Finalmente, la plasmina también está implicada en la degradación de los factores Va, VIIIa, IXa y XIa(166)(167).

2.1.4. Regulación de la hemostasia

La hemostasia está regulada mediante numerosos mecanismos. La superficie del endotelio, en condiciones fisiológicas, presenta propiedades anticoagulantes. Esto se debe a la presencia endotelial de ADP-asa, prostaciclina y el factor de relajación endotelial (óxido nítrico) que inhiben la activación plaquetaria. Por otro lado, la trombosmodulina, el cofactor II de la heparina, la proteína C y la ATIII que se encuentran ancladas a la pared endotelial inhiben la hemostasia secundaria y finalmente el tPA liberado por el endotelio impide la formación de mallas de fibrina(166)(167).

La trombina liberada del sitio de lesión se une a la trombosmodulina endotelial formando el complejo trombina-trombosmodulina. Dicho complejo está implicado en la activación de la proteína C, que junto a la proteína S (su cofactor) va inactivar a los factores VIIIa y Va por ende impidiendo la generación de nuevos complejos tenasa y protrombinasa. Por otro lado, la AT-III endotelial inhibe a la trombina y a otras proteasas de la coagulación (FIXa, FXa, FXIa y FXIIa)(166)(167).

El activador tisular del plasminógeno (tPA) va limitar el crecimiento del trombo al activar la fibrinólisis. Paralelamente, pero en sentido contrario, la trombina va inhibir la fibrinólisis al activar el inhibidor de la fibrinólisis activado por la trombina (TAFI). El TAFI activado va interferir en el mecanismo de activación de la plasmina por lo que, a consecuencia, va inhibir la lisis del coágulo(166)(167)(177).

2.2. ALTERACIONES DE LA COAGULACIÓN EN LA HSAa

Se describen alteraciones tanto en la hemostasia primaria (activación del endotelio y exposición del factor de von Willebrand, activación, reclutamiento y agregación plaquetaria) como en la hemostasia secundaria (estabilización del coágulo plaquetario mediado por factores de coagulación) y el proceso de fibrinólisis (lisis del coágulo de fibrina), tal y como se aprecia en la figura 18(102).

Se ha visto que los marcadores de coagulación pueden tener una relación directa con el DNT, de tal manera que esta va precedida de un incremento de la actividad procoagulante(27).

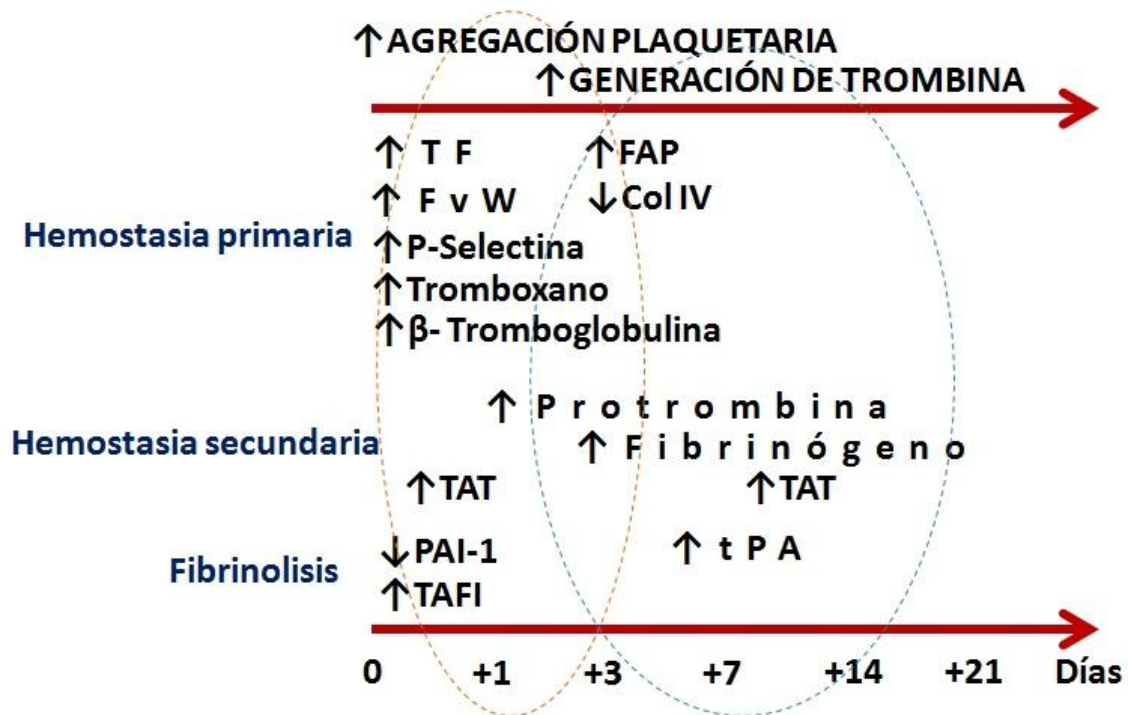


Figura 18: Hipercoagulabilidad descrita en la HSAa.

TF: factor tisular. FvW: factor Von Willebrand. FAP: factor activador de plaquetas. Col IV: colágeno tipo IV. TAT: Complejo trombina-antitrombina III. PAI-1: inhibidor del activador de plasminógeno 1. TAFI: inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina. tPA: activador tisular de plasminógeno.

2.2.1. Alteraciones en la hemostasia primaria

Se han encontrado niveles elevados de factor tisular, FvW en las primeras 72h y factor activador de plaquetas (FAP) en el día +4, niveles disminuidos del inhibidor de la vía del factor tisular, una pérdida del colágeno tipo IV (un componente de la lámina basal) y una tendencia hacia la trombocitosis sin demostrarse claras alteraciones en la funcionalidad de las plaquetas(27)(86)(102)(106)(178).

Los niveles de FvW y FAP entre los días +4 y +9 parece que se asocian de manera débil al DNT(102)(106). Modelos animales con ADAMTS-13 recombinante han demostrado una disminución de la microtrombosis al impedir la acción de los multímeros de FvW reduciendo la agregación plaquetaria(102).

En otros estudios han demostrado un aumento de la agregación plaquetaria y liberación de tromboxano y β-tromboglobulina, cuyos niveles más elevados se han encontrado en pacientes con DNT(106)(179). La agregación plaquetaria eleva la expresión de P-selectina que va promover la propia agregación plaquetaria, la formación de fibrina y va favorecer la liberación de citoquinas que van a generar adhesión leucocitaria (que a su vez favorece la agregación plaquetaria)(4)(180).

Tanto las plaquetas activadas como las células inflamatorias activadas podrían contribuir al daño endotelial perpetuando la microtrombosis y la

inflamación(180)(181)(182). El receptor de vasopresina V1a, presente de manera dispersa en el endotelio del tejido cerebral, también se ha visto involucrado al promover la vasoconstricción y agregación plaquetaria(179). En modelos animales se han visto niveles elevados de vasopresina en las primeras 6-24 horas correlacionándose los niveles de los mismos al daño neurológico(179).

2.2.2. Alteraciones en la hemostasia secundaria

Se describe un aumento de la ruptura de protrombina (medido mediante los fragmentos F1 y F2)(156) así como del complejo Trombina-Antitrombina III (TAT) junto con una disminución marcada de Antitrombina (AT) en las primeras 6 horas desde la HSAa, sugiriendo una elevada generación de trombina y por ende un estado de hipercoagulabilidad precoz con el objetivo fisiológico de detener la hemorragia en las primeras horas(156)(181)(183)(168). Tanto F1, F2 y TAT se asociaron de manera significativa a la condición clínica del paciente al ingreso(156) y los niveles de TAT se han asociado a DNT(179).

Hay que recordar que el tejido cerebral es rico en tromboquinasa que se libera al torrente sanguíneo tras una lesión activando el proceso de la coagulación(156)(181). La AT neutraliza varios factores de la coagulación impidiendo la coagulación sistémica, lo cual justifica la reducción de niveles del mismo en relación a su consumo(181).

A pesar de esta hipercoagulabilidad inicial, algunos estudios sugieren que tanto la activación concomitante de la fibrinólisis como la disminución de la actividad del factor XIII en las primeras 6 horas podrían comprometer la estabilidad precoz del coágulo, aunque esta teórica reducción de niveles de factor XIII no se han evidenciado en otros estudios(168)(184).

Los niveles de TAT persisten elevados en las primeras 24 horas volviendo a la normalidad el día +3, sin embargo se describe un nuevo aumento de TAT y disminución de AT entre el día 7 y 14 con una posterior normalización hacia el día +21(181). Se han objetivado asimismo niveles elevados de fibrinógeno que se han correlacionado en el día +6 con DNT y mortalidad(179)(183). Niveles elevados de fibrinopéptido en plasma (un marcador indirecto de generación de trombina) se han relacionado con infartos cerebrales y mal pronóstico(106).

2.2.3. Alteraciones en el proceso de fibrinólisis

Se describe un aumento gradual del activador tisular del plasminógeno (tPA) sobre todo a partir del día 7 con un pico en el día 14 y normalización progresiva posterior(181). Por otro lado, los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1) se encuentran disminuidos en las primeras 24 horas,

normalizándose su actividad con el paso de los días, sugiriendo que la actividad fibrinolítica podría estar aumentada en las primeras semanas tras la HSAa(181).

Los niveles del inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina (TAFI) en cambio, se encontraban elevados en las primeras horas(184). Sin embargo, como se ha comentado antes, el empleo de tranexámico para prevenir el resangrado ha mostrado en algunos estudios como complicación una mayor incidencia de DNT con la misma incidencia de vasoespasmos sugiriendo que la fibrinólisis y la microtrombosis juega un papel importante en el DNT(4).

2.2.4. Análisis del líquido cefalorraquídeo

Niveles elevados de TF entre los días +5 y +9 se han asociado de manera débil al DNT(102)(106). Otros estudios muestran un aumento de los niveles de FAP, TAT y PDF (productos de la degradación del fibrinógeno), al igual que lo que ocurre en el plasma(102)(106). Pacientes con DNT presentaron niveles más elevados del antígeno de PAI-1 en LCR sugiriendo una activación de la fibrinólisis asociada al DNT(106).

2.2.5. Otras alteraciones descritas

Los niveles de D-dímero se encuentran elevados al ingreso y se asocian al estado clínico al ingreso, al DNT y al pronóstico a los 3 meses(106)(156)(179)(185), sin embargo el D-dímero no deja de ser un marcador inespecífico tanto de trombosis como de fibrinólisis(102). Niveles de D-Dímero > 0,445 µg/ml se han asociado a DNT en pacientes con HSAa Fisher IV(186). En la HSA perimesencefálica se han objetivado niveles bajos de D-dímero, sugiriendo que su fisiopatología es diferente(185).

Se han encontrado una prevalencia relativamente alta de anticuerpos antifosfolípido (incluyendo el anticoagulante lúpico), involucrados en fenómenos trombóticos tanto venosos como arteriales, en pacientes con HSAa aunque no se ha visto que la presencia de los mismos se asocie al DNT(187).

A pesar de lo descrito previamente, los metanálisis realizados no han encontrado ningún parámetro que se relacione con el DNT(102)(102). Las importantes limitaciones de las pruebas de coagulación convencional, sobre todo para estados hipercoagulables, ha desplazado a las mismas a favor de la tromboelastografía(179)(188).

2.3. PRUEBAS VISCOELÁSTICAS EN LA HSAa

2.3.1. Introducción a las pruebas viscoelásticas

Avances en el estudio de la coagulopatía han llevado al desarrollo de las pruebas viscoelásticas: tromboelastografía (TEG[®]) y tromboelastometría rotacional (ROTEM[®]). Ambas permiten cuantificar y representar gráficamente la formación de un coágulo (figura 19); de tal manera que evalúan específicamente varios aspectos de la hemostasia que van desde la activación de la coagulación, pasando por el proceso de polimerización del coágulo y la firmeza del mismo hasta los procesos de fibrinólisis(189).

En el caso del ROTEM[®], un pin metálico rota de manera incesante en una muestra de sangre completa evaluándose de manera continua la resistencia a la fuerza rotatoria al activarse la coagulación con diferentes reactivos que pueden evaluar la formación del coágulo de manera independiente en diferentes escenarios: la vía intrínseca y común de la coagulación (inTEM[®]), la vía extrínseca y común de la coagulación (exTEM[®]), la contribución cuantitativa y cualitativa del fibrinógeno (fibTEM[®]), la presencia de hiperfibrinólisis (apTEM[®]) y la presencia de heparinas (hepTEM[®])(189).

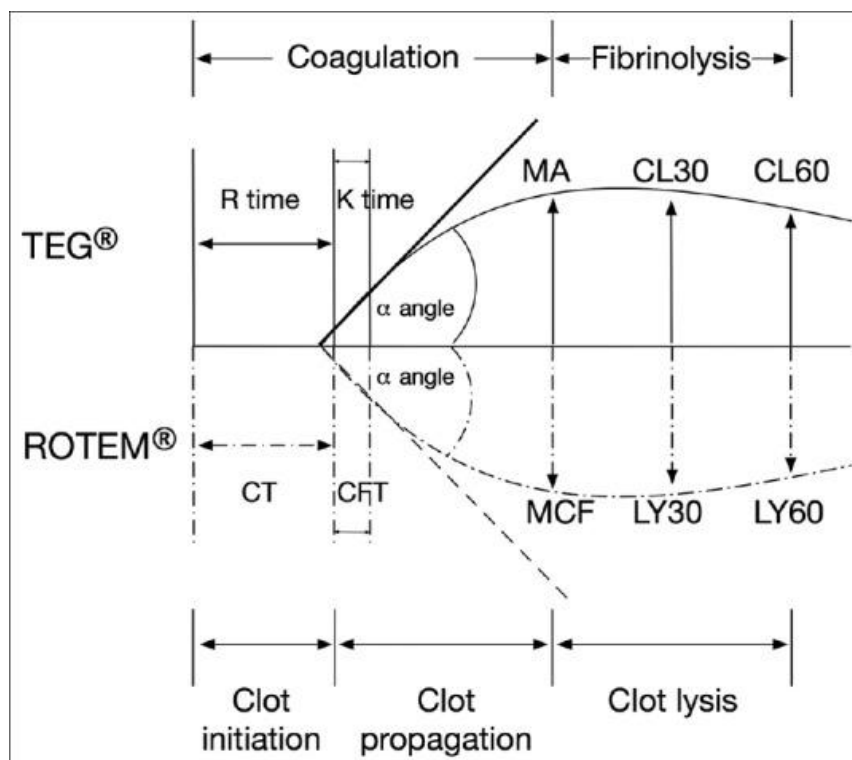


Figura 19: Representación gráfica de ROTEM[®] y TEG[®].

R-time: tiempo de inicio de reacción. K: tiempo desde inicio de reacción hasta los 20mm. MA: amplitud máxima. CL30: índice de lisis a los 30 minutos. CL60: índice de lisis a los 60 minutos. CT: tiempo de coagulación. CFT: tiempo de formación del coágulo. MCF: amplitud máxima. LY30: índice de lisis a los 30 minutos. LY60: índice de lisis a los 60 minutos. Tomado de Indian Journal of Anaesthesia.

2.3.2. Papel de las pruebas viscoelásticas en la HSAa

Estudios recientes con pruebas viscoelásticas indican que en la evolución de la entidad se establecería un estado de hipercoagulabilidad en el que tanto la formación y polimerización de la fibrina como la activación plaquetaria pudieran cobrar un papel esencial que influyera sobre el DNT, el vasoespasmo(85)(190) y la ETEV(86). En modelos animales con TEG se ha demostrado un estado hipercoagulable en las primeras horas tras una HSAa con un tiempo de reacción disminuido (R-time) y un aumento de la máxima amplitud (MA)(183). Estos estudios también mostraron que el estado de hipercoagulabilidad inducido por la HSAa requiere la presencia de dos factores: el “desencadenante” (rotura del aneurisma) y la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo para alcanzar su respuesta máxima(183).

Estudios con ROTEM® muestran una hipercoagulabilidad en las primeras 24 horas debido a un incremento de la función plaquetaria(168) y a las 72 horas debido a un incremento tanto de la formación como de la polimerización de la fibrina(183). Parece que, al igual que en los pacientes politraumatizados en los que la contribución relativa del fibrinógeno a la formación del coágulo se ve incrementada de un 25% a un 44% a las 72 horas, en la HSAa el fibrinógeno juega un papel importante incrementándose su contribución un 10% en 72 horas(183). Niveles elevados de la máxima firmeza del coágulo por FIBTEM® (MCF-FIBTEM®) a las 72 horas (25mm; RIQ 24,8-26,8mm) se asociaron de manera significativa al desarrollo de DNT(183).

Se ha propuesto asimismo que tiempos de R<3,65 minutos se asocian a mayor riesgo de ETEV en pacientes con HSAa(86). Estudios con TEG® muestran resultados similares, la máxima amplitud (MA) y el valor de G (Fuerza elástica del coágulo) se encuentran elevados en las primeras 72 horas y se mantienen elevados al menos hasta el día 10 mostrando una relación significativa entre la MA y mal pronóstico y entre la MA en las primeras 72 horas y el DNT(180)(182)(189)(190)(191).

Otros estudios, en cambio, no encuentran niveles aumentados de fibrinógeno ni de factor XIII pero sí la formación de coágulos con una mayor fortaleza medida por MA, apuntando a una hiperfuncionalidad plaquetaria como responsable de estos hallazgos(168). Hay un ensayo clínico publicado de manejo de la hipercoagulabilidad por ROTEM® ajustando la dosis de heparina de bajo peso molecular en un único paciente con resultados satisfactorios(179).

El estudio aislado de la coagulopatía no ha reportado por el momento marcadores o puntos de corte que permitan predecir las complicaciones asociadas a la HSAa(85).

2.4. GENERACIÓN DE TROMBINA EN LA HSAa

2.4.1. Trombinografía Automática Calibrada (CAT®)

La Trombinografía Automática Calibrada (CAT®) evalúa de manera continua la capacidad de formación de trombina, monitorizada mediante el uso de un sustrato fluorogénico o cromogénico que se adhiere a la trombina formada (figura 20). El test se puede realizar con plasma libre de plaquetas (PFP) o con plasma enriquecido en plaquetas (PEP)(192)(193)(194).

Al realiza el test con plasma libre de plaquetas o PFP se evalúa la generación de trombina sin plaquetas, aunque hay que tener en cuenta que a pesar de excluir el plaquetocrito y el hematocrito (Hto) siempre van a quedar micropartículas en la muestra (plaquetas, eritrocitos, monocitos, células endoteliales) que pueden influir sobre la generación de la trombina(192)(193)(194).

El test, por ende, valora la generación de trombina de manera independiente de las plaquetas y el fibrinógeno. En este caso, la generación de trombina se ve disminuida al usar PFP en pacientes con déficits de factores de la coagulación y tratamientos anticoagulantes (hemofilias, heparinas, inhibidores directos de la trombina), sin embargo se ve aumentado en pacientes con trombofilias congénitas o adquiridas (déficit de antitrombina, déficit de proteína C y/o S, factor V Leiden, anticonceptivos orales)(192)(193)(194).

La CAT con PFP, por ende, va valorar la activación por micropartículas, es decir teniendo en cuenta la formación intrínseca de factor tisular del paciente, cuya etiología es multifactorial: resistencia a la proteína C (por anticoagulante lúpico por ejemplo) y activación o afectación endotelial entre otros. Para ello, la activación de la coagulación se realiza de tres maneras, empleando factor tisular y/o fosfolípidos (PL) según el test (193)(194):

- Test “PPP-Reagent LOW” (PPP): en presencia de bajos niveles de FT (1 pM) y PL (4 mM). Evalúa la capacidad de generación de trombina global sin que influyan los niveles de micropartículas de la muestra(193).
- Test “MP-Reagent” (MP): se realiza en presencia de 4 mM de PL. Evalúa la capacidad de generación de trombina teniendo en cuenta la influencia de los niveles de micropartículas ricas en factor tisular (células endoteliales y leucocitos que expresan FT en su superficie; monocitos, por ejemplo). La activación por este tipo de micropartículas es mayor cuando se produce un daño / activación endotelial o cuando existen alteraciones del sistema inmune(193).

- Test “PRP-Reagent” (PRP): se realiza en presencia de 1 pM de FT. Evalúa la capacidad de generación de trombina teniendo en cuenta la presencia de micropartículas pobres en factor tisular (micropartículas de plaquetas y eritrocitos principalmente). La activación por este tipo de micropartículas es mayor cuando hay una activación plaquetaria o una rotura de hematíes (hemólisis)(193).

Si se decide realizar el test con plasma enriquecido en plaquetas (PEP), la generación de trombina va estar disminuida en pacientes con disfunción plaquetaria congénita o adquirida (trombastenia de Glanzmann, enfermedad de von Willebrand, anticuerpos antiplaquetarios, o fármacos antiagregantes plaquetarios)(192)(193).

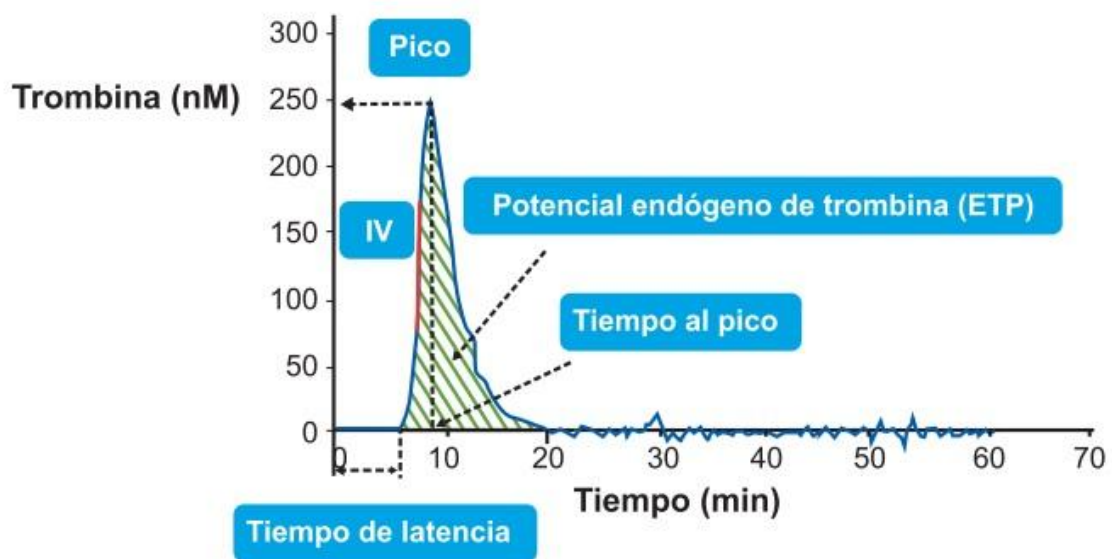


Figura 20: Ejemplo de gráfico que se obtiene en la Trombinografía Automatizada Calibrada (CAT®).

Se representa el *tiempo de latencia* (TL) (minutos) definido por el tiempo que transcurre desde el comienzo del test hasta el momento de la generación de 10 nM de trombina; el *pico* (nM) definido por la máxima concentración de trombina alcanzada; el *tiempo al pico* (TTPICO) (minutos) o tiempo que transcurre desde el inicio del test hasta la obtención de la concentración máxima de trombina; el *potencial endógeno de trombina* (ETP) (nM x minutos) que representa la cantidad total de trombina generada durante el transcurso del test y el índice de velocidad (IV). Tomado del Dr. Ihosvany Fernández Bello.

2.4.2. Papel de la CAT en la HSAa

Hay pocos estudios que evalúan la generación de trombina en la HSAa. Lauridsen et al encontraron una discreta disminución del Lagtime, del TTPICO y un aumento de la altura del pico al ingreso, no encontrándose un aumento estadísticamente significativo de la generación de trombina endógena medida por CAT a pesar de la hipercoagulabilidad presente en la muestra (medida por complejos TAT), apuntando de nuevo a una hiperfuncionalidad plaquetaria en estas fases precoces(179).

3. INFLAMACIÓN EN LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

La presencia de sangre en el espacio subaracnoideo desencadena una respuesta inflamatoria generalizada mediada por la liberación de citoquinas, factores del complemento y factores endoteliales que pueden inducir tanto el DNP como el DNT por neurotoxicidad directa o mediante vasoconstricción de arterias cerebrales y cuadros como meningitis ó cerebritis(195)(196)(197).

La lisis de los hematíes libera hemoglobina (Hb) y productos de degradación de la sangre al espacio subaracnoideo, activando de manera secundaria una reacción inmunitaria primaria mediada por neutrófilos y macrófagos que pretenden neutralizar la toxicidad de dichos mediadores, además de la haptoglobina que neutraliza parcialmente la Hb libre(152)(198)(199).

La ausencia de vasos linfáticos a nivel cerebral así como la alteración de la autorregulación cerebral y la disfunción de los mecanismos habituales de drenaje de LCR impiden la salida de neutrófilos y macrófagos del sistema nervioso central produciéndose la degranulación in situ de los mismos a los pocos días(152)(199).

Se produce de esta manera una liberación de radicales libres, endotelina y otros mediadores inflamatorios en el espacio subaracnoideo que van a contribuir al edema cerebral, a la disrupción de la BHE y a la apoptosis neuronal generándose un círculo vicioso que contribuye a la perpetuación de los mecanismos de neuroinflamación(152)(197)(199)(200).

La agresión inicial se continuaría con una activación de la inmunidad adaptativa mediada por linfocitos y células plasmáticas que mediarían en el DNT con una neuroinflamación crónica que se puede prolongar meses y años(152)(199).

La neuroinflamación presenta un pico en las primeras 24-48 horas y una posterior disminución progresiva hacia los 6-8 días(201).

3.1. MECANISMOS DE NEUROINFLAMACIÓN Y BIOMARCADORES

A pesar de los esfuerzos, los metanálisis realizados no han encontrado hasta la fecha ningún biomarcador que se relacione con vasoespasmo y/o DNT(102)(202)(203). Se describen a continuación los mecanismos de neuroinflamación y los biomarcadores estudiados:

3.1.1. Estrés oxidativo

Los radicales libres (ROS) generan peroxidación lipídica que contribuye al DNT al generar moléculas espasmogénicas y enzimas pro-apoptóticas que dañan al

musculo liso vascular, al endotelio vascular y a la BHE. La presencia de ROS en el LCR activa a la proteína Kinasa C y a la Rho Kinasa, involucradas en la vasoconstricción por inhibición del efecto del NO(152).

- a) NO: Los niveles de NO disminuyen en las primeras 24 horas favoreciendo la vasoconstricción, la agregación plaquetaria y la adherencia de los neutrófilos a la pared del endotelio, sin embargo, mientras algunos estudios hablan de una disminución mantenida de NO por inhibición de la NO sintetasa endotelial (eNOS), otros estudios describen una elevación del NO hasta niveles supranormales a las 24 horas de la lesión con generación de metabolitos neurotóxicos como el peroxinitrito(152)(204). Estudios de microdiálisis más recientes hablan de una respuesta bifásica con un incremento los primeros siete días y disminución gradual posterior(205). Las dimetilargininas inhiben la producción de NO y pudieran estar relacionadas con el DNT(206).
- b) NOX: Los ROS estimulan a la familia de genes NOX (que incluyen a la NADPH oxidasa), que a su vez contribuyen a una mayor generación de ROS. Se han visto niveles elevados de NOX en modelos animales así como una disminución de la vasoconstricción y una mejoría del FSC al inhibir NOX en modelos animales(152).
- c) Superóxido dismutasa (SOD): se trata de un *scavenger* endógeno de ROS que pudiera contribuir a la disminuir la neurotoxicidad inducida por ROS(152). Los estudios en animales no muestran datos concluyentes(152).
- d) Glutación peroxidasa (GPx): se trata de un antioxidante endógeno cuya actividad podría estar aumentada en HSAa(152).
- e) Malondialdehido (MDA): se trata de un marcador de estrés oxidativo al indicar la presencia de peroxidación lipídica que pudiera guardar relación con el pronóstico neurológico de los pacientes con HSAa(152).

3.1.2. Patología vascular

- a) Endotelina-1 (ET-1): tanto la inflamación como la isquemia secundaria a la HSAa activan a la endotelina-1, una sustancia vasoconstrictora liberada por los astrocitos (en respuesta a la isquemia), por las células endoteliales (activadas por la oxihemoglobina) y los leucocitos que infiltran el espacio subaracnoideo(152). Los niveles incrementados de ET-1 coinciden con los niveles disminuidos de NO, disminuyen progresivamente en los pacientes que no desarrollan vasoespasmo y pudieran tener un repunte entre los días +4 y +7 en los pacientes que desarrollan vasoespasmo, motivo por el cual la ET-1 se ha visto directamente implicada en la vasoconstricción de los vasos cerebrales tras la HSAa(152)(207). Sin embargo, estudios con clazosentán (un antagonista inespecífico del receptor de la endotelina) no mostraron resultados

satisfactorios(152). En cuanto a las células endoteliales, decir que estas se vuelven más sensibles al ET-1 incluso en ausencia de un incremento de los niveles de ET-1 en HSAa(152). Otros estudios apuntan a que pudiera ser responsable del DNT, aunque su presencia aumentada en dicha entidad sugiere que pudiera ser más bien un marcador de daño isquémico(27)(152).

- b) Rho Kinasa: la vía de la Rho Kinasa está involucrada en la vasoconstricción de arterias cerebrales mediadas por oxihemoglobina. Estudios realizados con fasudil (un inhibidor de la RhoA Kinasa) parece que presentan resultados prometedores(152).
- c) Catecolaminas: algunos estudios han encontrado niveles elevados de catecolaminas en LCR en pacientes con mortalidad precoz y discapacidad aunque no se ha relacionado directamente la presencia de catecolaminas en LCR con el vasoespasm(6). Los estudios sugieren que el grado de activación del sistema simpático pudiera estar relacionado con las complicaciones y el pronóstico(208).
- d) Lesión del glicocáliz: se han observado niveles elevados de moléculas que sugieren lesión del glicocáliz vascular (proteína de adhesión vascular-1, moléculas de adhesión endotelial, syndecan-1, C44) asociándose dichas moléculas a microtrombosis y neuroinflamación(209).
- e) Otras moléculas: el péptido relacionado con el gen de la calcitonina, la sustancia P, el péptido vasoactivo intestinal y el neuropéptido Y se han visto implicados en el vasoespasm en la HSAa aunque la fisiopatología de los mismos no está del todo esclarecida(152). Se han objetivado niveles elevados del factor de crecimiento derivado de las plaquetas β (PDGFR β) en LCR asociándose cifras $>975,38$ pg/ml entre los días +1 y +3 a vasoespasm (OR 19,22; IC 95%: 3,27-113,03)(210). Estudios con micropartículas revelan una asociación entre CD145 y CD146 (ambas relacionadas con trombosis y disfunción endotelial) e infarto cerebral desde el día +1(211).

3.1.3. Lesión neuronal

El daño neuronal y glial libera una serie de proteínas al LCR como pueden ser la proteína S100B (sintetizada en la astrogliá y en las células de Schwann), la enolasa neuroespecífica (NSE) del citoplasma neuronal y la proteína gliofibrilar ácida (GFAP) de la BHE y los astrocitos. La concentración de dichos marcadores en LCR se correlacionaría con el daño neurológico inducido, aunque dicha teoría no se ha podido confirmar con la NSE(152).

El biomarcador S100B se ha asociado a mal pronóstico en HSAa(6)(152) y los repuntes tras el día +6 de la GFAP podrían estar relacionadas con el DNT. La neurosina o peptidasa relacionada con la kaliceína 6 (KLK-6) se expresa en los

oligodendrocitos y se ha visto implicada en los procesos de reparación y remielinización, viéndose disminuida su producción en la HSAa aunque no se ha podido demostrar su relación con el pronóstico(152).

Niveles elevados de la proteína básica de la mielina (MBP), complejo trombina-antitrombina III (TAT) y el factor tisular de membrana (mTF) en LCR se han asociado a la gravedad del daño cerebral por vasoespasmo y mTF podría predecir el vasoespasmo(212)(213). Otras moléculas en estudio son la hidrolasa 1 de la ubiquitina C, el neurofilamento fosforilado subunidad NF-H y la tenascina-C que pudieran estar relacionados con mal pronóstico(152)(214).

3.1.4. Moléculas inflamatorias

En un estudio reciente de mediadores inflamatorios en la HSAa se compararon los niveles de interleuquinas (IL) en LCR y plasma, objetivándose niveles más elevados en LCR de la mayoría de interleuquinas en los primeros 7 días con respecto a controles sanos (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-15, IL-17, IL-18, TNF- α , VEGF, MCP1, MMP-9) salvo la IL-1 α y la IL-18, cuyos niveles fueron más altos en plasma que en LCR en los primeros 9 días, sugiriendo que la respuesta inflamatoria de la HSAa tiende a compartimentalizarse y confinarse al sistema nervioso central(27)(152)(153)(195)(197)(201). El nadir de determinadas citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α) tanto en LCR como en suero ocurre en el día +7, lo cual coincide con el pico de vasoespasmo(4)(87)(215)(216)(217).

Se han descrito varios patrones de citoquinas en la HSAa(201), así por ejemplo, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, sCD40L y TNF α aumentan durante los 8 primeros días(201); CSF-3, IL-13 y FLT3L disminuyen durante los 8 primeros días(201) y la IL-6, IL-5 e IL-15 hacen un pico máximo en los primeros días y retornaron a la normalidad al octavo día de seguimiento(201). En los pacientes con H&H \geq 4 se han objetivado niveles más altos al ingreso de IL-6, CCL2, CCL11, CSF3, IL-8, IL-10, CX3CL1 y TNF α (201), mientras que en los pacientes que desarrollaron DNT se han objetivado niveles más altos de PDGF-AB/BB en las 24-48h(201). En pacientes con edema cerebral e hidrocefalia se han objetivado niveles más elevados de IL-1 β , IL-18 y TNF- α en el LCR(197). Por otro lado, el crecimiento de los aneurismas se ha asociado a mediadores como el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ β), el TNF α , los macrófagos y los radicales oxidados(13).

No obstante, a pesar de los estudios, ninguno de estos marcadores es determinante, y aunque algunos de ellos parecen asociarse a un peor pronóstico, seguimos desconociendo la patogenia de la HSAa y sus complicaciones(152)(195)(197)(218)(219)(220)(221).

a) TNF- α : sus niveles se han asociado a mal pronóstico en la HSAa, tanto en LCR como en plasma, aunque no se ha asociado al vasoespasmo(152)(222). Los

niveles de TNF- α se han visto multiplicados por 5-30 en el LCR de pacientes con HSAa con el pico máximo en el día +7, sugiriendo que parte de la producción de esta citoquina es intratecal(197). Dichos niveles se han relacionado de manera directamente proporcional a las velocidades de flujo de las arterias cerebrales medidas por doppler transcraneal, sugiriéndose de esta manera una implicación directa en el vasoespasma y el DNT(197). Asimismo, niveles elevados de su receptor (TNF-R1) se han asociado con una peor perfusión cerebral en las primeras 72 horas tras la HSAa así como un peor pronóstico a los 6 meses de evolución(223). El TNF- α puede incrementar los niveles de PAI-1, activando de esta manera la coagulación(153). Junto con la IL-1 β está implicado en la estimulación de la IL-6 e IL-8 por parte del endotelio y los astrocitos(152).

- b) IL-1: afecta a la expresión de varios genes que incluyen factores de crecimiento, moléculas de adhesión, metaloproteasas y citoquinas (como por ejemplo la IL-6)(197). La IL-1 afecta directamente al endotelio aumentándose la permeabilidad de la BHE permitiendo que otras moléculas proinflamatorias pasen al LCR perpetuando este aumento de permeabilidad y activando tanto la respuesta innata como la respuesta adaptativa del sistema inmunitario(34)(197)(200). En el estudio de Galea et al se empleó anakinra (un antagonista del receptor de la IL-1) subcutáneo durante 21 días objetivando una reducción de manera significativa de los niveles de IL-6 y de otros reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y el fibrinógeno, aunque no se encontraron diferencias en el Glasgow Outcome Scale (GOS) a los 6 meses, lo que sugiere que estos marcadores no constituyen el único mecanismo implicado(196)(200)(153)(218). Uno de los receptores de la familia de la IL-1 es el receptor ST2, cuyos niveles plasmáticos se han asociado al desarrollo de DNT y el pronóstico(224).
- c) IL-1 β : parece que hay un leve aumento de los niveles de IL-1 β en plasma entre los días +5 y +9 de significado incierto(152). En el LCR, hay estudios que muestran un aumento de los niveles entre los días +8 y +15 en pacientes con vasoespasma y/o DNT(225). La IL-1 β ha demostrado alterar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica e inducir neurotoxicidad; así, anticuerpos anti IL-1 β se han usado en modelos experimentales lográndose disminuir el vasoespasma en la HSAa mediante la inhibición de NF κ B o de la caspasa(153)(226)(227)(228). Junto con el TNF- α está implicada en la estimulación de la IL-6 e IL-8 por parte del endotelio y los astrocitos(152).
- d) IL-1ra: se trata del agonista del receptor de la IL-1, cuyos niveles se han visto incrementados en LCR con respecto a los controles en pacientes con HSAa y parece que pudieran repuntar en pacientes con DNT(152).
- e) IL-4: parece que niveles elevados de IL-4 se asociaron significativamente a DNT pero no al pronóstico a los 6 meses(197).

- f) IL-6: se trata de una Interleuquina de vida media corta ($T_{1/2}$: 1h) que estimula el crecimiento de linfocitos B maduros, promueve la síntesis de reactantes de fase aguda en el hígado y aumenta la expresión de otros genes proinflamatorios (IL-1 α , IL-8, ICAM-1)(152). Se ha visto un aumento de sus niveles en el LCR que no es paralelo al incremento de sus niveles a nivel plasmático sugiriendo que existe una síntesis intratecal de la misma, al igual que lo que ocurre con la IL-8(152)(225). En plasma, ambas ILs presentaron niveles significativamente elevados en los días +5 y +7 con respecto a los controles sanos(197). La IL-6 se ha visto implicada en la disfunción endotelial tras HSAa experimental por lo que se cree que los niveles de IL-6 en LCR podrían predecir el vasoespasmó y DNT(152)(197)(215)(217)(222)(225). Sin embargo, parece que los niveles de IL-6 disminuyen progresivamente a partir del día +6 sugiriendo que su presencia se asocia más bien al DNP (HTIC) aunque los repuntes posteriores pudieran estar asociados a las complicaciones de la HSAa(197)(216)(229)(230). Los niveles de IL-6 se encuentran muy aumentados en LCR (10.000 veces con respecto a controles) relacionándose los niveles del mismo con un peor pronóstico(4).
- g) IL-8: al igual que la IL-6, la presencia de IL-8 está confinada al LCR sugiriendo que ambas ILs se secretan en células endoteliales y astrocitos ante la estimulación de la IL-1 β y el TNF- α (152). En plasma, ambas ILs presentaron niveles significativamente elevados en los días +5 y +7 con respecto a los controles sanos(197). La IL-8 tiene propiedades quimiotácticas sobre neutrófilos y monocitos, se encuentra elevada en pacientes con aneurismas no rotos y no parece que por sí sola influya sobre el vasoespasmó(152).

3.1.5. Reactantes de fase aguda

- a) Leucocitosis y neutrofilia: la leucocitosis se ha propuesto como biomarcador indirecto del DNT; sin embargo, la inespecificidad de dicho parámetro hace que resulte poco aplicable en este contexto(231)(232). La presencia de neutrofilia en el LCR se ha visto asociado al vasoespasmó en algunos estudios(9). Por otro lado, la leucocitosis basal en pacientes fumadores pudiera estar asociado a una mayor incidencia de HSAa, reflejando de alguna manera que la inflamación sistémica pudiera estar asociada a la patogenia de la HSAa(233). Por otro lado, la ratio neutrófilos/linfocitos se ha asociado a DNT(200)(234). Asimismo, una ratio neutrófilos/linfocitos > 12,5 al ingreso se ha asociado a una mayor mortalidad(235).
- b) Trombocitosis: la trombocitosis se acentúa según algunos estudios en los pacientes que presentan DNT, al igual que la leucocitosis(232).
- c) Proteína C reactiva (PCR): los niveles de PCR eran significativamente más altos en paciente con H&H \geq 4, asociándose dichos niveles a peores datos clínicos en

la recogida(182)(180). En algunos estudios se observó que la PCR aumentaba en pacientes con DNT y disminuía en aquellos que no lo presentaban(232)(236). Por otro lado, niveles de PCR de alta sensibilidad >6,6mg/dL se han asociado a mayor riesgo de lesión renal aguda, vasoespasmo y pronóstico en pacientes con HSAa(237)(238).

- d) Procalcitonina (PCT): los niveles de procalcitonina fueron mayores en los pacientes con WFNS \geq 4 reflejando de alguna manera la gravedad de la lesión inicial aunque dichos niveles no se asociaron con el GOSe(239). Por otro lado, niveles elevados de PCT se han puesto en relación a DNT e infartos cerebrales (en pacientes no sépticos)(240).
- e) Fibrinógeno (FBN): se describen estados de hiperfibrinogenemia en los pacientes con HSAa sugiriendo que la implicación del fibrinógeno en la HSAa es clave al participar tanto en la coagulopatía como en la cascada inflamatoria del proceso(218).
- f) Velocidad de Sedimentación Globular (VSG): la VSG no sirvió para distinguir a los pacientes con y sin DNT en algunos estudios(232).

3.1.6. Otras moléculas implicadas

- a) E-selectina: se ha encontrado una mayor concentración de E-selectina en el LCR de estos paciente sugiriendo que esta molécula de adhesión pudiera tener un papel importante en el vasoespasmo al participar en el reclutamiento leucocito-endotelial junto con otras moléculas de adhesión (proteína de adhesión vascular 1, molécula de adhesión celular vascular 1, molécula de adhesión intercelular 1, antígeno de macrófago 1, antígeno asociado a la función linfocitaria 1)(4)(200)(207). La inhibición de la E-selectina en modelos animales demostró reducir el vasoespasmo(4). Estudios con fingolimod en modelos animales (un inhibidor de la esfingosina 1 fosfatasa linfocitaria) muestran una disminución de la adhesión linfocitaria (y por ende una disminución de la respuesta inflamatoria) junto con efectos neuroprotectores: remielinización y mantenimiento de la integridad de la BHE(200).
- b) Factor inhibidor de la migración de macrófagos: se ha visto implicado en procesos inflamatorios y apoptóticos, asociándose al desarrollo de DNT en pacientes con HSAa(241).
- c) Osteopontina: es glicoproteína descrita inicialmente como una sialoproteína específica del tejido óseo aunque posteriormente se ha visto implicada en la activación de linfocitos T y procesos inflamatorios tanto agudos como crónicos(242). Algunos estudios muestran que la osteopontina plasmática en los días +1 y +4 así como la elevación de los niveles de osteopontina en LCR en

el día +4 y +8 comparado con el día 1 son marcadores independientes de mal pronóstico en HSAa(242).

- d) Prolactina: niveles elevados de prolactina en las primeras 24 horas podrían asociarse a vasoespasmo en pacientes con HSAa(243).
- e) Balance nitrogenado: el balance nitrogenado negativo se ha asociado tanto a inflamación como a desnutrición, asociándose dicho parámetro a peor pronóstico y a infecciones nosocomiales en pacientes con HSAa(244).
- f) Otras moléculas: otros patrones moleculares asociados a daño (DAMPs) descritos en la HSAa incluyen los HMGB1 (High Mobility Group Box 1), ADN mitocondrial, moléculas derivadas de la matriz extracelular y proteínas de choque térmico (HSP)(218). La ficolina-1 y la periostina se han asociado a DNT pero se necesitan más estudios al respecto(218)(202).

3.2. LA VÍA DEL INFLAMOSOMA NLRP3

El estudio de la inflamación resulta muy complejo si empleamos biomarcadores aislados sin aparente relación entre ellos. Es por ello que los mecanismos de inflamación se agrupan en “rutas” o “vías”. Centrándonos en la HSAa y en base a las alteraciones descritas previamente, una de las vías que pudiera estar más implicada en la misma es la del inflamosoma NLRP3(245).

NLRP3 (receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos) controla la respuesta del inflamosoma relacionada con las vías de inflamación "estériles", reconociendo DAMPS (patrones moleculares asociados a daño celular) capaces de activar la respuesta inflamatoria del inflamosoma(246). Este sensor NLRP3 es intracelular y se encuentra en los monocitos y macrófagos. Una vez activado, NLRP3 recluta Caspasa-1 en presencia de ASC(247)(248).

Caspasa-1 procesa citoquinas inflamatorias como IL-1 β e IL-18 y además es capaz de escindir Gasdermin D (GSDMD); proteína capaz de generar poros en la membrana celular dando lugar a una forma de muerte celular denominada piroptosis(249). En esta línea, Wu y sus colegas desarrollaron un modelo animal para demostrar que el factor tisular es liberado por macrófagos piroptóticos y es capaz de iniciar el proceso de coagulación sistémico utilizando la permeabilidad de la membrana a través de GSDMD(249).

Así pues, tras una primera señal inducida (por PAMPS, DAMPS, TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-18, HIF-1 α o MTOR), se activa NF κ B que a su vez activa la vía del inflamosoma NLRP3 (NLRP3, ASC y Caspasa-1) cuyos productos finales son principalmente IL-1 β e IL-18 (que retroalimentan el sistema), tal y como se observa en la figura 21. Entre los inhibidores del sistema destaca IL-10(250)(251)(252)(253).

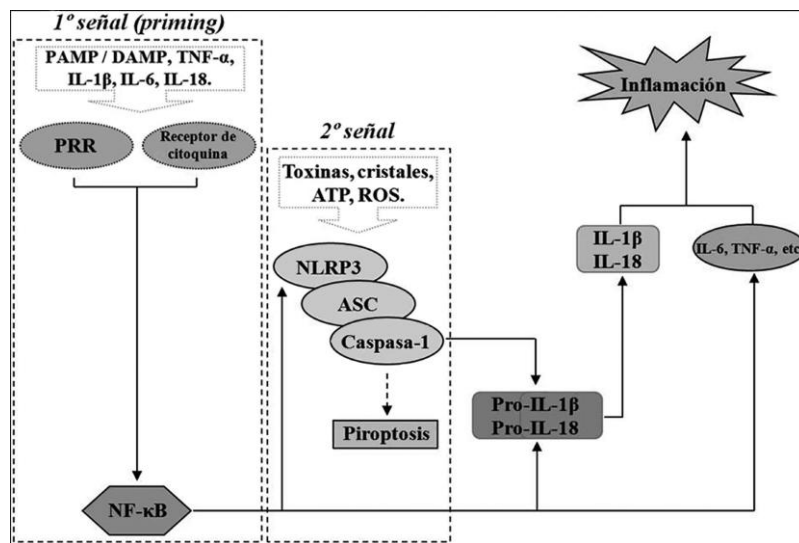


Figura 21: Activación del inflamosoma NLRP3 (250)

Los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) o peligro (DAMP), y las citocinas proinflamatorias (entre ellas TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-18), estimulan la activación de NF- κ B a través de sus respectivos receptores, conformando la primera señal (priming) para la activación del inflamosoma NLRP3. Esto promueve la síntesis de NLRP3, pro-IL-1 β y pro-IL-18, y de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-8 y TNF- α , entre otras. Acto seguido se lleva a cabo la activación de la segunda señal, que permite el ensamblaje del inflamosoma NLRP3 o la formación del complejo NLRP3/ASC/Procaspasa-1, para la activación de la caspasa-1, y finalmente la maduración proteolítica de pro-IL-1 β y pro-IL-18, que da origen a las formas biológicamente activas de IL-1 β e IL-18. Ambas citocinas contribuyen al desarrollo y mantenimiento de la respuesta inflamatoria. Paralelo a este proceso, y como consecuencia de la activación de caspasas, se puede inducir apoptosis con liberación de IL-1 β (piroptosis). Los recuadros de líneas discontinuas representan los actores involucrados en el desarrollo de la primera y la segunda señales.

4. RELACIÓN ENTRE INFLAMACIÓN Y COAGULACIÓN EN LA HSAa

Inflamación y coagulación interactúan en la fisiopatología de numerosas entidades, de tal manera que un proceso inflamatorio puede activar la coagulación y viceversa(254)(255).

El FT constituye la piedra angular a la hora de activar la coagulación en respuesta a un proceso inflamatorio. Así por ejemplo, los anticuerpos anti-FT se han empleado para inhibir la activación de la coagulación secundaria a una endotoxemia o a una bacteriemia *in vitro*(254)(255). La endotoxemia genera aumentos de IL-6, una de las principales interleuquinas inflamatorias, que secundariamente generan un aumento de la síntesis de FT(256). Curiosamente, Golanov y colegas informaron que los pacientes tras el evento de SAH aumentaron los niveles de TF en el líquido cefalorraquídeo y lo relacionaron con el infarto cerebral(178). Por otra parte, la liberación de TF y las citocinas inflamatorias se asocian con la activación de NLRP3(249).

Por otro lado, la activación de la coagulación puede contribuir al desarrollo de los procesos inflamatorios mediante la activación de los *receptores activados por proteasas* (PAR).

Algunos de los zimógenos activados durante la coagulación (trombina, el complejo FVIIa-FT, FXa) son capaces de activar a dichos receptores PAR que en condiciones normales se encuentran en la superficie de células endoteliales, leucocitos, fibroblastos, plaquetas y células del músculo liso(257).

La activación de receptores PAR-1 en la superficie endotelial va a producir la contracción de células endoteliales, cediendo el paso de las células inflamatorias al lugar de la lesión. Asimismo, estimula la secreción de IL-6 e IL-8 por las propias células endoteliales, que lleva asociada la exposición de CD62E y de FT en la superficie de las mismas(258). La activación de PAR-1 en los macrófagos va asociada a un aumento de la secreción de elastasa(259) y en los monocitos incrementa la liberación de IL-1 e IL-6(260). La unión del complejo FVIIa-FT al receptor PAR-2 macrofágico y neutrofílico estimula a dichas células y promueve la reacción inflamatoria(figura 22)(261).

Por otro lado, las plaquetas activadas expresan P-selectina que interacciona con el PSGL-1 de la superficie leucocitaria facilitando su adhesión y migración hacia el sitio lesional(262). La secreción de moléculas pro-inflamatorias plaquetarias (sCD40L, RANTES y factor 4 plaquetario) van a activar y reclutar monocitos circulantes(262).

La inflamación también va a tener efectos a nivel de los anticoagulantes fisiológicos (ATIII y proteína C). La inflamación se asocia a un consumo de ATIII, así como a una disminución de su síntesis y aumento de su degradación por parte de la elastasa de los neutrófilos activados. La AT-III disminuye la expresión de receptores de citocinas neutrofílicas y leucocitarias, estableciendo de este modo un entorno pro-inflamatorio. En cuanto a la proteína C, tanto la disminución de su síntesis como el aumento de su degradación por las elastasas van a disminuir los niveles de la misma. Asimismo, la disminución de la síntesis de trombosmodulina (debido al aumento de $TNF\alpha$ e $IL1\beta$) va a contribuir a la disminución de los niveles de proteína C activa(263).

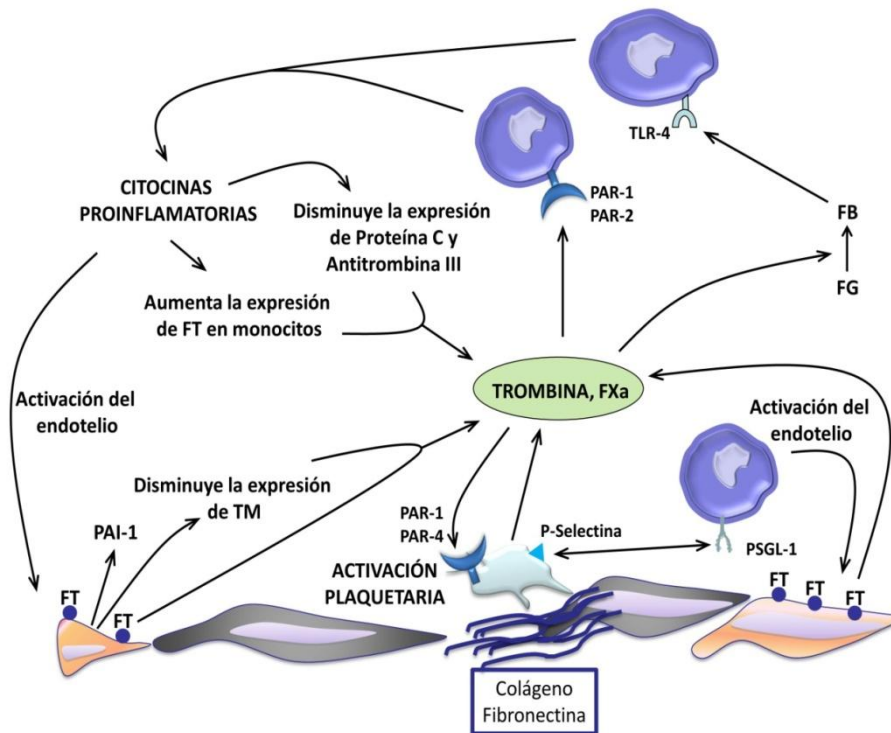


Figura 22: Relación entre inflamación y coagulación(261).

La exposición de proteínas adhesivas de la matriz subendotelial estimula la adhesión y activación plaquetaria. Las plaquetas activadas exponen P-selectina que facilita el reclutamiento de linfocitos y monocitos al área afectada y ofrecen una superficie procoagulante para la generación de FXa y trombina. El FXa y la trombina activan receptores PAR en la superficie de monocitos estimulando la liberación de mediadores proinflamatorios que modulan la producción de trombina y la fibrinólisis. La fibrina activa receptores *TLR-4* en la superficie de monocitos contribuyendo al efecto proinflamatorio de la trombina. FG: fibrinógeno, FB: fibrina, FT: factor tisular, PAI-1: inhibidor del activador del plasminógeno-1, PSGL-1: ligando glicoproteico-1 de la P-selectina.

La trombosmodulina permite, mediante su unión a la trombina, la activación del TAFI. El TAFIa tiene propiedades anti-inflamatorias al estar involucrado en la degradación de C3a y C5a, limitando así su efecto pro-inflamatorio y la actividad lítica del complemento. La formación del complejo trombina-trombosmodulina va permitir la activación de la proteína C, con los efectos anti-inflamatorios descritos previamente. Por otro lado, la trombosmodulina ejerce por si solo un efecto anti-inflamatorio directo al inhibir la adhesión leucocitaria(264)(265).

Finalmente, el endotelio inflamado va liberar tPA y uPA en respuesta a la presencia de fibrina y citocinas pro-inflamatorias(266). Sin embargo, también va liberar PAI-1 en respuesta a la presencia, entre otras, de $TNF-\alpha$ e $IL1\beta$. El efecto neto es la disminución de la fibrinólisis y por ende, el establecimiento de un estado protrombótico que podría estar asociado a la microtrombosis del árbol vascular(267).

HIPÓTESIS

5. HIPÓTESIS

- 5.1.** La HSAa se caracteriza por la presencia de un estado protrombótico. El estudio de dicho estado protrombótico empleando técnicas para el estudio global de la coagulación (ROTEM® y CAT®) podría aportar nuevos datos sobre los mecanismos fisiopatológicos de la entidad y ser útiles en el seguimiento de su evolución.
- 5.2.** La HSAa se caracteriza por la presencia de un estado proinflamatorio. El estudio de dicho estado proinflamatorio con marcadores específicos en plasma podría aportar nuevos datos sobre los mecanismos fisiopatológicos de la entidad y ser útiles en el seguimiento de su evolución.
- 5.3.** La HSAa induce un estado protrombótico y proinflamatorio. El estudio en conjunto de dichos estados podría aportar nuevos datos y esclarecer la relación entre ambos mecanismos fisiopatológicos y ser útiles en el seguimiento de su evolución.
- 5.4.** Determinadas complicaciones asociadas a la HSAa podrían estar en relación tanto al estado protrombótico como al estado proinflamatorio inducido por la propia HSAa. La determinación de marcadores podría ayudar a identificar precozmente pacientes en riesgo.
- 5.5.** La elaboración de una escala predictiva basada en biomarcadores de inflamación y coagulopatía podría ayudar a identificar precozmente las complicaciones asociadas a la HSAa.

OBJETIVOS

6. OBJETIVOS

6.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar el perfil inflamatorio y hemostático en pacientes con HSAa que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos en el día (D) 1, 3-5 (“día intermedio: D_{in}”) y 7 desde el evento y determinar su relación con las complicaciones asociadas a la HSAa de cara a la identificación precoz de los pacientes en riesgo.

6.2. OBJETIVOS PARTICULARES

- 6.2.1.** Evaluar la relación entre la respuesta inflamatoria y hemostática de los pacientes con HSAa y sus características clínicas y funcionales (mortalidad, isquemia cerebral retrasada, vasoespasmo, resangrado, soporte hemodinámico, función respiratoria y función neurológica durante el ingreso y a los 6 meses).
- 6.2.2.** Analizar esta misma relación y los distintos parámetros de cuantificación de la enfermedad existentes (escalas pronósticas clínicas y radiológicas).
- 6.2.3.** Determinar la relación entre la respuesta inmune innata, la coagulación y la función plaquetaria de los pacientes con HSAa y sus complicaciones a corto y medio plazo.
- 6.2.4.** Identificar biomarcadores pronósticos e incluso diagnósticos de las complicaciones asociadas a la HSAa y la función neurológica a corto y medio plazo.
- 6.2.5.** Establecer escalas pronósticas de morbimortalidad aunando los factores clínicos, analíticos, radiológicos, inflamatorios y hemostáticos en los pacientes con HSAa que permitan predecir posibles complicaciones de la misma.
- 6.2.6.** Identificar posibles dianas terapéuticas que permitan esclarecer la patogenia de la HSAa de cara a futuros ensayos clínicos que trabajarían sobre la elevada morbimortalidad asociada a la HSAa.

MATERIALES Y MÉTODOS

7. MATERIALES Y MÉTODOS

7.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

7.1.1. Tipo de estudio

Estudio de cohortes, prospectivo, observacional, descriptivo y unicéntrico.

7.1.2. Periodos de inclusión y seguimiento

El periodo de reclutamiento fue desde octubre de 2018 hasta mayo de 2019 (8 meses) y el periodo de seguimiento fue de 6 meses tras el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

7.2. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron 21 pacientes que ingresaron en la UCI con el diagnóstico de HSAa que cumplieran los criterios de inclusión. El Comité Ético del Hospital Universitario La Paz aprobó el protocolo y los sujetos fueron incluidos en el estudio después de la obtención del Consentimiento Informado (ya fuera del familiar o del representante legal). Todos los procedimientos se realizaron siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki.

El diagnóstico de HSAa se realizó mediante TAC y Angio-TAC según las guías(1)(2)(6)(8).

7.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

7.2.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años que presenten HSAa, que requieran ingreso en la UCI así como exclusión quirúrgica o embolización endovascular del aneurisma
- Firma de consentimiento informado por parte del paciente o por parte del familiar o representante en caso de que el paciente no tenga la capacidad de firmar el consentimiento

7.2.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que cumplan los criterios de muerte encefálica(268)

7.2.1.3. Criterios de salida del estudio

- Retirada de consentimiento informado para el estudio por parte del paciente o del familiar o representante.

7.3. DESARROLLO DEL ESTUDIO

7.3.1. Variables del estudio

Se recogieron las variables sociodemográficas, clínicas y analíticas de los pacientes así como los parámetros específicos de inflamación y hemostasia que se detallan en los puntos 7.3.4 y 7.3.5.

La monitorización de complicaciones se realizó mientras el paciente estuviera ingresado en la UCI mediante tomografía axial computarizada seriada (resangrado, hidrocefalia, lesiones isquémicas y DNT), evaluación clínica y neurológica diaria (vasoespasma, DNT, resangrado, hidrocefalia, alteraciones endocrinas, crisis convulsivas), doppler transcraneal diario (vasoespasma, hidrocefalia), ecografía doppler de miembros inferiores seriado (ETEVI), ecografía ocular y fondo de ojo si procediera (síndrome de Terson), ecocardiografía si procediera (ETEVI, disfunción cardiopulmonar), electroencefalografía si fuera preciso (crisis convulsivas) y angiotomografía computarizada (angioTAC) y/o arteriografía diagnóstica y/o terapéutica si procediera (vasoespasma) además de la monitorización avanzada de la UCI (presión arterial invasiva, diuresis horaria, etc.) y la neuromonitorización específica en los pacientes seleccionados (presión intracraneal y drenaje ventricular).

El vasoespasma se definió como un índice de Lindergaard ≥ 3 (con una velocidad media en la ACM ≥ 120 cm/s) realizándose angioTAC y/o arteriografía diagnóstica y/o terapéutica en los casos dudosos y/o persistentes a pesar del manejo inicial, independientemente de la clínica(9)(13)(16). El DNT se definió como la aparición de un deterioro neurológico focal (hemiparesia, afasia, apraxia, hemianopsia o negligencia), o una disminución de al menos 2 puntos en la GCS, de una duración de al menos 1 hora (no siendo evidente inmediatamente después de la oclusión del aneurisma y no pudiéndose atribuir a otras causas descartables por clínica, analítica o por pruebas de imagen)(104) y/o la aparición de infartos cerebrales en las pruebas de imagen en las 6 primeras semanas tras la HSAa que no estuvieran presentes en las pruebas de imagen a las 24-48 horas post-oclusión del aneurisma no atribuibles al proceso quirúrgico o endovascular(104).

7.3.2. Protocolo, cronograma e intervención

Se extrajeron muestras sanguíneas del paciente en el “Día +1” (D1) (0-48h), en el “Día intermedio” D_{in} (72-120h) y en el “Día +7” (D7) (168-192h) desde el evento. En caso de que el paciente tuviera un drenaje ventricular externo se extrajo una muestra de líquido cefalorraquídeo en los mismos días.

No había una intervención terapéutica específica, el manejo de los pacientes se realizó acorde a las guías europeas para el manejo de la HSAa (ESO)(6).

El seguimiento del paciente se realizó mediante llamada telefónica para establecer únicamente el Glasgow Outcome Scale Extendido (GOSe) a los 6 meses del alta de UCI. Dicha llamada no se realizó si había constancia de fallecimiento o si el paciente seguía ingresado en el centro hospitalario, en cuyo caso se realizó visita personal al paciente en planta de hospitalización convencional.

7.3.3. Procedimientos

Se extrajeron 8,1 ml (3 tubos de 2,7 ml con citrato trisódico, 109 mM) de sangre del paciente para el estudio de la hemostasia. Se extrajeron 23 ml de sangre (tubos EDTA) para el estudio del perfil inflamatorio. Dichas muestras se extrajeron el D1, D_{in} y D7 desde el ingreso, es decir, se obtuvieron en total 3 muestras sanguíneas seriadas del paciente.

Para el estudio del componente inflamatorio, incluimos 12 controles sanos de edades y sexo similares al grupo en estudio, sin antecedentes de HSAa u otra enfermedad conocida que pudiera afectar el estudio del estado inflamatorio. Para el estudio de la hemostasia se incluyeron 27 controles sanos de sexo y edades similares a los del grupo en estudio.

7.3.4. Estudio del perfil inflamatorio

A continuación se describen una serie de técnicas para el estudio de parámetros inflamatorios.

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, de sus singlas en inglés) se aislaron usando gradiente de Ficoll-Paque Plus (Amersham Bioscience, Uppsala, Suecia) mediante centrifugación. Las PBMC aisladas se cultivaron en medio Roswell Park Memorial Institute (RPMI) suplementado con 100 U/mL de penicilina y 100 μ g/mL de estreptomina y sin suero fetal bovino (FBS) en una superficie adherente durante 1 hora a 37°C y 5% de CO₂ con el fin de enriquecer el cultivo con monocitos. Para ello se sembraron 0,5 x 10⁶ monocitos por pocillo en placas

de 6 pocillos. Luego, el medio se reemplazó con medio RPMI 1640 que contenía 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomina y 10% de FBS.

Con el fin de evaluar el perfil inflamatorio se consideraron una serie de ensayos para caracterizar subpoblaciones y sus diferentes funciones. La primera aproximación en todos los casos fue la evaluación de niveles de citoquinas de cada fenotipo. Los ensayos funcionales y la caracterización del sistema inmune se resumen en la tabla 1 y 2.

Tabla 1: Ensayos funcionales y caracterización del sistema inmune

	Monocitos
Apoptosis	√
Caracterización fenotípica	CD14, HLA-DR, NLRP3
Cuantificación de citoquinas en proteínas	IL-1β, IL-18, TNF-α, IL-6, IL-10
Cuantificación de citoquinas en mRNA	IL-1β, IL-18, TNF-α, IL-6, IL-10
Marcadores moleculares	Caspasa 1, NLRP3, ASC, HIF1α

IL-6: Interleuquina 6. TNFα: factor de necrosis tumoral alfa. HIF-1a: subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia. NLRP3: NOD-like receptor pyrin domain containing protein 3. ASC: proteína adaptativa. IL-1β: Interleuquina 1β. IL-18: Interleuquina 18. IL-10: Interleuquina 10.

- a. Caracterización fenotípica – citometría de flujo. Las PBMC se marcaron con el anti-CD14 humano conjugado con aloficocianina (APC) de Immunostep, (España) después del aislamiento. Para la tinción intracelular, se siguió el protocolo de permeabilización del kit Transcription Factor Buffer Set de BD Bioscience (Bélgica) y luego las células se marcaron con anti-NLRP3 de Myltenyi Biotec (EE. UU.). Se utilizó controles de isotipo apropiados para cada experimento. Después del marcaje se incubaron las células durante 30 minutos a 4° C en la oscuridad, luego se adquirieron usando el citómetro de flujo, BD FACS Calibur de BD Biosciences (Bélgica), y los datos recolectados se analizaron usando el software FlowJo vX.0.7 (FlowJo, LLC, EE. UU.) .

- b. Determinación de niveles séricos de proteínas solubles - cuantificación de citoquinas. Se determinaron los niveles de proteína de IL-1β, IL-18, TNF-α e IL-6 en suero o sobrenadante de cultivos celulares utilizando el kit de CBA Flex Set (BD Biosciences), siguiendo las indicaciones del fabricante. La extracción de muestras de sangre venosa fue en ayunas entre las 08:00 y las 10:00 h. Las muestras de suero fueron inmediatamente alicuoteadas, congeladas y almacenadas a -80°C. Las citoquinas inflamatorias evaluadas: IL-1β e IL-6 se cuantificaron utilizando la tecnología cytometric bead array (CBA, de sus siglas en inglés) utilizando el kit comercial Ref. 551811 de BD Bioscience (Bélgica), siguiendo el protocolo del fabricante. Para la determinación de gasdermin D (GSDMD), IL-18 y TF se utilizó el ensayo inmunoabsorbente ligado a la enzima humana respectivamente. En concreto para GSDMD se utilizó MBS2705515 de MyBioSource, San Diego, EE.UU, para IL-18: CSB-E07450, Houston, EE.UU; y para TF: CSB-E07913, Houston, EE.UU; siguiendo las instrucciones del fabricante. Todas las medidas se realizan por duplicado. El límite de detección de los ensayos fue 0,312ng/ml en GSDMD; 31,25pg/ml en IL-18 y 3,12pg/ml en TF. Las variaciones intra-ensayo e inter-ensayo fueron inferiores al 20% en los tres ensayos diferentes.

c. Aislamiento y cuantificación de citoquinas en mRNA. Se evaluaron los niveles de expresión de mRNA mediante qPCR (Lyght-Cycler, Roche Diagnostic) y oligos específicos para cada una de las citoquinas (IL-1 β , IL-6, IL-18 y TNF- α). La purificación del RNA total se hizo a partir de monocitos adheridos como se ha descrito anteriormente. Las células se lavaron usando solución salina tamponada con fosfato para aislar el RNA siguiendo el kit de aislamiento de RNA de alta pureza (Roche Diagnostics, Países Bajos). El cDNA se obtuvo mediante transcripción inversa siguiendo el kit de transcripción inversa de cDNA de alta capacidad (Applied Biosystems, EE. UU.). Los niveles de expresión génica de cuantificación de mRNA se analizaron mediante PCR cuantitativa (q) en tiempo real utilizando el sistema LightCycler (Roche Diagnostics). Las qPCR en tiempo real se realizaron utilizando el kit QuantiMix Easy SYG de Biotools (España) y cebadores específicos. Los datos de expresión de RNAm se normalizaron según la expresión del gen 18S y se determinó el número de copias de cDNA de cada gen de interés usando una curva estándar de 5 puntos. Los productos se amplificaron utilizando cebadores específicos como se describió anteriormente. Los cebadores utilizados fueron:

- NLRP3:
 - i. 5'-TGCCCGTCTGGGTGAGA-3' (sentido)
 - ii. 5'-CCGGTGCTCCTTGATGAGA-3' (anti-sentido)
- IL-1 β :
 - i. 5'-GGATATGGAGCAACAAGTGG-3' (sentido)
 - ii. 5'-ATGTACCAGTTGGGGAAGT-3' (anti-sentido)
- ASC:
 - i. 5'-AACCCAAGCAAGATGCGGAAG-3' (sentido)
 - ii. 5'-TTAGGGCCTGGAGGAGCAAG-3' (anti-sentido)
- CASP1:
 - i. 5'-GGAAACAAAAGTCGGCAGAG-3'(sentido)
 - ii. 5'-ACGCTGTACCCAGATTTTG-3' (anti-sentido)
- 18S:
 - i. 5'-CGGCGACGACCCATTCGAAC-3' (sentido)
 - ii. 5'-GAATCGAACCTGATCCCCGTC-3' (anti-sentido)
- GSDMD:
 - i. 5'GTGTGTCAACCTGTCTATCAAGG-3' (sentido)
 - ii. 5'-CATGGCATCGTAGAAGTGGAAG-3' (anti-sentido)
- TF:
 - i. 5'-CCCAAACCCGTCAATCAAGTC-3' (sentido)
 - ii. 5'-CCAAGTACGTCTGCTTCACAT-3' (anti-sentido)

Todos los oligos utilizados fueron sintetizados, desalados y purificados por Bonsai Biotech.

- d. Marcadores moleculares. Los marcadores moleculares se determinaron según la expresión de mRNA. La purificación y análisis de mRNA se realizó según el protocolo previamente descrito. Se realizó qPCR para Caspasa 1, NLRP3, ASC.

Tabla 2: pruebas de inflamación realizadas

PARÁMETROS INFLAMATORIOS		MONOCITOS NO ESTIMULADOS		MONOCITOS ESTIMULADOS		PBMCS - SUERO	
		Expresión mRNA	Análisis sobrenadante	Expresión mRNA	Análisis sobrenadante	Expresión mRNA	Análisis sobrenadante
1º Señal	IL-6		X		X		X
	TNF α		X		X		X
	HIF-1 α	X		X		X	
	MTOR	X		X		X	
2º Señal (inflamósoma NLRP3)	NLRP3	X		X		X	
	ASC	X		X		X	
	Caspasa-1	X		X		X	
Productos	IL-1 β	X	X	X	X	X	X
	IL-18	X		X		X	
CITOMETRÍA							

Monocitos estimulados (16h con LPS: lipopolisacárido o endotoxina). PBMCS: células mononucleares de sangre periférica. IL-6: Interleuquina 6. TNF α : factor de necrosis tumoral alfa. HIF-1 α : subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia. MTOR: diana de rapamicina en células de mamífero. NLRP3: NOD-like receptor pyrin domain containing protein 3. ASC: proteína adaptativa. IL-1 β : Interleuquina 1 β . IL-18: Interleuquina 18. IL-10: Interleuquina 10.

7.3.5. Estudio del perfil hemostático

A continuación se describen una serie de técnicas para el estudio de parámetros de coagulación.

7.3.5.1. Extracción y preparación de las muestras

Para la realización del recuento de células las muestras de sangre se recogieron en tubos con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), para el resto de los ensayos se extrajo la sangre en tubos con citrato sódico (109 mM) (ambos tipos de tubos de Becton, Dickinson and Company, Madrid, España). El PFP se obtuvo mediante doble centrifugación de la sangre completa a 2.500 x g, durante 20 minutos a 23°C.

7.3.5.2. Técnicas para la evaluación global de la hemostasia

a. Tromboelastometría Rotacional (ROTEM®):

El ROTEM® se realizó en sangre completa citratada que hubiera estado mantenida en reposo un mínimo de 30 minutos y un máximo de 1 hora previo a las determinaciones. La cinética de la formación del coágulo se evaluó con el test “inTEM®”, “exTEM®” y “fibTEM®”. En los casos en que se sospechara la presencia de hiperfibrinólisis se realizó el diagnóstico confirmatorio mediante el test “apTEM®”. Los parámetros CT (tiempo de coagulación), CFT (tiempo de

formación de coágulos), ángulo α , MCF (fortaleza máxima del coágulo), LI30 y LI45, índice de lisis a los 30 y 45 minutos respectivamente, fueron recogidos. El test se realizó siguiendo el protocolo estándar. Cada determinación se prolongó el tiempo necesario hasta la obtención de los valores de LI45.

Los parámetros estudiados se explican en detalle en la Tabla Anexa 1.

b. Trombinografía Automática Calibrada (CAT):

El CAT se realizó en PFP para evitar la presencia de plaquetas en la muestra a analizar. Tras la descongelación de las muestras a 37°C/10 min, se dispensaron en cada pocillo 80 μ l de muestra, 20 μ l del reactivo "PPP-Reagent LOW" (compuesto por concentraciones finales de 1 pM de factor tisular y 4 μ M de fosfolípidos sintéticos que evalúa la capacidad de generación de trombina independiente de los niveles de micropartículas en el plasma analizado), "MP-Reagent" (4 μ M de fosfolípidos sintéticos; condición que evalúa la generación de trombina asociada a la presencia de micropartículas ricas en factor tisular como las provenientes de leucocitos y células endoteliales activadas) o PRP-Reagent (compuesto por una concentración final de 1 pM de factor tisular que permite la evaluación de la generación de trombina asociada a la presencia de micropartículas pobres en factor tisular como las provenientes de plaquetas y eritrocitos).

Todos los reactivos de Thrombinoscope BV, Maastricht, Holanda. Para iniciar la generación de trombina se agregó finalmente a la mezcla de reacción 20 μ l de una solución tampón compuesta por un sustrato específico de trombina y CaCl₂ (solución FluCa Kit de Thrombinoscope BV, Maastricht, Holanda). El tiempo de latencia (LAGTIME), el tiempo al pico (TTPICO), la altura del pico (PICO) y el potencial endógeno de trombina (ETP) se determinaron mediante el programa Thrombinoscope (Thrombinoscope BV, Maastricht, Holanda). El Índice de Velocidad (IV), se calculó a partir de los datos experimentales mediante la siguiente fórmula: $IV = PICO / (TTPICO - LAGTIME)$.

Los parámetros estudiados se explican en detalle en la tabla 3.

Tabla 3: CAT® - Capacidad de generación de trombina.

PARÁMETRO	UNIDAD	VALORES SEGÚN TEST DE CAT EMPLEADO			SIGNIFICADO
		PPP (FT + PL)	MP (PL)	PRP (FT)	
ETP	nM x min	1186 – 1472	1130 – 1420	862 – 1218	Potencial de generación de trombina. Área bajo la curva de la niveles generados de trombina vs tiempo
LAGTIME	min	4,4 – 5,5	10 – 15	6,5 – 8	Tiempo desde el inicio del test hasta el comienzo de la generación de trombina
PICO	nM	217 – 287	260 – 326	62 – 99	Pico de trombina: corresponde a la cantidad máxima de trombina generada
TTPICO	min	7,2 – 8,5	12 – 17	12 – 14	Tiempo desde el inicio de la generación de trombina hasta el pico de trombina
IV	nM/min	74 – 119	114 – 154	11 – 20	Índice de velocidad: la tasa de generación de trombina

Valores de normalidad basados en 27 controles sanos del Hospital Universitario La Paz ajustando el intervalo de confianza al 95%. PPP: test "PPP-Low". MP: test "MP reagent". PRP: test "PRP reagent". FT: factor tisular. PL: fosfolípidos, min: minutos

A modo de resumen, en la Tabla Anexa 2 se muestran los diferentes parámetros de coagulación estudiados, tanto convencionales como viscoelásticos.

7.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó el análisis de datos al final del periodo de recogida de datos. Los datos se expresan como media \pm desviación estándar, mediana e intervalo intercuartílico (IQR) según la distribución de la variable cuantitativa. En caso de que la variable sea cualitativa se describe mediante su distribución de frecuencia.

Para las comparaciones del perfil inflamatorio y coagulopático entre los grupos definidos por la presencia de complicaciones asociadas a la HSAa (mortalidad, isquemia cerebral retrasada, vasoespasmo, resangrado, etc.), se emplearon las pruebas de t-Student o U-Mann-Whitney, según tengan o no distribución normal la variable cuantitativa o mediante la prueba one-way ANOVA o H de Kruskal Wallis si se comparan más de dos grupos, respectivamente. La prueba de normalidad se realizará utilizando el test de Shapiro Wilks. Si las dos variables que se quieren asociar son de tipo cualitativos, se utilizó el test chi-cuadrado o test de Fisher, según correspondiese. En algunos casos, con objeto de enfatizar la relevancia clínica, se ha descrito la diferencia entre medias empleando los test previos.

Finalmente, las relaciones entre variables numéricas, perfil inflamatorio y coagulopático versus escalas de gravedad (APACHE / SOFA), fueron evaluados mediante los coeficientes de correlación de Pearson o Spearman, para datos distribuidos normalmente o no respectivamente.

Se utilizaron modelos de regresión logística multivariante para definir escalas de riesgo con el objetivo de predecir la complicación asociada a la HSAa. La validación de los modelos se realizó mediante un análisis de la calibración utilizando el estadístico de Hosmer-Lemeshow y un análisis del poder discriminatorio mediante el área bajo la curva ROC (receiver-operating characteristic).

La evaluación pronóstica se realizó mediante un ajuste de regresión de Cox, con ajuste por variables de confusión. Las tasas de exacerbaciones se analizó utilizando un modelo de Poisson o modelo binomial negativo si existiera sobredispersión de la varianza.

Las diferencias se consideraron significativas con una $p < 0,05$ para todos los análisis. Si el tamaño muestral es pequeño, se informará, únicamente a efectos descriptivos y en casos seleccionados, de las diferencias no significativas con $p < 0,1$.

Los datos se exportaron en una única base de datos que fue importada en STATA/SE para su análisis estadístico mediante los programas SPSS, R statistical software y

GraphPad Prism 8. Se eliminaron del estudio datos incoherentes, registros incompletos, etc., dejándolo todo adecuadamente registrado.

Los datos analizados fueron anonimizados de forma que el analista no pudiera identificar ningún paciente, tal y como exigen las leyes de protección de datos.

RESULTADOS

8. RESULTADOS

8.1. SUJETOS INCLUIDOS Y DESCRIPCIÓN DE PARÁMETROS CLÍNICOS

Se incluyeron 23 pacientes (de los cuales ocho se excluyeron: cinco por tratarse de pacientes con HSA no aneurismáticas, uno por tratarse de una HSA traumática, otro por ingresar en situación de muerte encefálica y el último por retirada de consentimiento) quedando finalmente 15 pacientes. La Figura 23 muestra los pacientes reclutados, incluidos y excluidos.

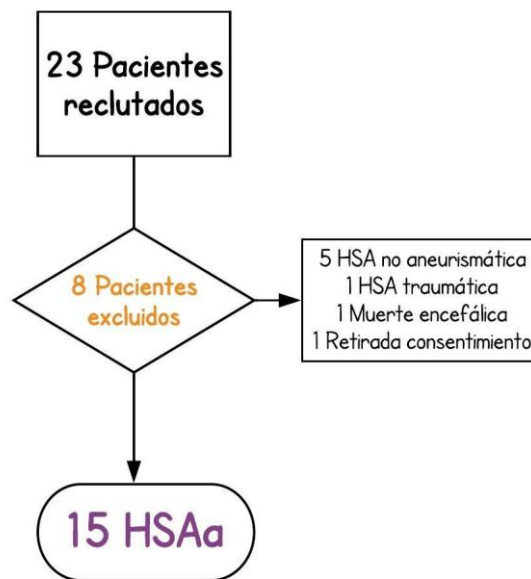


Figura 23: Relación de pacientes reclutados, incluidos y excluidos.

HSA: hemorragia subaracnoidea. HSAa: hemorragia subaracnoidea aneurismática.

8.1.1. Datos demográficos

La edad media fue de $57,9 \pm 12,3$ años. La mayoría fueron mujeres (67,7%), con un peso de $79,8 \pm 22,21$ Kg, una talla de $1,66 \pm 0,06$ m y un IMC de $28,8 \pm 6,9$. Hubo diferencias entre ambos sexos en cuanto a peso, talla y por ende IMC, presentando los hombres un IMC mayor: $34,9 \pm 8,4$ VS $25,7 \pm 3,4$ con una diferencia de $+9,2$ (2,7 - 15,6; $p < 0,001$) con respecto a las mujeres. La Tabla 4 recoge las características basales de los pacientes incluidos.

8.1.2. Antecedentes personales y comorbilidades

Ninguno de los pacientes tenía antecedentes familiares de HSAa, ni enfermedades del tejido conectivo (Marfan, Ehlers-Danlos, Neurofibromatosis, etc.) ni enfermedad del riñón poliquístico. Únicamente un paciente (6,7%) presentaba un diagnóstico previo

de AIC que no se había tratado. La mayoría de los pacientes fueron de raza caucásica (80%), el resto fueron de raza asiática, negra e hispánica, sin diferencias entre sexos.

Un 60% de los pacientes tenía antecedentes de tabaquismo con un 40% (n=6) de hábito tabáquico activo. Un 13,3% (n= 2) de los pacientes estaban diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un 6,7% (n=1) de alergia estacional. El 6,7% (n=1) de los pacientes presentaba hábito enólico activo y ningún paciente era consumidor habitual de drogas simpaticomiméticas. Ninguna paciente estaba en tratamiento activo con anticonceptivos, únicamente 2 pacientes (13,3%) lo habían tomado previamente. Ninguna paciente había sido tratada con terapia hormonal sustitutiva.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, un 60% (n=9) de los pacientes estaban diagnosticados de hipertensión arterial (HTA), un 13,3% de diabetes mellitus (DM) y un 26,7% de dislipemia (DL). Dos pacientes (10%) se encontraban antiagregados con aspirina a dosis de 100 mg/día modulándose la antiagregación únicamente en un paciente con ácido tranexámico. Ningún paciente se encontraba anticoagulado. La Tabla 4 recoge las características basales de los pacientes incluidos.

Tabla 4: Relación de las características basales de los pacientes incluidos y diferencias entre sexos.

CARACTERÍSTICAS BASALES	GLOBAL n=15	MUJERES n=10 (67,7%)	HOMBRES n=5 (33,3%)	DIFERENCIAS ENTRE SEXOS
Edad (años)	57,9 ± 12,3	57,8 ± 14,6	58,2 ± 6,9	p=0,95
Peso (Kg)	79,8 ± 22,1	68,6 ± 9,2	102,2 ± 24	p=0,03**
Talla (m)	1,66 ± 0,06	1,63 ± 0,06	1,71 ± 0,02	p=0,01**
IMC	28,8 ± 6,9	25,7 ± 3,4	34,9 ± 8,4	p<0,01**
RAZA:				
• Caucásica	12 (80%)	8 (80%)	4 (80%)	p=0,39
• Asiática	1 (6,7%)	-	1 (20%)	
• Negra	1 (6,7%)	1 (10%)	-	
• Hispánica	1 (6,7%)	1 (10%)	-	
FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:				
• Tabaquismo	9 (60%)	6 (60%)	3 (60%)	p=1
• Hábito tabáquico activo	6 (40%)	4 (40%)	2 (40%)	
• EPOC	2 (13,3%)	2 (20%)	-	p=0,43
• Hipertensión arterial	9 (60%)	5 (50%)	4 (80%)	p=0,29
• Diabetes Mellitus	2 (13,3%)	1 (10%)	2 (20%)	p=0,57
• Dislipemia	4 (26,7%)	3 (30%)	1 (20%)	p=0,59
• Consumo de estupefacientes y/o alcohol	1 (6,7%)	1 (10%)	-	p=0,67
• Anticonceptivos	2 (13,3%)	-	-	
• Anticonceptivos al ingreso	0	-	-	
• Terapia hormonal sustitutiva	0	-	-	
OTROS ANTECEDENTES PERSONALES:				
• Diagnóstico previo AIC	1 (6,7%)	1 (10%)	-	p=0,67
• AF de HSAa	0	-	-	
• Enfermedad de tejido conectivo	0	-	-	
• Riñón poliquístico	0	-	-	
• Alergia estacional	1 (6,7%)	1 (10%)	-	p=0,67
FACTORES DE RIESGO SANGRADO:				
• Antiagregación	2 (13,3%)	2 (20%)	-	p=0,43
○ Aspirina	2 (13,3%)			
• Anticoagulación	0	-	-	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. AIC: aneurisma intracraneal. AF: antecedentes familiares. Los valores porcentuales hacen referencia a la columna a la que pertenecen. **Significación estadística (p<0,05).

8.1.3. Datos clínicos al ingreso

En cuanto a las variables de recogida, dado que ningún paciente presentó alteraciones pupilares, no hubo diferencias entre GCS y GCSp presentando una mediana de 14 (9-15 puntos). Dos pacientes (13,3%) presentaron un traumatismo craneoencefálico leve asociado (caída desde su propia altura) sin constatarse lesiones secundarias a dicho trauma. Las constantes a la recogida fueron de TAS $151,3 \pm 33,1$ mmHg; TAD $84,7 \pm 15,7$ mmHg; TAM $106,9 \pm 19,4$ mmHg; FC $78,5 \pm 29,4$ lpm y saturación periférica de oxígeno de $98,5 \pm 1,7\%$. Un 26,7% de los pacientes (n=4) fueron intubados por los Servicios de Emergencias Extrahospitalarios.

La Tabla 5 muestra la relación de las características en la recogida de los pacientes incluidos.

8.1.4. Escalas pronósticas

En cuanto a las escalas pronósticas, el APACHE II fue de 11 (7 – 16) y la mediana del resto de escalas fue de: Hunt y Hess 2 (2-4), WFNS 2 (1-4), PAASH 2 (1-3) y Fisher modificado 4 (3-4) puntos. La Tabla 5 muestra la relación de las características en la recogida de los pacientes incluidos.

Tabla 5: Relación de las características en la recogida de los pacientes incluidos.

CARACTERÍSTICAS EN LA RECOGIDA	n=15
Glasgow Coma Scale (GCS)	14 (9-15)
Glasgow Coma Scale Pupils Score (GCS-P)	14 (9-15)
Traumatismo craneoencefálico asociado	2 (13,3%)
Intubación orotraqueal extrahospitalaria	4 (26,7%)
CONSTANTES VITALES EN LA RECOGIDA:	
• Tensión arterial sistólica (mmHg)	$151,3 \pm 33,1$
• Tensión arterial diastólica (mmHg)	$84,7 \pm 15,7$
• Tensión arterial media (mmHg)	$106,9 \pm 19,4$
• Frecuencia cardíaca (lpm)	$78,5 \pm 29,4$
• Saturación periférica de oxígeno (%)	$98,5 \pm 1,7$
ESCALAS PRONÓSTICAS:	
• APACHE II	11 (7 – 16)
• SOFA (al ingreso)	4 (2 – 10)
• Hunt y Hess	2 (2-4)
• WFNS	2 (1-4)
• PAASH	2 (1-3)
• Fisher modificado	4 (3-4)
MODULACIÓN ANTIAGREGACIÓN / ANTICOAGULACIÓN:	
• Ácido tranexámico	1 (6,7%)
• Desmopresina	0
• Complejo protrombínico	0
• Plasma fresco congelado	0
• Otros	0

8.1.5. Manejo de la HSAa

El cierre del aneurisma se realizó en el 86,7% (n=13) de los pacientes, siendo la estrategia endovascular la más utilizada (n=12), requiriendo en 2 ocasiones incluir un stent en el manejo. Un paciente requirió clipaje quirúrgico diferido. El tiempo medio para la estrategia endovascular fue de $36,3 \pm 22,6$ horas. Dos pacientes con indicación quirúrgica diferida evolucionaron desfavorablemente, presentando hipertensión intracraneal refractaria y muerte encefálica. La Tabla 6 recoge el manejo de la HSAa y los tiempos de actuación.

Tabla 6: Manejo de la HSAa y tiempos de actuación.

MANEJO DE LA HSAa	n=15	TIEMPO HASTA
CIERRE DEL ANEURISMA	13 (86,7%)	-
• Embolización	12 (80%)	36,3 ± 22,6 horas
○ Necesidad de stent	2 (13,3%)	72 ± 0 horas
• Clipaje quirúrgico	1 (6,7%)	-
○ Urgente	0	-
○ Diferida	1 (6,7%)	Al mes
• Necesidad de reintervención	0	-
○ Neurointervencionismo	0	-
○ Cirugía	0	-
MANEJO CONSERVADOR	2 (13,3%)	-
• Evolución a HTIC refractaria y muerte encefálica (indicación quirúrgica diferida)	2 (13,3%)	-

HTIC: hipertensión intracraneal.

8.1.6. Complicaciones asociadas a la HSAa

En cuanto a las complicaciones, un 13,3% presentaron resangrado (en el día 2 y 25). El paciente que resangró el día 2 fue manejado endovascularmente a las 36 horas del evento. El paciente que resangró el día 25 tenía indicación de cirugía diferida pero el resangrado del aneurisma implicó una evolución desfavorable. Un 13,3% de los pacientes presentaron crisis convulsivas antes de ingresar en la UCI.

El 60% de los pacientes (n=9) presentaron hidrocefalia aguda en las primeras 48 horas, de los cuales 3 (un tercio de las hidrocefalias agudas) requirieron un drenaje ventriculoperitoneal (DVP) por hidrocefalia crónica. Dos pacientes presentaron disfunción cardíaca (cardiomiopatía de Tako-Tsubo) en las primeras 24 horas del ingreso. Ningún paciente presentó síndrome de Terson o complicaciones endocrinas relevantes.

Un 26,7% (n=4) de los pacientes presentaron vasoespasmo el día 5 ± 3 , un 20% (n=3) daño neurológico tardío el día $5 \pm 2,6$ y un 13,3% (n=2) enfermedad tromboembólica venosa (ETE) el día $4,5 \pm 2$. Un único paciente presentó las tres complicaciones: ETE, vasoespasmo y DNT y fue el único paciente en el que coincidió territorialmente el vasoespasmo con las lesiones isquémicas atribuibles al DNT. La profilaxis para la ETE

con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se inició únicamente en el 80% (n=12) de los pacientes el día 4 (2-5). Se emplearon medias de compresión neumáticas en todos los pacientes como profilaxis de ETEV hasta el inicio de las HBPMs. No se iniciaron HBPMs en 3 pacientes a juicio del clínico tratante por aneurisma no tratado y evolución desfavorable precoz. Las complicaciones se recogen en la Tabla 7 y Figura 24.

Tabla 7: Incidencia de las complicaciones registradas así como el día del diagnóstico de las mismas.

COMPLICACIONES	n=15	DÍA DE DIAGNÓSTICO
Resangrado	2 (13,3%)	Día 2 y 25
• Resangrado tras manejo endovascular	1 (6,7%)	Día 2
• Resangrado en aneurisma no tratado	1 (6,7%)	Día 25
Crisis convulsivas	2 (13,3%)	Preingreso
Hidrocefalia aguda	9 (60%)	1,3 ± 0,7
• Hidrocefalia crónica	3 (20%)	-
Disfunción cardiaca (Tako-Tsubo)	2 (13,3%)	1
Complicaciones endocrinas	0	-
Síndrome de Terson	0	-
Vasoespasmos	4 (26,7%)	5 ± 3 5,5 (2-7,5)
Daño neurológico tardío (DNT)	3 (20%)	5 ± 2,6
• Coinciden territorialmente vasoespasmos y DNT	1 (6,7%)	-
Enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE)	2 (13,3%)	4,5 ± 2
• Coinciden DNT, vasoespasmos y ETEVE	1 (6,7%)	-
• Inicio de profilaxis ETEVE con HBPM	12 (80%)	4 (2-5)

HBPM: heparinas de bajo peso molecular.

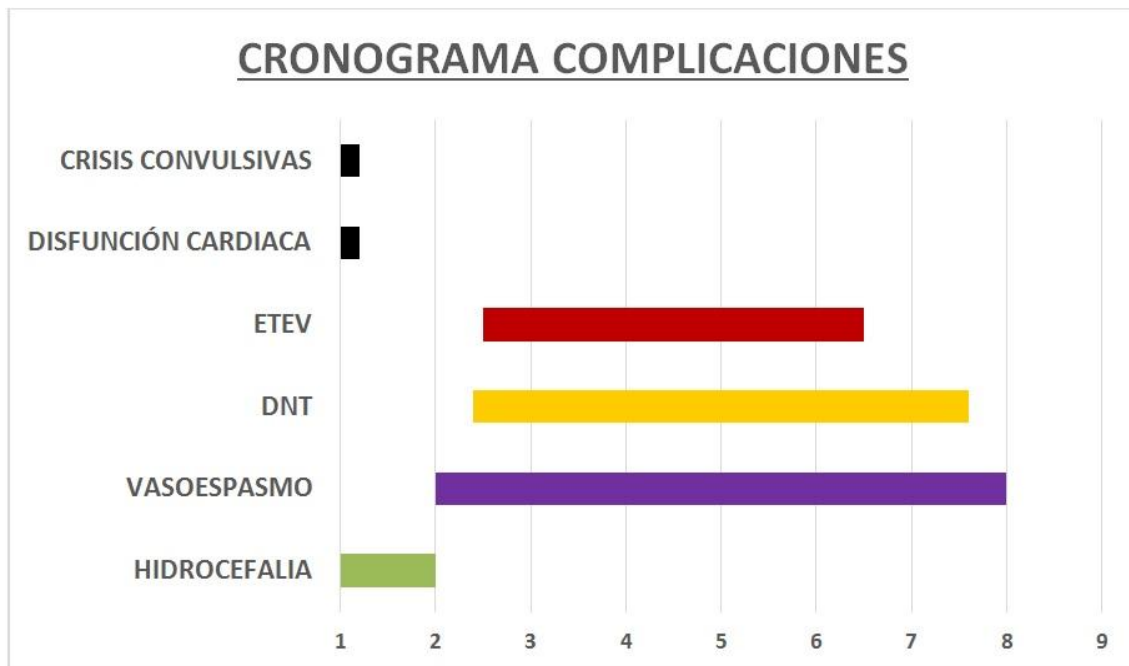


Figura 24: Cronograma de complicaciones asociadas a la Hemorragia Subaracnoidea (eje de abscisas en días).

ETEVE: enfermedad tromboembólica venosa. DNT: daño neurológico tardío.

8.1.7. Evolución clínica

En cuanto a la evolución de los pacientes ingresados, el SOFA al ingreso fue de 4 puntos (2-10), el D_{in} de 4 puntos (3-7,5) y el D7 de 1,5 puntos (0-6,5). Un 33,3% de los pacientes requirieron drenaje ventricular externo (DVE) el D1, subiendo al 40% en el D_{in} y el D7, requiriéndose craniectomía descompresiva en uno de los pacientes por hipertensión intracraneal refractaria.

Un 53,3% precisaron ventilación mecánica el D1, disminuyendo progresivamente la necesidad de la misma en los siguientes puntos (46,7% y 33,3% respectivamente). La ratio PO_2/FiO_2 fue >200 mmHg en los tres puntos. Hemodinámicamente, al ingreso un 66,8% de los pacientes requirieron soporte inotrópico con noradrenalina, en comparación con un 13,3% que requirieron antihipertensivos. Dicha relación se invierte con el paso del tiempo requiriendo noradrenalina un 26,7% y antihipertensivos un 33,3% en el D7. Ningún paciente precisó terapia de reemplazo renal ni transfusiones de hemocomponentes o hemoderivados durante su evolución. La tabla 8 recoge la evolución de los requerimientos de soportes orgánicos de los pacientes en los distintos días.

Tabla 8: Evolución de los requerimientos de soporte orgánicos de los pacientes en los distintos días (D1, D_{IN} y D7).

EVOLUCIÓN	DÍA 1	DÍA IN	DÍA 7
SOFA SCORE	4 (2 – 10)	4 (3 – 7,5)	1,5 (0 – 6,5)
MANEJO DE HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL:			
• Drenaje ventricular externo (n=15)	5 (33,3%)	6 (40%)	5 (33,3%)
• Craniectomía descompresiva (n=15)	0	0	1 (6,7%)
VENTILACIÓN MECÁNICA			
• PO_2/FiO_2 (mmHg)	347 (240-400)	335 (237-400)	380 (249-400)
SOPORTE HEMODINÁMICO			
• Noradrenalina	10 (66,8%)	8 (53,3%)	4 (26,7%)
• Antihipertensivos	2 (13,3%)	5 (33,3%)	5 (33,3%)
Terapia de reemplazo renal	0	0	0
Transfusión de concentrados de hematíes	0	0	0
Transfusión de pool de plaquetas	0	0	0

8.1.8. Estancia y datos al alta

La estancia media en la UCI fue de 14 días (9-27), prolongándose la estancia hospitalaria hasta los 17 días (14-43). El 61,5% (n=8) de los pacientes fueron dados de alta al domicilio mientras que un 30,7% (n=4) de los pacientes fueron derivados a un centro de rehabilitación, de los cuales uno requirió tener la vía aérea aislada al alta (traqueotomía). Un paciente fue derivado a su hospital de referencia. La tabla 9 recoge la estancia y los datos al alta.

Tabla 9: Estancia y datos al alta

ESTANCIA Y DATOS AL ALTA	n=15
Estancia en UCI (días)	14 (9-27)
Estancia hospitalaria (días)	17 (14-43)
Glasgow Outcome Scale extendido (6 meses)	6 (3-8)
Mortalidad	2 (13,3%)
	n=13
Glasgow Coma Scale al alta	15 (13,5-15)
Vía aérea aislada al alta	1 (7,7%)
DESTINO AL ALTA:	
• Domicilio	8 (61,5%)
• Centro de rehabilitación	4 (30,7%)
• Hospital de referencia	1 (7,7%)

8.1.9. Pronóstico

El GOSe a los 6 meses presentó una mediana de 6 puntos (3-8). Se detallan los resultados del GOSe de los pacientes incluidos en la Figura 25. Un 13,3% (n=2) de los pacientes fallecieron en el hospital, un 27% presentaron discapacidad severa o estados vegetativos (GOSe 2, 3 y 4), un 13% presentaron discapacidad moderada (GOSe 5 y 6) y el 47% restante presentaron una recuperación adecuada o con déficits menores (GOSe 7 y 8).

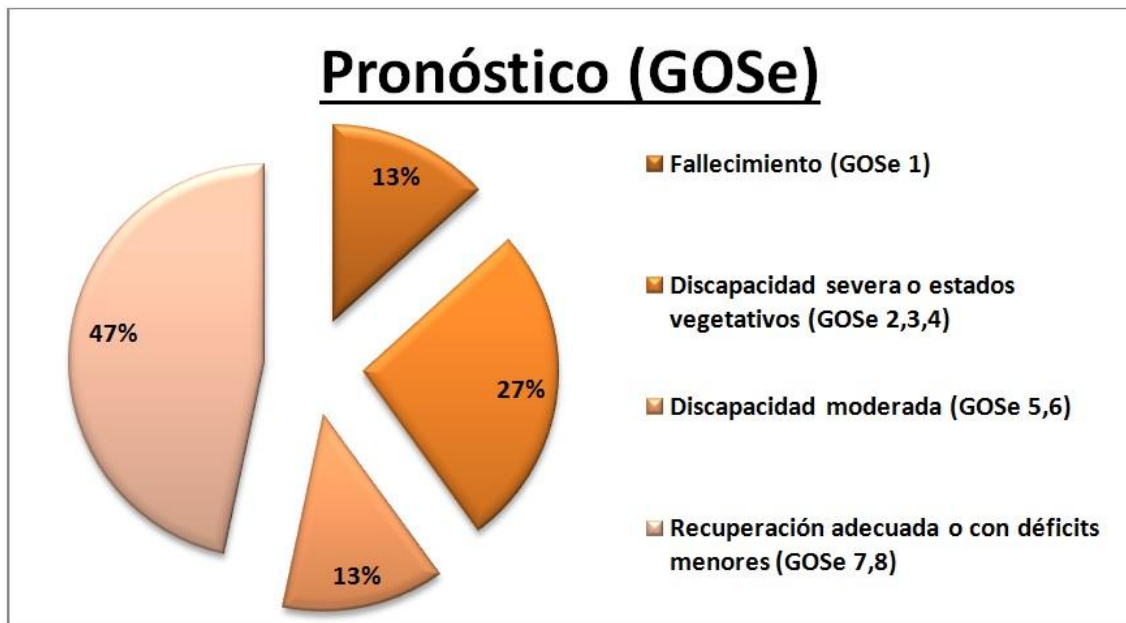


Figura 25: Pronóstico, según el Glasgow Outcome Scale extendido (GOSe) de los pacientes incluidos

8.2. PARÁMETROS DE COAGULACIÓN EN LA EVOLUCIÓN DE LA HSAa

Los parámetros de coagulación se han dividido en tres bloques: coagulación convencional (incluye datos hematimétricos), ROTEM® y CAT®. Se comenzará analizando la evolución de los parámetros en el curso natural de la HSAa, es decir, a D1, D_{in} y D7.

8.2.1. Coagulación convencional en la evolución de la HSAa

a. Pruebas hematimétricas

El análisis seriado de las pruebas hematimétricas reveló una disminución significativa de los niveles de Hb entre el D1 y D7 ($13,1 \pm 1,95$ VS $11,46 \pm 1,61$ g/dL; $p=0,03$). Asimismo, tanto en D_{in} como en D7 las cifras de Hb se encontraron en más del 50% de los casos por debajo del límite inferior del rango de normalidad. Los resultados se muestran en la figura 26.

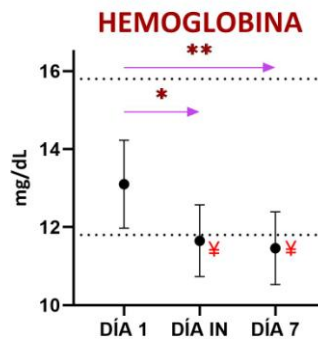


Figura 26: Hemoglobina en la evolución de la HSAa.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: $p<0,1$. **: $p<0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. ¥: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

Por otro lado, se objetivó un aumento del plaquetocrito entre D1 y D7 ($228,93 \pm 45,94$ VS $278,21 \pm 53,02 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0,006$) así como entre D_{in} y D7 ($243,14 \pm 74,19$ VS $278,21 \pm 53,02 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0,039$), aunque ambos dentro del rango de normalidad.

b. Parámetros de coagulación convencionales

El fibrinógeno derivado cuantificado también aumentó entre D1 y D_{in} ($363 \pm 120,09$ VS $531,43 \pm 158,41$ mg/dL; $p=0,04$). Tanto en D_{in} como en D7 los niveles de fibrinógeno se encontraban en >50% de los casos por encima del límite superior del rango de normalidad. Los resultados se muestran en la figura 27.

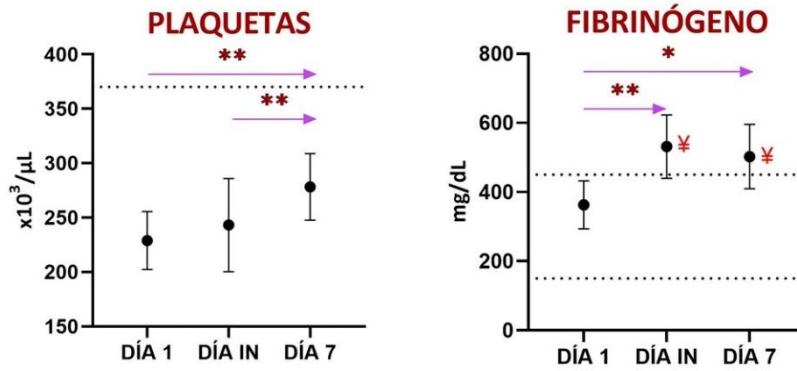


Figura 27: Plaquetas y fibrinógeno derivado en la evolución de la HSAa.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: p<0,1. **: p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

La actividad de protrombina se vio incrementada entre D1 y D_{in} (101,14 ± 9,63 VS 107,36 ± 10,54 %; p=0,045), aunque dicho hallazgo es clínicamente irrelevante (figura 28).

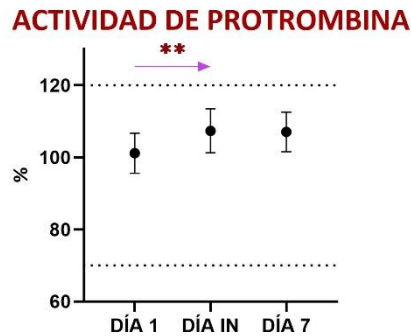


Figura 28: Actividad de protrombina en la evolución de la HSAa.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. **: p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

El resto de parámetros estudiados (TP, INR, Tiempo y ratio de cefalina, VPM y VCM) no mostraron diferencias significativas y/o clínicamente relevantes. La Tabla Anexa 3, la Figura Anexa 1 y las figuras 26-28 muestran la evolución de los parámetros de coagulación convencional en el curso natural de la HSAa.

8.2.2. Coagulación por ROTEM® en la evolución de la HSAa

a. Activación de la coagulación y polimerización del coágulo

En cuanto a los parámetros de coagulación por ROTEM®, el análisis seriado mostró un aumento progresivo de los parámetros de activación de la coagulación y polimerización del coágulo cuantificados por un aumento del ángulo alfa así como una disminución del tiempo de formación del coágulo (CFT). El ángulo alfa aumentó entre D1 y D_{in} (74,57 ± 3,99 VS 77,57 ± 3,99 °; p=0,001) así como entre D_{in} y D7 (77,57 ± 3,99 VS 79,71 ± 2,56 °; p=0,01). El CFT disminuyó entre D1 y D_{in}

($97,71 \pm 20,27$ VS $74,43 \pm 16,71$ s; $p=0,002$) así como entre D_{in} y D_7 ($74,43 \pm 16,71$ VS $59,71 \pm 19,73$ s; $p=0,007$).

El CT se vio prolongado entre D_1 y D_{in} ($59,43 \pm 14,13$ VS $69,43 \pm 13,35$ s; $p=0,023$) mientras que el CFR se vio incrementado entre D_1 y D_7 ($76,14 \pm 2,55$ VS $80,57 \pm 2,23$ %; $p=0,01$). Los resultados se muestran en la figura 29.

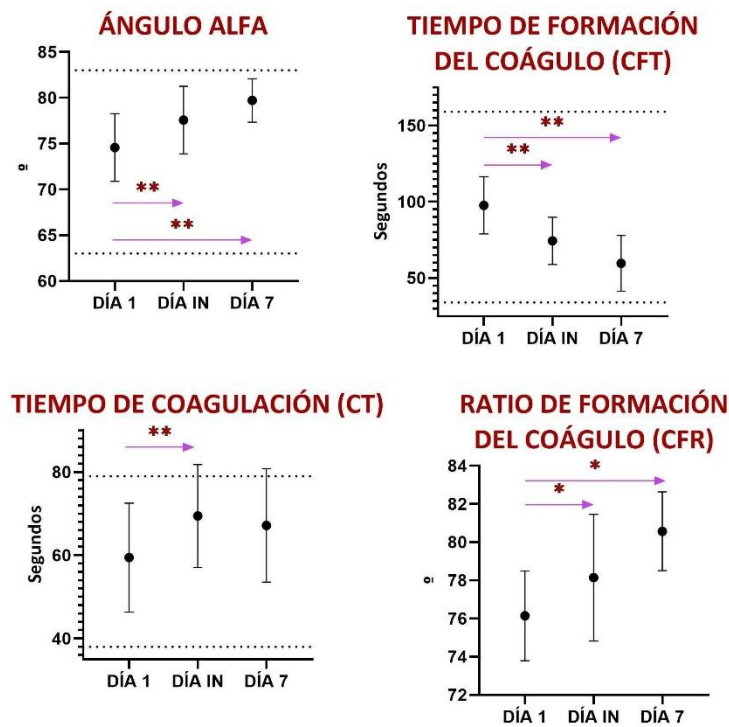


Figura 29: Ángulo alfa, CFT, CT y CFR en la evolución de la HSAa.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: $p < 0,1$. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

b. Firmeza del coágulo

En cuanto a los parámetros de firmeza del coágulo se objetivó un aumento de la amplitud del coágulo (tanto a los 5 minutos como máxima, esta última en el rango superior de la normalidad) así como un aumento de la fuerza elástica del coágulo. El A5 aumentó entre D_1 y D_7 ($45,14 \pm 5,4$ VS $57,29 \pm 8,32$ mm; $p=0,026$), al igual que el MCF ($64,86 \pm 3,8$ VS $72,71 \pm 5,44$ mm; $p=0,029$) y G ($9409,57 \pm 1720,74$ VS $13928,29 \pm 3805,65$ dynas/cm²; $p=0,041$).

Tanto la amplitud máxima como la amplitud a los 5 minutos se vieron incrementadas entre D_1 y D_{in} . El MCF aumentó entre D_1 y D_{in} ($64,86 \pm 3,8$ VS $69,43 \pm 5,09$ mm; $p=0,043$), al igual que la A5 ($45,14 \pm 5,4$ VS $51,29 \pm 7,16$ mm; $p=0,033$).

La contribución del fibrinógeno a la formación del coágulo evaluada por el test FibTEM® y la variable MCF pudiera ser una de las claves de este aumento de

firmeza del coágulo en D_{in} y D7, dado que en ambos días más del 50% de los valores plasmáticos de fibrinógeno se encontraban por encima del límite superior del rango de normalidad, correlacionándose dichos niveles con los valores del MCF tanto en D_{in} ($r = 0,703$; $p = 0,035$) como en D7 ($r = 0,9$; $p < 0,001$).

Los resultados se muestran en la figura 30.

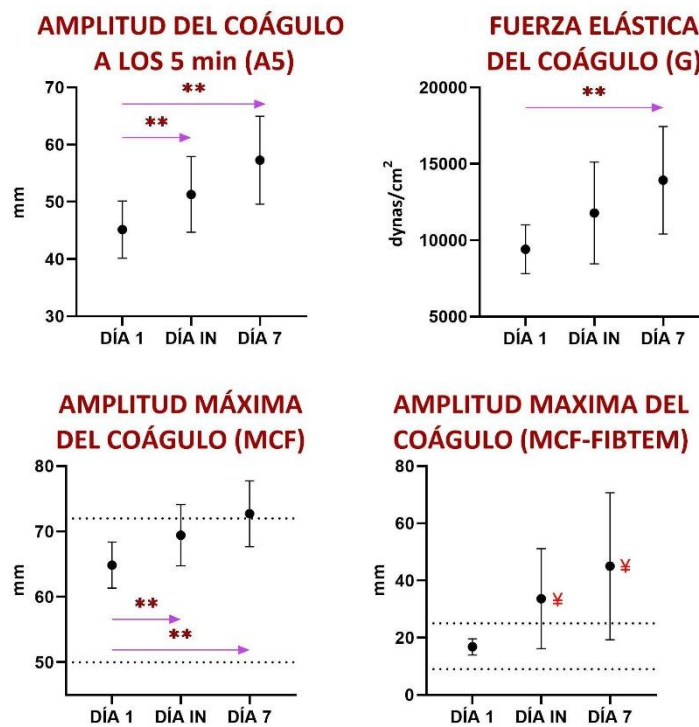


Figura 30: A5, G, MCF y MCF-FIBTEM en la evolución de la HSAa.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: $p < 0,1$. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. Y: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

c. Parámetros derivados del estudio de la derivada de la curva

Finalmente, los parámetros resultantes del estudio de la derivada de la curva también se vieron aumentados con el tiempo. El área bajo la curva global aumentó entre D1 y D_{in} ($6430,43 \pm 410,28$ VS $6887,29 \pm 486,92$ mmx100; $p=0,036$) así como entre D1 y D7 ($6430,43 \pm 410,28$ VS $7220,57 \pm 557,38$ mmx100; $p=0,04$).

Lo mismo ocurrió para el área bajo la curva a los 5 minutos entre D1 y D_{in} ($275,57 \pm 45,48$ VS $326,86 \pm 59,05$ mm²; $p=0,009$) así como entre D1 y D7 ($275,57 \pm 45,48$ VS $380,29 \pm 71,83$ mm²; $p=0,016$).

La velocidad máxima también se mostró aumentada entre D1 y D7 ($16,86 \pm 3,8$ VS $25,57 \pm 7,18$ mm/min; $p=0,03$).

El resto de parámetros estudiados (incluyendo parámetros de fibrinólisis) no presentaron diferencias estadísticamente significativas y/o clínicamente relevantes (figura 31).

Los resultados se ilustran en la Tabla Anexa 4 y la Figura Anexa 2.

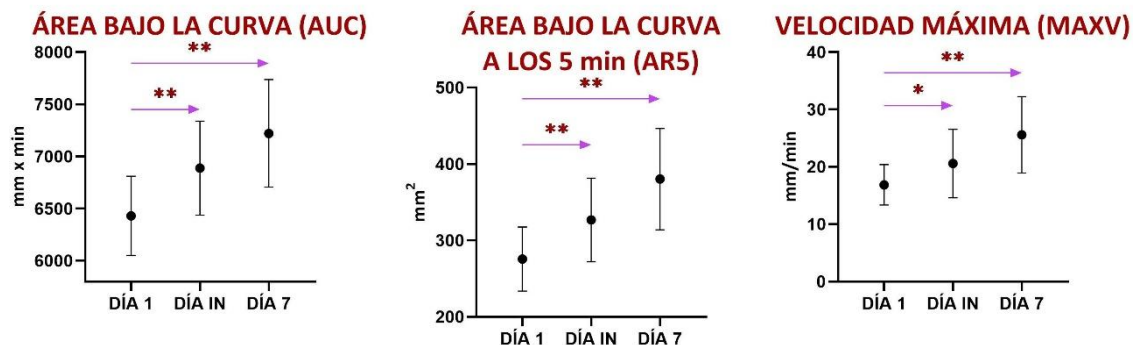


Figura 31: AUC, AR5 y MAXV en la evolución de la HSAa.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: $p < 0,1$. **: $p < 0,05$. DÍA IN = Día intermedio.

8.2.3. Coagulación por CAT® en la evolución de la HSAa

Para entender mejor la generación de trombina, se ha diferenciado entre la generación de trombina dependiente de micropartículas (ricas y pobres en factor tisular) y la independiente de micropartículas.

a. Generación de trombina dependiente de micropartículas

i. *Micropartículas ricas en factor tisular (Test MP – Reagent)*

El test MP – Reagent evalúa la generación de trombina teniendo en cuenta la influencia de los niveles de micropartículas ricas en factor tisular (células endoteliales y leucocitos que expresan FT en su superficie; monocitos, por ejemplo).

Se objetivó una disminución del pico de trombina entre D1 y D7 ($308,92 \pm 66,28$ VS $220,97 \pm 71,52$ nM; $p=0,049$). A D7, el pico de trombina se encontraba por debajo del límite inferior del rango establecido en base a los controles sanos.

El TTPICO se encontró por encima del límite superior de normalidad con respecto al rango establecido por los controles sanos tanto en D_{in} como en D7.

Finalmente, el IV fue disminuyendo entre D1 y D7 ($149,47 \pm 52,4$ VS $89,22 \pm 42,36$ nM; $p=0,03$). A D7, el IV se encontró por debajo del límite inferior en más del 50% de las mediciones.

El resto de parámetros no arrojó datos relevantes. Los resultados se muestran en la figura 32.

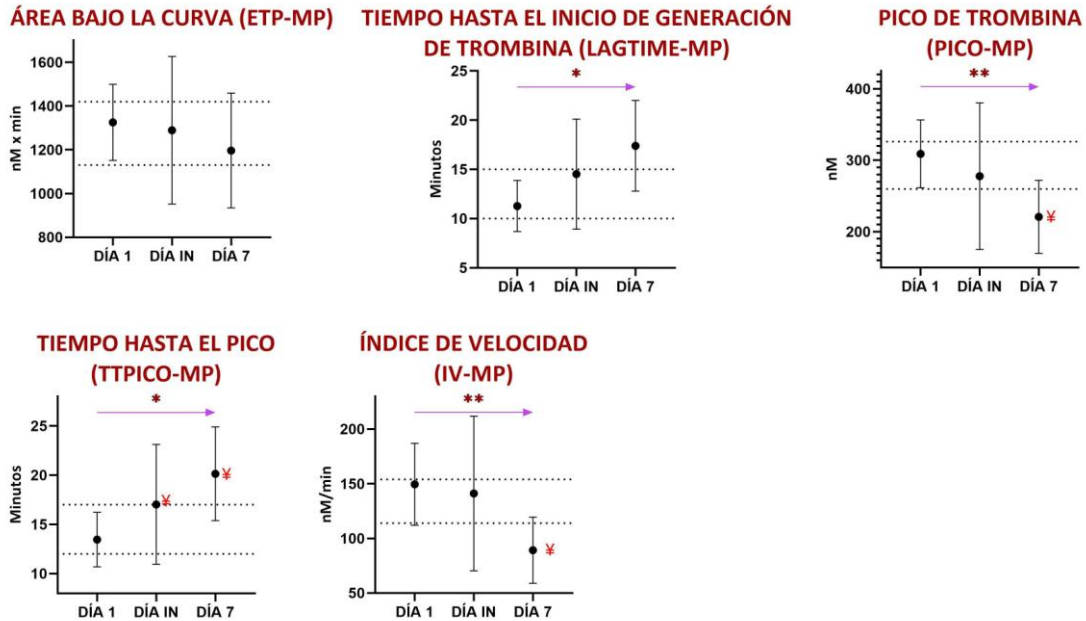


Figura 32: Generación de trombina dependiente de micropartículas ricas en factor tisular en la evolución de la HSAa.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: $p<0,1$. **: $p<0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. Y: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

ii. *Micropartículas pobres en factor tisular (Test PRP – Reagent)*

El test PRP – Reagent evalúa la generación de trombina teniendo en cuenta la presencia de micropartículas pobres en factor tisular (micropartículas de plaquetas y eritrocitos principalmente).

Se objetivó que el potencial de trombina endógena va disminuyendo entre D1 y D7 ($1309,95 \pm 265,78$ VS $860,05 \pm 379,34$ nM x min; $p=0,006$).

El LAGTIME fue aumentando progresivamente entre D1 y D7 ($6,41 \pm 1,12$ VS $11,93 \pm 2,63$ min; $p<0,001$). Tanto en D_{in} como en D7 los valores fueron superiores al límite superior del rango establecido con controles sanos.

El pico de trombina disminuyó entre D1 Y D7 ($105,75 \pm 32,18$ VS $51,52 \pm 24,3$ nM; $p=0,001$). En D7, el pico de trombina se encontraba por debajo del límite inferior del rango establecido en base a los controles sanos.

El TTPICO se vio incrementado entre D1 y D_{in} ($11,23 \pm 1,73$ VS $14,5 \pm 3,48$ min; $p<0,001$) así como entre D1 y D7 ($11,23 \pm 1,73$ VS $17,43 \pm 2,6$ min; $p=0,001$). El TTPICO se encontró por encima del límite superior de normalidad con respecto al rango establecido por los controles sanos tanto en D_{in} como en D7.

Finalmente, el IV fue disminuyendo entre D1 y D7 ($23,41 \pm 10,51$ VS $9,94 \pm 5,26$ nM/min; $p=0,011$). Sin embargo, en D1 se encontraba por encima del límite superior del rango establecido con controles sanos aunque a D7 paso a encontrarse por debajo del límite inferior en más del 50% de las mediciones.

Los resultados se muestran en la figura 33.

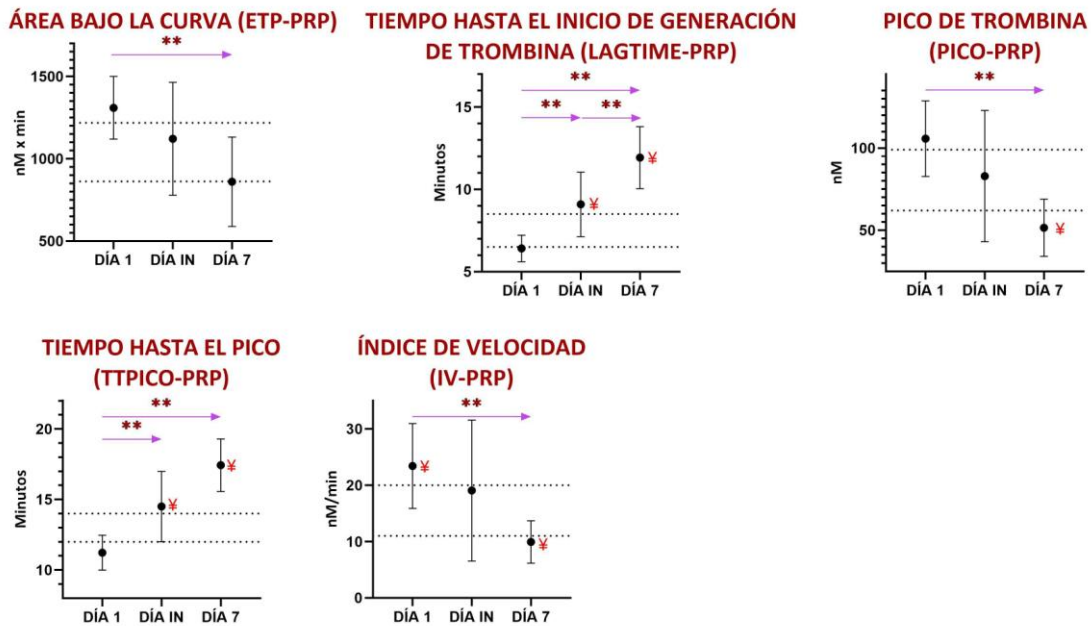


Figura 33: Generación de trombina dependiente de micropartículas pobres en factor tisular en la evolución de la HSAa.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: $p<0,1$. **: $p<0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

b. Generación de trombina independiente de micropartículas (Test PPP Reagent – LOW)

El test PPP – Reagent LOW evalúa la generación de trombina global sin que influyan los niveles de micropartículas de la muestra.

El LAGTIME fue aumentando progresivamente entre D1 y D7 ($5,62 \pm 1,65$ VS $10,44 \pm 2,34$ min; $p < 0,001$). Tanto en D_{in} como en D7 los valores fueron superiores al límite superior del rango establecido con controles sanos.

El pico de trombina disminuyó entre D1 y D7 ($307,83 \pm 66,94$ VS $232,17 \pm 83,66$ nM; $p = 0,033$). El pico de trombina, no obstante, se encontraba aumentado en D1 y D_{in} con respecto a los controles sanos, sugiriendo el establecimiento de un estado procoagulante a costa, al menos parcialmente, de un aumento de la generación de trombina.

El TTPICO se vio incrementado entre D1 y D_{in} ($7,94 \pm 1,83$ VS $10,76 \pm 3,38$ min; $p = 0,002$) así como entre D1 y D7 ($7,94 \pm 1,83$ VS $13,39 \pm 2,49$ min; $p = 0,07$). El TTPICO se encontró por encima del límite superior de normalidad con respecto al rango establecido por los controles sanos tanto en D_{in} como en D7 en todas las mediciones.

Finalmente, el IV fue disminuyendo entre D1 y D7 ($137,9 \pm 43,11$ VS $85,06 \pm 43,7$ nM/min; $p = 0,01$). Sin embargo, a D1 y D_{in} los valores se encontraron por encima del límite superior del rango establecido con controles sanos.

Los resultados se muestran en la figura 34.

El resto de parámetros estudiados no mostró hallazgos relevantes. La Tabla Anexa 5 y la Figura Anexa 3 muestran los hallazgos del CAT®.

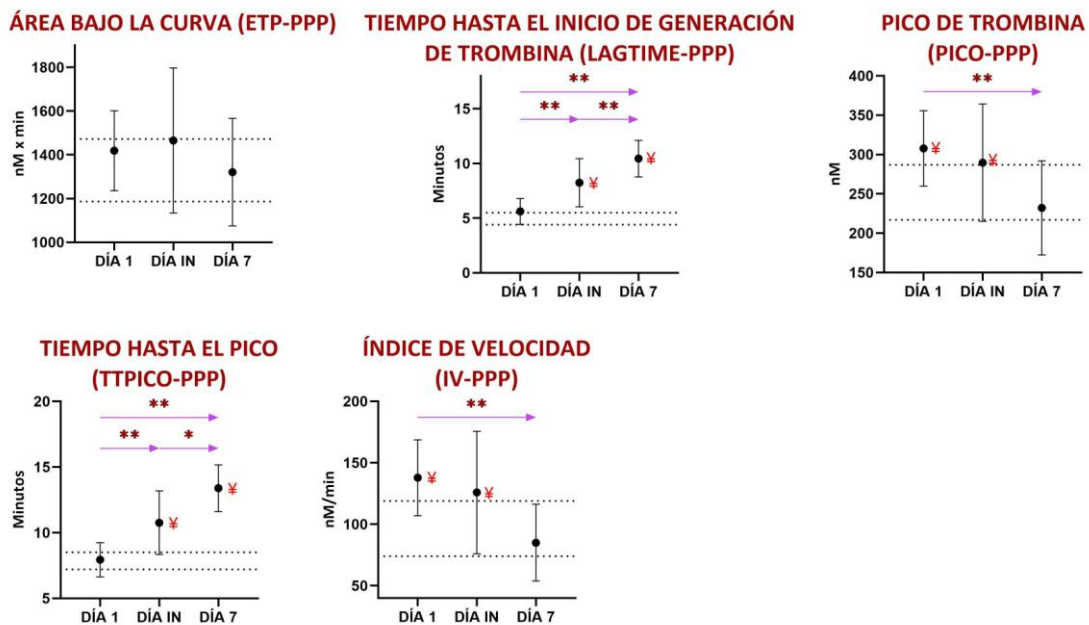


Figura 34: Generación de trombina independiente de micropartículas en la evolución de la HSAa.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: $p < 0,1$. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. Día IN = Día intermedio.

8.3. PARÁMETROS DE COAGULACIÓN Y COMPLICACIONES DE LA HSAa

En cuanto a las complicaciones estudiadas, dado el pequeño tamaño muestral y la baja incidencia de complicaciones, se estudiaron principalmente el vasoespasmo y el pronóstico (GOSE). Se determinó, asimismo, si la presencia de sangre intraventricular se asociaba a cambios en el proceso hemostático que pudieran tener relevancia a nivel fisiopatológico.

Al igual que en el apartado anterior, los parámetros de coagulación se han dividido en tres bloques: coagulación convencional (incluye datos hematimétricos), ROTEM® y CAT®.

8.3.1. Coagulación y vasoespasmo

a. Vasoespasmo y parámetros de coagulación convencionales

Si comparamos a los pacientes que desarrollaron vasoespasmo con los que no, se objetivó que la cuantificación de plaquetas fue mayor en el grupo de vasoespasmo en D7 ($324,5 \pm 39,1$ VS $259,7 \pm 47,09 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0,032$) aunque dentro del rango de normalidad.

Por otro lado, los niveles de fibrinógeno en D7 en los pacientes con vasoespasmo se encontraron en todos los casos por encima del límite superior del rango de normalidad, tal y como se aprecia en la figura 35.

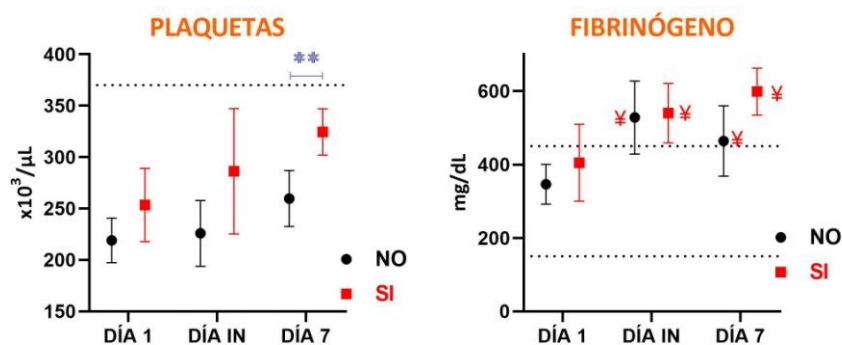


Figura 35: Plaquetas y fibrinógeno derivado en la evolución de la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de vasoespasmo.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. **: $p<0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. ¥: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

Asimismo, los pacientes que desarrollaron vasoespasmo presentaron un menor VCM en comparación de forma mantenida a lo largo de los días: D1 ($86,45 \pm 10,38$ VS $94,19 \pm 3,17$ fL; $p=0,046$), D_{in} ($86,53 \pm 9,89$ VS $94,66 \pm 2,3$ fL; $p=0,024$) y D7

($86,93 \pm 10,53$ VS $95,42 \pm 1,7$ fL; $p=0,022$); aunque en todo momento dentro del rango de normalidad.

Los niveles de Hb en los pacientes con vasoespasma el D_{in} y D7 fueron estadísticamente inferiores al rango de normalidad en todas las mediciones (figura 36).

El resto de parámetros no mostró diferencias significativas entre ambos grupos.

Los resultados se recogen en la Tabla Anexa 6 y la Figura Anexa 4.

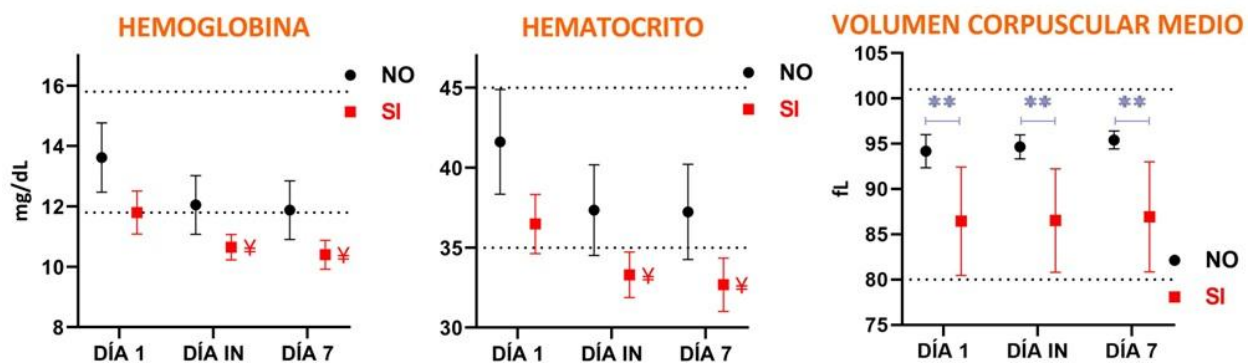


Figura 36: Hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio en la evolución de la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de vasoespasma.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos grupos. *: $p<0,1$. **: $p<0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

b. Vasoespasma y parámetros de coagulación por ROTEM®

Los pacientes que desarrollaron vasoespasma presentaron, en comparación con los que no presentaron vasoespasma, en D7 un mayor CT ($80 \pm 6,56$ VS $57,5 \pm 10,75$ s; $p=0,025$), un menor CFT ($43 \pm 10,44$ VS $72,25 \pm 14,73$ s; $p=0,034$), una mayor MCF ($77,33 \pm 3,79$ VS $69,25 \pm 3,5$ mm; $p=0,033$) y A5 ($64 \pm 5,29$ VS $52,25 \pm 6,4$ mm; $p=0,05$); una mayor G ($17207,67 \pm 3342,77$ VS $11468,75 \pm 1642,09$ dynas/cm²; $p=0,029$), un mayor TPI ($254,67 \pm 93,31$ VS $99,5 \pm 30,39$ s⁻¹; $p=0,024$) y un mayor AR5 ($442,33 \pm 46,31$ VS $333,75 \pm 46,39$ mm²; $p=0,028$) y AUC ($7694,33 \pm 416,32$ VS $6865,25 \pm 336,17$ mmx100; $p=0,033$).

Tanto CT como MCF en D7 se encontraron por encima del rango superior de normalidad en los pacientes que desarrollaron vasoespasma. El MCF de FIBTEM® se encontró por encima de dicho rango en D_{in} (tanto en pacientes con y sin vasoespasma) y en todos los pacientes con vasoespasma en D7 (figura 37).

El resto de parámetros estudiados no arrojaron diferencias significativas y/o clínicamente relevantes. Los resultados se muestran en la Tabla Anexa 7 y la Figura Anexa 5.

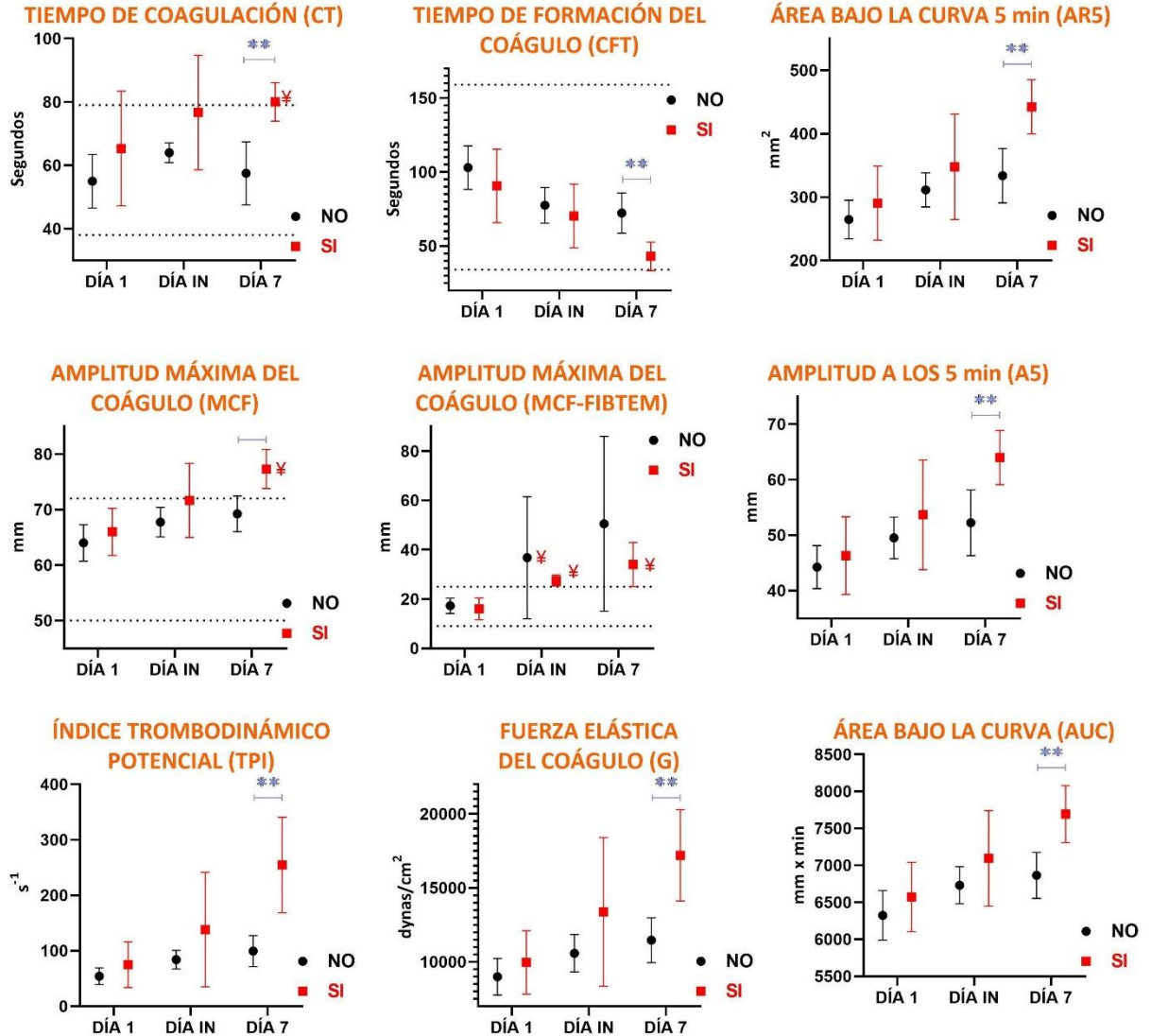


Figura 37: CT, CFT, AR5, MCF, MCF-FIBTEM, A5, TPI, G y AUC en la evolución de la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de vasoespasmo.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. *: $p < 0,1$. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

c. Vasoespasmo y parámetros de coagulación por CAT®

No hubo hallazgos significativos relevantes en cuanto a la presencia o ausencia de vasoespasmo al analizar los parámetros de coagulación por CAT®.

Sin embargo, cabe destacar que en el análisis de generación de trombina dependiente de micropartículas ricas en FT, los pacientes que no desarrollaron vasoespasmo presentaron picos de trombina e IV por debajo del 50% del rango de

normalidad establecido en base a los controles sanos. Asimismo, los pacientes que presentaron vasoespasmo presentaron un TTPICO y un Lagtime en D_{in} disminuidos con respecto a los que no presentaron vasoespasmo (ambos con $p < 0,1$) y con respecto a los controles sanos.

En el análisis de generación de trombina dependiente de micropartículas pobres en FT, nuevamente los pacientes que no desarrollaron vasoespasmo presentaron picos de trombina e índices de velocidad por debajo del 50% del rango de normalidad establecido en base a los controles sanos.

Los resultados se muestran en la Tabla Anexa 8 y Figura Anexa 6.

8.3.2. Coagulación y pronóstico

Atendiendo al pronóstico, se dividieron a los pacientes en buen pronóstico (GOSE 5, 6, 7 y 8) y mal pronóstico (GOSE 1, 2, 3 y 4).

a. Pronóstico y parámetros de coagulación convencionales

Los pacientes con mejor pronóstico presentaron cifras de Hb menores en el D1 en comparación con los que presentaron peor pronóstico ($12,33 \pm 1,83$ VS $14,48 \pm 1,42$ g/dL; $p=0,043$). Asimismo, la cifra de plaquetas en los pacientes con peor pronóstico fue menor en D_{in} ($180,2 \pm 31,21$ VS $278,11 \pm 67,87 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0,011$) y D7 ($245,4 \pm 50,03$ VS $296,44 \pm 47,64 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p=0,08$), presentando además las plaquetas a D7 un mayor volumen plaquetar medio en comparación con el grupo de mejor pronóstico ($9,46 \pm 1,35$ VS $7,16 \pm 1,18$ fL; $p=0,006$). Los resultados se muestran en la figura 38.

El resto de parámetros estudiados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los resultados se recogen en la Tabla Anexa 9.

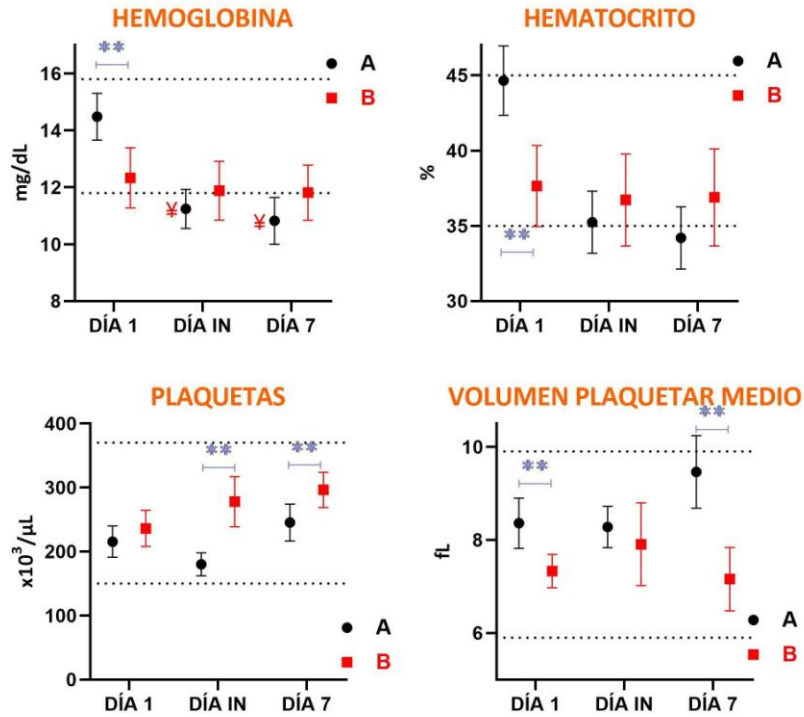


Figura 38: Hemoglobina, hematocrito, plaquetas y volumen plaquetar medio en la evolución de la HSAa en relación al pronóstico malo (A) y bueno (B).

GOSE A incluye GOSE 1, 2, 3 y 4 (muerte, estados vegetativos y discapacidad severa). GOSE B incluye GOSE 5, 6, 7 y 8 (discapacidad moderada y buena recuperación funcional). El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos grupos. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

b. Pronóstico y parámetros de coagulación por ROTEM®

Los parámetros del ROTEM® no se asociaron con el pronóstico. Los resultados se muestran en la Tabla Anexa 10.

c. Pronóstico y parámetros de coagulación por CAT®

Con respecto al pronóstico, los pacientes con peor GOSE presentaron un Lagtime dependiente de micropartículas ricas en FT a D7 menor ($11,45 \pm 6,76$ VS $19,95 \pm 4,66$ min; $p=0,047$) así como índice de velocidad dependiente de micropartículas pobres en FT menor a D1 con respecto a los pacientes con mejor GOSE ($12,78 \pm 1,78$ VS $27,97 \pm 9,15$ nmol/L; $p=0,025$). Los resultados se muestran en la figura 39.

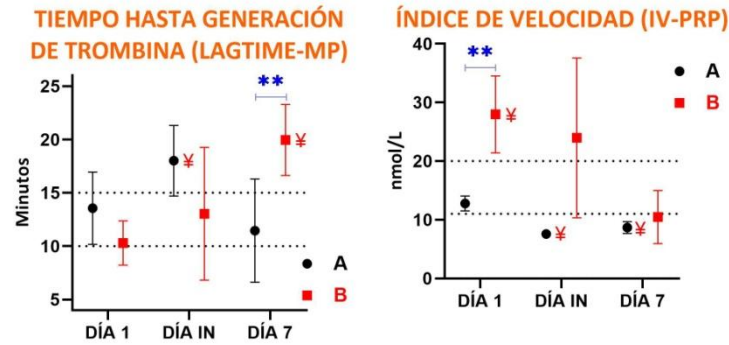


Figura 39: Lagtime MP e índice de velocidad PRP por CAT® en la evolución de la HSAa en relación al pronóstico malo (A) y bueno (B).

GOSE A incluye GOSE 1, 2, 3 y 4 (muerte, estados vegetativos y discapacidad severa). GOSE B incluye GOSE 5, 6, 7 y 8 (discapacidad moderada y buena recuperación funcional). El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos grupos. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media / mediana fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

La Tabla Anexa 11 muestra los resultados.

8.3.3. Coagulación y presencia de sangre intraventricular

a. Sangre intraventricular y parámetros de coagulación convencionales

Atendiendo a la presencia o ausencia de hemorragia intraventricular, se objetivó que los pacientes con HIV presentaron cifras mayores de Hb en D1 ($14,13 \pm 1,72$ VS $12,07 \pm 1,68$ g/dL; $p=0,043$) así como plaquetas de un tamaño mayor en D7 en comparación con los que no presentaron HIV ($9,01 \pm 1,77$ VS $6,94 \pm 0,53$ fL; $p=0,012$). Los resultados se muestran en la figura 40.

El resto de parámetros estudiados no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los resultados se recogen en la Tabla Anexa 12.

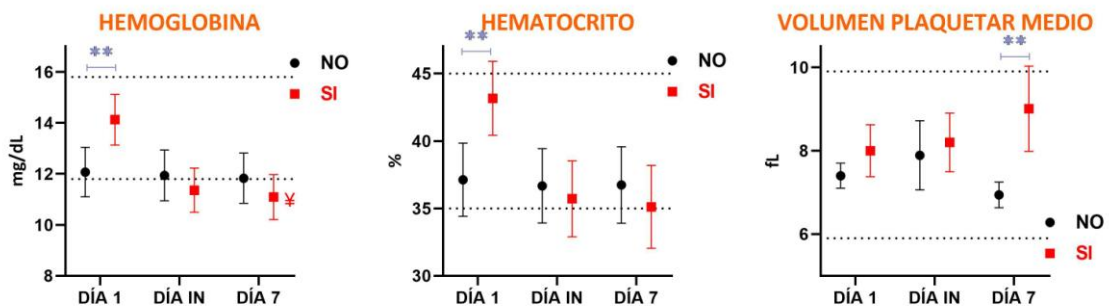


Figura 40: Hemoglobina, hematocrito y volumen plaquetar medio en la evolución de la HSAa en relación a la presencia de sangre intraventricular (SI / NO).

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos grupos. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

b. Sangre intraventricular y parámetros de coagulación por ROTEM®

Los parámetros del ROTEM® no mostraron diferencias significativas y/o relevantes en cuanto a la presencia o ausencia de sangre intraventricular. Los resultados se muestran en la Tabla Anexa 13.

c. Sangre intraventricular y parámetros de coagulación por CAT®

Únicamente se objetivaron diferencias en cuanto a la presencia de sangre intraventricular en la generación de trombina dependiente de micropartículas pobres en FT. El IV se vio disminuido en D1 en los pacientes con hemorragia intraventricular ($16,01 \pm 5,11$ VS $30,81 \pm 9,23$ nM/min; $p=0,014$) junto con una disminución del pico de trombina a D1 ($82,46 \pm 19,83$ VS $129,05 \pm 24,1$ nmol/L; $p=0,01$), tal y como se muestra en la figura 41.

La Tabla Anexa 14 muestra los resultados al respecto.

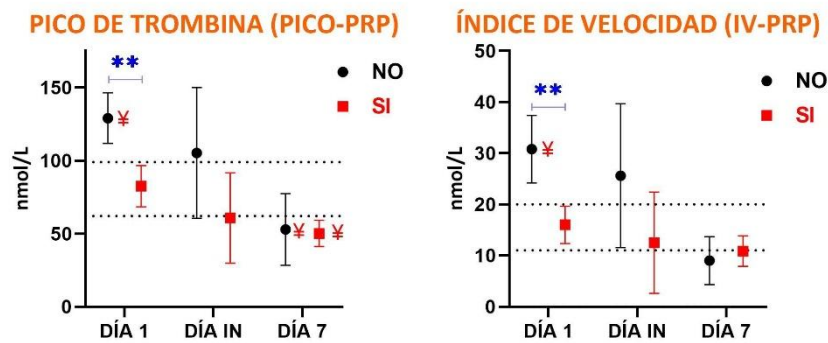


Figura 41: Pico de trombina e índice de velocidad por CAT® (PRP) en la evolución de la HSAa en relación a la presencia de sangre intraventricular (SI/NO)

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos grupos. **: $p<0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. ¥: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

8.4. PARÁMETROS INFLAMATORIOS

Los parámetros de inflamación se han dividido en dos bloques: inflamación convencional y parámetros inflamatorios específicos.

Al igual que con la coagulación, se comenzó analizando la evolución de los parámetros en el curso natural de la HSAa y posteriormente se buscaron diferencias entre pacientes que desarrollaron determinadas complicaciones o presentaron un peor pronóstico.

8.4.1. Inflamación convencional y marcadores de daño neurocardiaco

a. Inflamación convencional en la evolución de la HSAa

El análisis seriado de los parámetros inflamatorios y los reactantes de fase aguda mostró leucocitosis y neutrofilia en D1, con cifras por encima del rango de normalidad en más del 60% de los casos aunque sin diferencias significativas en la evolución aunque con una tendencia descendente con el paso del tiempo, tal y como se aprecia en la figura 42.

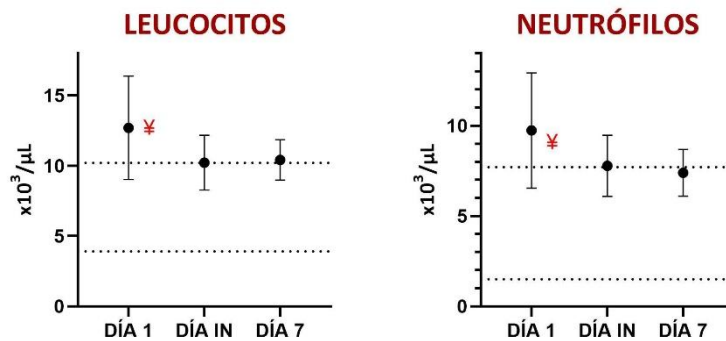


Figura 42: Leucocitos y neutrófilos en la evolución de la HSA.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. La línea discontinua indica el rango de normalidad. ¥ : Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

En cuanto los biomarcadores inflamatorios, se observaron cifras elevadas de PCR en todos los tiempos con respecto a los valores de normalidad, aunque la amplia variedad de las mediciones no permitió encontrar una diferencia significativa en la evolución, sin embargo de D1 a D_{in} los valores de PCR tienden al alza.

La procalcitonina en cambio, más asociada habitualmente a la vía inflamatoria que involucra la presencia de un estímulo bacteriano, no se vio afectada en la HSAa.

La VSG aumentó de D1 ($15,85 \pm 10,27$ mm/h) a D_{in} ($40,15 \pm 19,24$ mm/h) $+24,31$ mm/h ($9,01-39,61$; $p=0,03$) y se mantuvo elevada hasta el D7 ($39,85 \pm 24,95$ mm/h), con una mediana por encima del rango de normalidad en más del 78% de los casos de la muestra analizada.

Los resultados se muestran en la figura 43.

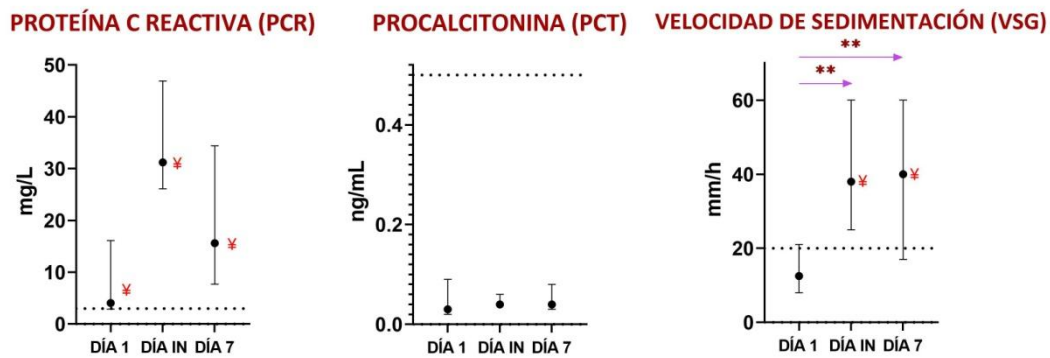


Figura 43: Marcadores inflamatorios en la evolución de la HSA.

El punto negro indica mediana y rango intercuartílico. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. ✖: Valor de mediana fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

La PCR se mantiene elevada con respecto a las cifras de normalidad con una curva que sugiere una meseta en torno a las 72-96 horas del evento mientras que los niveles de procalcitonina se mantuvieron estables a lo largo de la evolución en ausencia de complicaciones de índole séptica. La VSG parece ser un reactante de fase aguda más tardío, con escasa representación en el D1 y con una elevación significativa los días siguientes (figura 44).

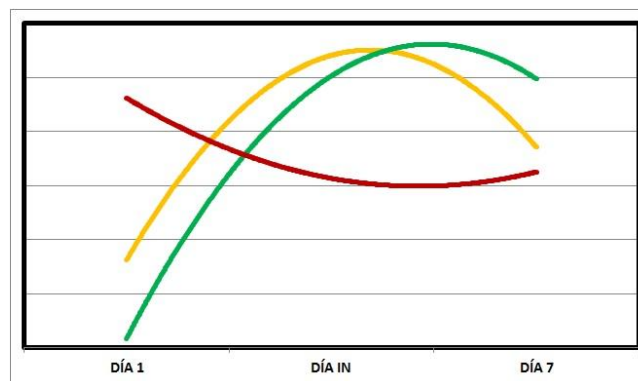


Figura 44: Evolución y tendencia polinómica de los reactantes de fase aguda en la HSAa.

En rojo: leucocitosis y neutrofilia. En naranja: proteína C reactiva. En verde: velocidad de sedimentación globular. Tendencias polinómicas, no se especifican unidades.

Los valores de troponina y Nt-proBNP mostraron una amplia variabilidad al analizar la muestra sin discernir entre los pacientes que presentaron daño cardiaco y los que no, no objetivándose diferencias significativas en la evolución aunque las cifras de Nt-proBNP se encontraron por encima del rango de normalidad en más del 57% de los casos tanto en D1 como en D_{in} (figura 45)

En cuanto a los marcadores de daño neurológico, la enolasa neuroespecífica mostró una tendencia al alza sin diferencias significativas, aunque con cifras por encima del rango de normalidad en más del 61% de la muestra tanto en D_{in} como en D7 (figura 45).

Los datos se recogen en la Tabla Anexa 15 y la Figura Anexa 6.

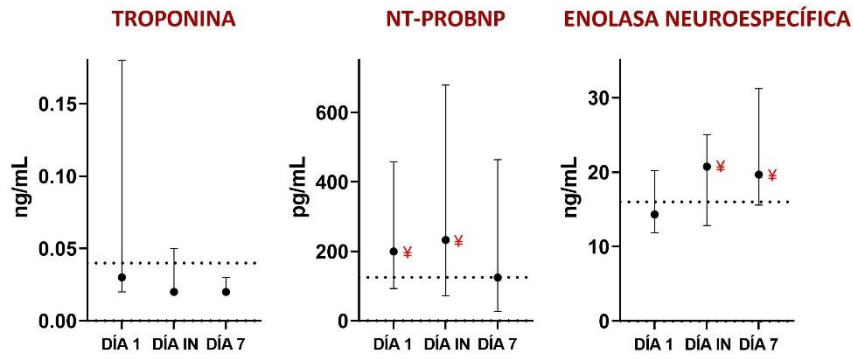


Figura 45: Marcadores de daño cardíaco y neurológico en la evolución de la HSA.

El punto negro indica mediana y rango intercuartílico. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de mediana fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

b. Vasoespasmos e inflamación convencional

En cuanto a los pacientes que desarrollaron vasoespasmos, se objetivaron diferencias en la VSG entre ambos grupos en D7 ($62 \pm 17,98$ VS $30 \pm 21,4$ mm/h; $p=0,025$; con vasoespasmos y sin vasoespasmos respectivamente), aunque ambos grupos se encontraban por encima del rango de normalidad (figura 46).

En relación a la enolasa neuroespecífica, a D1 los pacientes que posteriormente presentaron vasoespasmos presentaron cifras en rango y por debajo del grupo que no presentó vasoespasmos (aunque con $p<0,1$). Sin embargo, mientras la evolución de estos pacientes fue claramente ascendente, los pacientes que no desarrollaron vasoespasmos permanecieron estables con discretas modificaciones. A D7 los pacientes que habían desarrollado vasoespasmos presentaron cifras más elevadas con respecto al grupo que no presentó esta complicación, aunque sin lograr la significación estadística (figura 46).

Los datos se recogen en la Tabla Anexa 16.

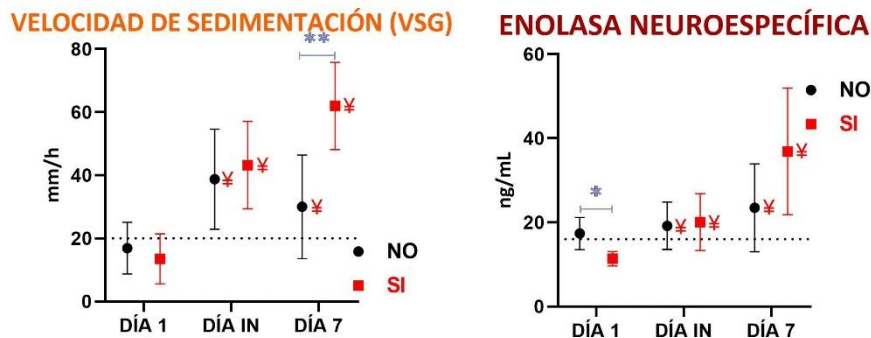


Figura 46: VSG y enolasa neuroespecífica en la evolución de la HSA en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de vasoespasmos.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. *: $p<0,1$. **: $p<0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

c. Daño neurológico tardío e inflamación convencional

Centrándonos en el DNT, la troponina se mostró aumentada desde el inicio con respecto a los valores de normalidad en el grupo de pacientes con DNT con respecto a los pacientes que no desarrollaron DNT, la cual se diagnóstico en el día $5 \pm 2,6$. Las diferencias, sobre todo en D1 ($4,36 \pm 7,37$ VS $0,45 \pm 1$ ng/mL; $p=0,048$) y D_{in} ($3,09 \pm 5,32$ VS $0,09 \pm 0,16$ ng/mL; $p=0,03$) fueron del orden de 3 ng/mL entre unos pacientes y otros, reduciéndose dicha brecha con el paso del tiempo (figura 47).

Con respecto a la enolasa neuroespecífica, encontramos diferencias significativas en D7 (es decir, a posteriori) de hasta +40,94 ng/mL ($65,16 \pm 5,28$ VS $24,22 \pm 14,33$ ng/mL; $p=0,002$) en el grupo que presentó lesiones compatibles con DNT, sugiriendo que es consecuencia y no causa del mismo. Los pacientes que no desarrollaron DNT mantuvieron unos niveles estables en la evolución, aunque por encima del rango de normalidad (figura 47).

Los datos se muestran en la Tabla Anexa 17.

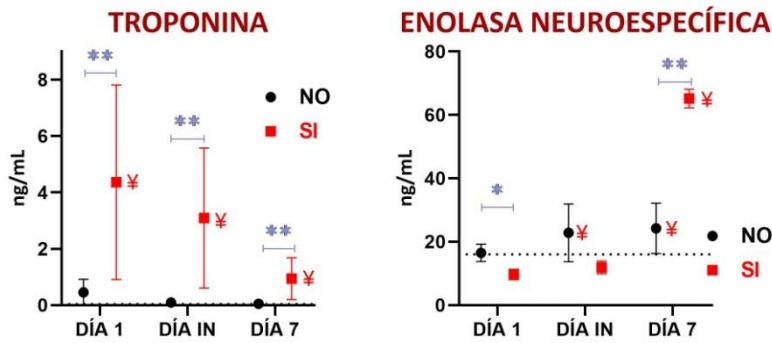


Figura 47: Troponina y enolasa neuroespecífica en la evolución de la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de daño neurológico tardío.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. *: $p<0,1$. **: $p<0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

d. Síndrome de Tako-Tsubo e inflamación convencional

El síndrome de Tako-Tsubo, por otro lado, se asoció a una elevación de troponinas y Nt-proBNP con diferencias significativas al compararlo con los pacientes que no desarrollaron dicha complicación. Para el caso de la troponina la diferencia fue de hasta +4,55 ng/mL ($4,62 \pm 5,65$ VS $0,07 \pm 0,12$ ng/ml; $p=0,007$) en D1 mientras que el Nt-proBNP presentó un ascenso más tardío, con una diferencia acusada en D_{in} ($3205 \pm 4330,29$ VS $418,75 \pm 431,95$ pg/mL; $p=0,03$).

Los datos se muestran en la figura 48 y Tabla Anexa 18.

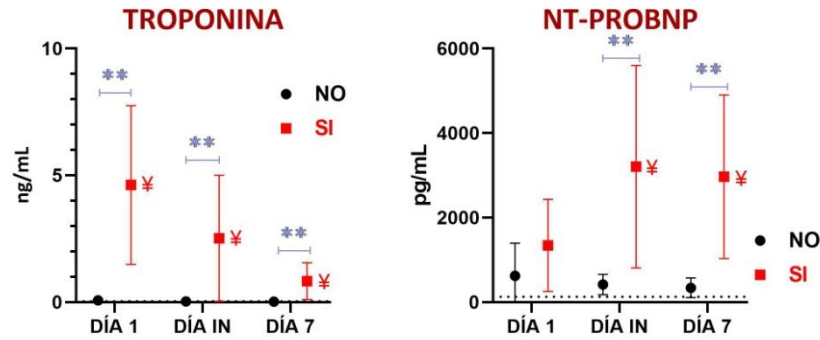


Figura 48: Troponina y Nt-proBNP en la evolución de la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de síndrome de Tako-Tsubo.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. **: p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. ‡: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

e. Pronóstico e inflamación convencional

En cuanto al pronóstico, la PCR mostró cifras mayores en el grupo con peor pronóstico (GOSE 1-4) a D_{in}: 67,06 ± 41,53 VS 26,4 ± 14,77 mg/L; p=0,026. No obstante, todos los pacientes presentaron cifras de PCR por encima del rango de normalidad, independientemente del grupo (figura 49).

Con respecto al resto de parámetros, si bien hubo diferencias entre los grupos, ninguna de estas diferencias resultó ser clínicamente relevante por la magnitud de dichas diferencias.

Los datos se recogen en la Tabla Anexa 19.

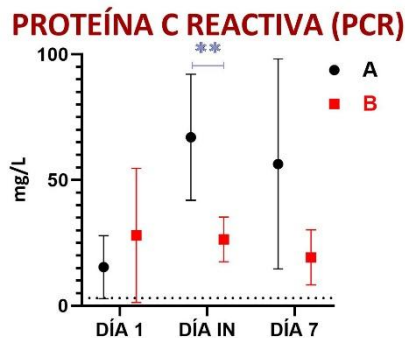


Figura 49: PCR en la evolución de la HSAa en relación al pronóstico malo (A) y bueno (B).

GOSE A incluye GOSE 1, 2, 3 y 4 (muerte, estados vegetativos y discapacidad severa). GOSE B incluye GOSE 5, 6, 7 y 8 (discapacidad moderada y buena recuperación funcional). El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. **: p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

f. Presencia de sangre intraventricular e inflamación convencional

Finalmente, la presencia de sangre intraventricular se asoció a una mayor leucocitosis y neutrofilia en D1: 16,31 ± 7,35 VS 9,09 ± 1,96 x10³/μL; p=0,027 y 13,11 ± 6,3 VS 6,35 ± 2,36 x10³/μL; p=0,021 respectivamente, con respecto al

grupo con FISHER I-III además de estar por encima del rango de normalidad en todos los casos, siendo la evolución de ambos parámetros prácticamente superponible (figura 50).

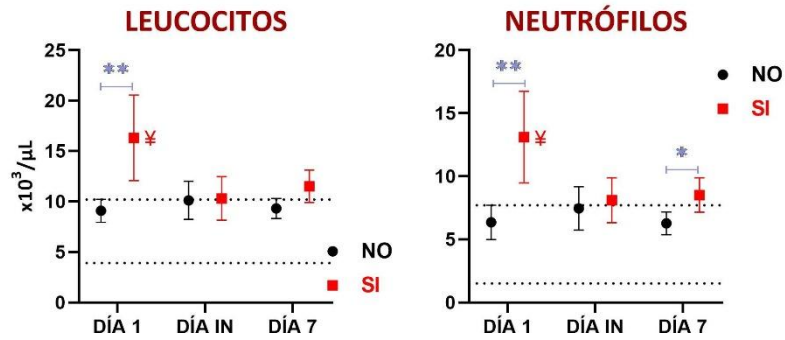


Figura 50: Leucocitos y neutrófilos en la evolución de la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de sangre intraventricular.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. *: $p < 0,1$. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

Asimismo, la PCR se encontró aumentada tanto a D1 como en D_{in} en el grupo con HIV, aunque con $p < 0,1$; mientras que la VSG se mostró elevada con respecto al grupo sin sangre intraventricular en D_{in} ($54,29 \pm 12,59$ VS $23,67 \pm 9,61$ mm/h; $p = 0,01$), tal y como se muestra en la figura 51.

Los resultados se recogen en la Tabla Anexa 20 y Figura Anexa 7.

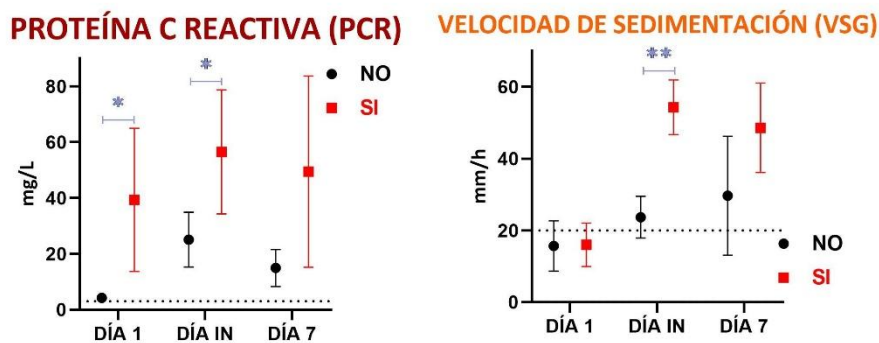


Figura 51: PCR y VSG en la evolución de la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de sangre intraventricular.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. *: $p < 0,1$. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio.

8.4.2. Parámetros inflamatorios específicos

Los resultados obtenidos del estudio de la señalización del NLRP3 componente del inflamosoma NLRP3, confirman su implicación en la fisiopatología de la HSAa (figura 52). Se ha encontrado un incremento de los componentes del complejo NLRP3, así como los productos finales de dicha vía inflamatoria (II-1 β , II-18 y FT).

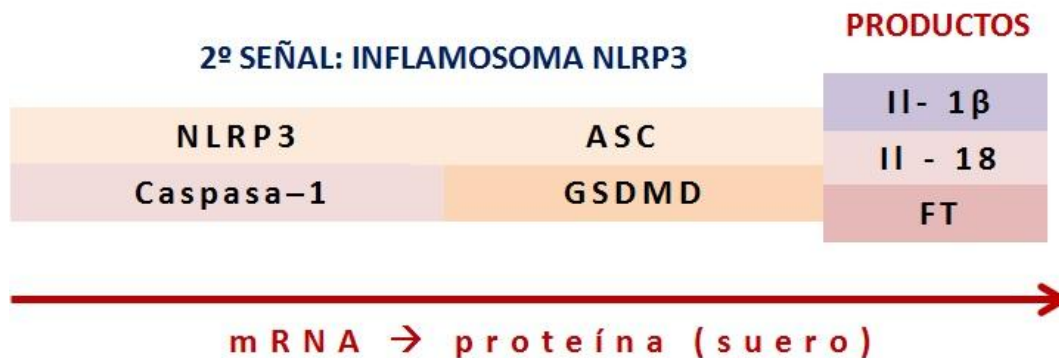


Figura 52: Inflamosoma NLRP3 (marcadores y productos).

NLRP3: receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. ASC: proteína que contiene un dominio de reclutamiento y activación de caspasas CARD. GSDMD: Gasdermin D. II: Interleuquina. FT: Factor tisular.

La expresión de NLRP3 en monocitos evaluada con la técnica de citometría de flujo muestra un incremento significativo en comparación con los sujetos control. Estos datos se corroboraron con los marcadores de segunda señal que se mostraron aumentados a nivel de mRNA (NLRP3, Caspasa-1, ASC y GSDMD) de monocitos aislados de sangre periférica, tal y como se muestra en la figura 53.

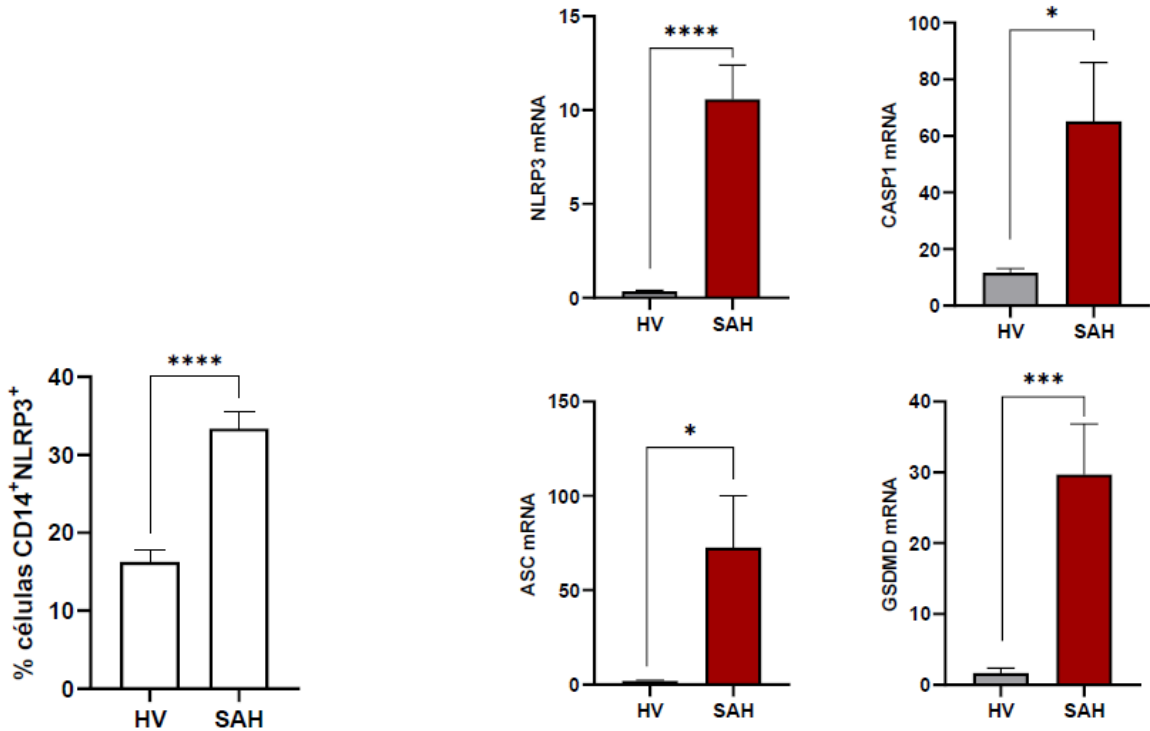


Figura 53: Porcentaje de células CD4 que expresan NLRP3 por citometría de flujo y expresión de mRNA por qPCR de NLRP3, ASC, Caspasa-1 y GSDMD en monócitos de sangre periférica en pacientes con HSAa en comparación con controles sanos.

Expresión en términos de citometría de flujo (CD14⁺ / NLRP3⁺) y mRNA por qPCR. HV: voluntarios sanos. SAH: Hemorragia Subaracnoidea aneurismática. NLRP3: receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. ASC: proteína que contiene un dominio de reclutamiento y activación de caspasas CARD. GSDMD: Gasdermin D. IL: Interleuquina. FT: Factor tisular. *: p<0,5; ***: p<0,001; ****: p<0,0001.

Para evaluar la funcionalidad de la expresión del complejo de NLRP3 y sus componentes, se evaluaron los productos de esta vía. Estos datos también mostraron un incremento significativo a D1 a nivel de expresión de mRNA (IL-1 β , IL-18 y FT), tal y como se muestra en la figura 54.

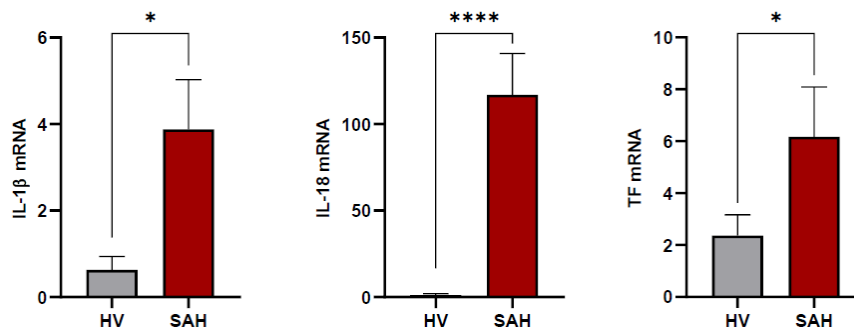


Figura 54: Expresión de mRNA por qPCR de IL-1 β , IL-18 y TF en monócitos de sangre periférica de pacientes con HSAa en comparación con controles sanos.

Expresión en términos de mRNA por qPCR. HV: voluntarios sanos. SAH: Hemorragia Subaracnoidea aneurismática. IL: Interleuquina. TF: Factor tisular. *: p<0,5; ***: p<0,001; ****: p<0,0001.

El aumento de la expresión de mRNA de los componentes del inflamosoma son datos sugerentes, aunque no concluyentes. Por ello se procedió a confirmar su involucración evaluando la concentración de proteína en suero. Teniendo en cuenta que NLRP3 se expresa en la subpoblación de monocitos, se procedió a aislar esta población y mantenerla en cultivo durante 16h, con el fin de evaluar la producción de estas proteínas en el medio de cultivo. Los datos obtenidos confirman el efecto de la actividad de NLRP3 en los monocitos de los pacientes (figura 55).

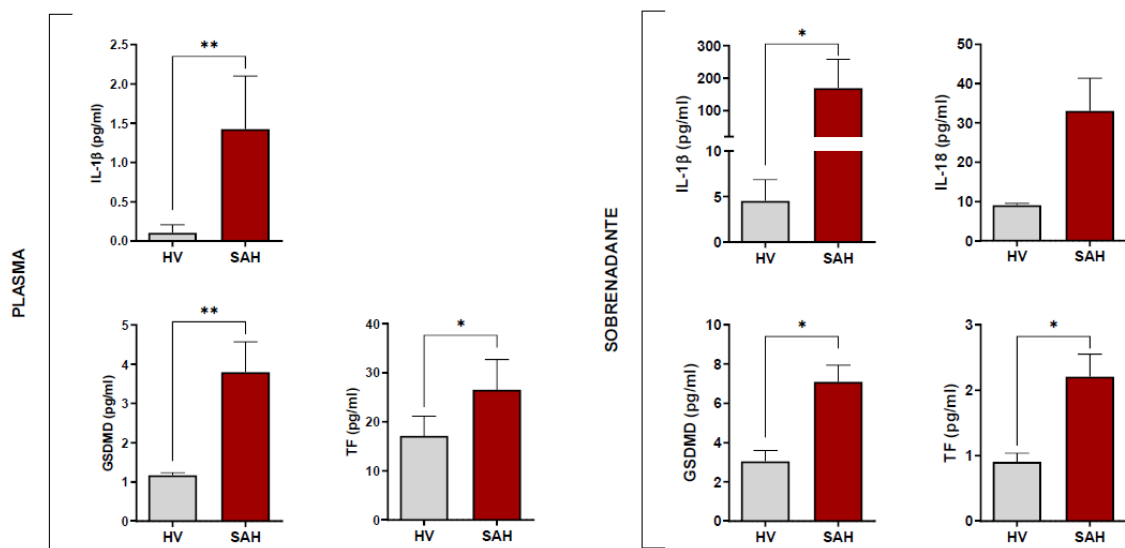


Figura 55: Expresión de IL-1β, IL-18, TF y GSDMD en suero de pacientes con HSAa en comparación con controles sanos.

Expresión en términos de cuantificación mediante ELISA / microesferas por citometría de flujo. HV: voluntarios sanos. SAH: Hemorragia Subaracnoidea aneurismática. IL: Interleuquina. GSDMD: Gasdermin D. TF: Factor tisular. *: p<0,5; **: p<0,001.

De manera complementaria también se estudió el comportamiento del inflamosoma en los tres tiempos evaluados. Los datos obtenidos muestran que la actividad de NLRP3 aumenta en el día intermedio. Esto significa que el primer día los monocitos tienen un estímulo secundario a la HSAa en lo que a expresión de NLRP3 se refiere que se mantiene hasta tener su punto máximo en D_{in}, para posteriormente bajar ligeramente en D7. La expresión de NLRP3 se mantuvo, no obstante, en todo momento por encima de los valores de normalidad en relación a los voluntarios sanos (figura 56).

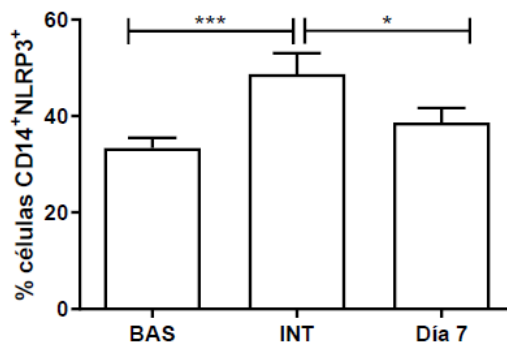


Figura 56: Evolución del porcentaje de monocitos con expresión de NLRP3 por citometría de flujo en pacientes con HSAa.

Expresión en términos de citometría de flujo (CD14⁺ / NLRP3⁺). BAS: Día 1. INT: Día intermedio. NLRP3: receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. *: p<0,5; ***: p<0,001; ****: p<0,0001.

Tanto la expresión de mRNA de NLRP3 y Caspasa-1 mostraron una elevación precoz, muy por encima de los valores de normalidad establecidos con voluntarios sanos, que se siguió elevando hacia el D_{in} para posteriormente descender, aunque al menos hasta el D7 persistía en todos los casos por encima de los valores de normalidad.

La expresión proteica de NLRP3 tuvo un patrón similar a la de mRNA. Los niveles de Gasdermin D (GSDMD) se diferenciaron, ya que aumentaron progresivamente hacia el D7, no visualizándose la curva descendente como el resto de marcadores de segunda señal. Los niveles de GSDMD estuvieron muy por encima en todo momento del rango de normalidad establecido en base a los voluntarios sanos.

En cuanto a los productos de la vía del inflamosoma NLRP3, la IL-1 β mostró un aumento progresivo en la evolución de la entidad, con niveles muy por encima del rango de normalidad establecido en base a los voluntarios sanos. La IL-18 en cambio, se mostró elevada a D1 y fue disminuyendo posteriormente. El factor tisular mostró un aumento entre D1 y el resto de los días, estando siempre por encima del rango de normalidad con respecto a los voluntarios sanos (figura 57).

Los datos se recogen en la Tabla Anexa 21.

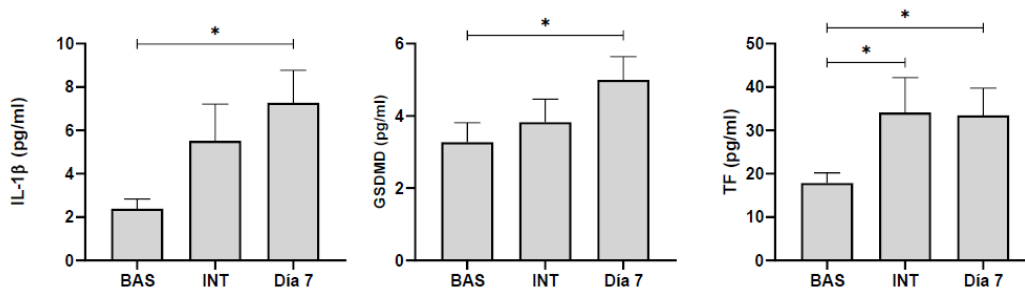


Figura 57: Evolución temporal de la expresión de citoquinas inflamatorias (IL-1β y GSDMD) y factor tisular en suero de pacientes con HSAa.

Expresión en términos de cuantificación mediante ELISA / microsferas por citometría de flujo. BAS: Día 1. INT: Día intermedio. GSDMD: Gasdermin D. IL: Interleuquina. TF: Factor tisular.

En cuanto a los pacientes que desarrollaron vasoespasmo, se encontró un aumento a D1 de la expresión de mRNA de NLRP3. Los pacientes que desarrollaron vasoespasmo presentaron cifras de NLRP3 mRNA de $15,19 \pm 2,525$ VS $7,662 \pm 1,37$ ($p=0,03$) con respecto a los que no desarrollaron vasoespasmo (figura 58). Los datos se recogen en la Tabla Anexa 22.

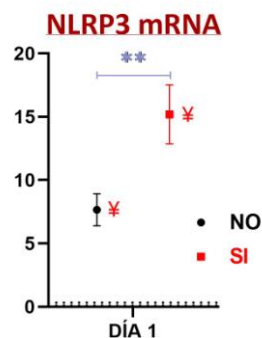


Figura 58: NLRP3 mRNA a día 1 de la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de vasoespasmo.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. **: $p<0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio. NLRP3: receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos.

Los pacientes que presentaron síndrome de Tako-Tsubo mostraron, asimismo, un aumento significativo de la expresión de mRNA de NLRP3, Caspasa-1, GSDMD, IL-1β y factor tisular en comparación con los que no presentaron esta complicación a D1. Los pacientes que desarrollaron disfunción cardíaca presentaron cifras de NLRP3 mRNA de $28,42 \pm 7,76$ VS $8,14 \pm 1,12$ ($p<0,001$) con respecto a los que no desarrollaron disfunción cardíaca.

Por otro lado, la expresión proteica de factor tisular en suero fue más acentuada en los pacientes con síndrome de Tako-Tsubo, con cifras por encima del rango de normalidad con respecto a los voluntarios sanos. Las cifras de FT fueron de $68,12 \pm 26,12$ pg/mL en el grupo de Tako-Tsubo VS $18,05 \pm 1,53$ pg/mL en los que no desarrollaron dicha complicación ($p=0,013$), tal y como se muestra en la figura 59.

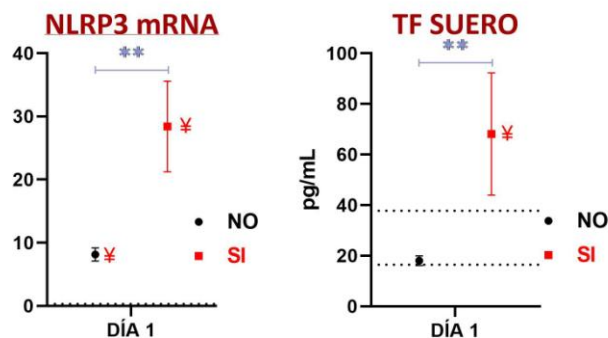


Figura 59: Expresión de mRNA por qPCR de NLRP3 en monocitos de sangre periférica de pacientes con HSAa y cuantificación de factor tisular en suero a día 1 de la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de síndrome de Tako-Tsubo.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. **: p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio. NLRP3: receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos.

En el caso de TF e IL-1 β , haciendo una correlación logística binaria se encontró que FT en suero es capaz de predecir el 50% de los pacientes con Tako-Tsubo de manera independiente, de igual manera IL-1 β (pg/ml) en suero es capaz de predecir el 50% de los pacientes con Tako-Tsubo. Esta predicción predice el 100% de los pacientes utilizando la combinación de los dos marcadores, en comparación con las otras escalas clínicas que se emplean en HSAa. Estos resultados muestran el sólido y alto valor predictivo que tanto FT como IL-1 β presentan de manera independiente entre sí o de su combinación en el pronóstico de enfermos de HSAa, particularmente, en la predicción de la aparición de Tako-Tsubo.

Por otro lado, se encontró una correlación entre los valores de FT, IL-1 β y troponina a lo largo del tiempo, lo cual otorga un mayor peso a la asociación entre el inflamósoma NLRP3 y la disfunción miocárdica de Tako-Tsubo, tal y como se muestra en la tabla 10.

Tabla 10: Correlación de Spearman (r) entre Troponina, factor tisular e IL-1 β en suero.

	Troponina D1		Troponina D _{in}		Troponina D7	
	r	p	r	p	r	p
FT (pg/ml)	0,9393	<0.0001	0,9393	<0.0001	0,9587	<0.0001
IL-1β (pg/ml)	0,9393	<0.0001	0,9393	<0.0001	0,9587	<0.0001

Los datos se recogen en la Tabla Anexa 23 y la Figura Anexa 8.

DISCUSIÓN

9. DISCUSIÓN

El presente estudio se diseñó con el objetivo de esclarecer el papel de la coagulación y de determinados biomarcadores de vías inflamatorias en la fisiopatología de la HSAa. Asimismo, se estudio la posibilidad de predecir la aparición de complicaciones asociadas a la HSAa en base a estos biomarcadores.

Nuestros hallazgos relevan que la vía del inflamosoma NLRP3 está implicada en la fisiopatología de la HSAa. Este hecho explicaría, al menos parcialmente, el estado de hipercoagulabilidad encontrado en estos pacientes, al estar dicha vía inflamatoria íntimamente ligada a la expresión de FT.

Por otro lado, determinados biomarcadores de la vía del inflamosoma NLRP3 (TF e IL-1 β) se asociaron de manera significativa al desarrollo posterior de vasoespasmo y síndrome de Tako-Tsubo, siendo la capacidad predictiva de un 100% en el caso de este último.

La involucración de la vía del inflamosoma NLRP3 en la fisiopatogenia de la HSAa abre todo un abanico de posibilidades tanto en el diagnóstico y seguimiento como en el manejo terapéutico de esta entidad.

9.1. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA MUESTRA POBLACIONAL ESTUDIADA. INCIDENCIA DE COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO.

9.1.1. Datos demográficos y antecedentes personales

En este estudio de la coagulopatía en pacientes con HSAa se ha analizado una muestra que se ajusta a las características descritas en la literatura, con una afectación predominante de mujeres jóvenes(1)(2) ($56 \pm 12,2$ años) y unas tasas de discapacidad de en torno al 50%(9)(13) (un 50% de los pacientes estudiados presentaron algún tipo de discapacidad definida como GOSE 1-6, incluyendo una mortalidad del 13,63%). Tanto el antecedente de tabaquismo como la hipertensión arterial se objetivaron en más de un 50% de los pacientes(1)(6).

9.1.2. Manejo de la HSAa

El manejo de los pacientes con HSAa se llevó a cabo según las directrices europeas(6), pudiéndose excluir el aneurisma de manera endovascular en el 80% de los pacientes en los tiempos estipulados según las guías (<72h). El resto de pacientes tuvieron indicación quirúrgica diferida, pero dos evolucionaron de manera precoz a HTIC refractaria y muerte encefálica.

9.1.3. Pronóstico y complicaciones

Los pacientes con Fisher IV al ingreso presentaron peor pronóstico, con un GOSE a los seis meses de 3,5 (RI 1,5-5,5), concordante con estudios previos(8).

Precisamente en este grupo de ocho pacientes con Fisher IV es donde se encuentran la mayor parte de las complicaciones: vasoespasmos (25%), DNT (25%), resangrado (25%), hidrocefalia aguda (75%) con necesidad de DVP (62,5%), crisis convulsivas (12,5%), ETEV (25%), disfunción cardíaca (25%) y mortalidad (25%); todo ello concordante con la literatura disponible(4)(5)(6)(8)(27)(45)(57)(74)(76)(85)(86)(88).

El único paciente con vía aérea aislada al alta presentó una puntuación en la escala WFNS de 5 y antecedente de EPOC, factores de riesgo descritos en estudios previos en relación al fracaso del destete(31).

a) Vasoespasmos

La incidencia de vasoespasmos fue inferior y más precoz a la registrada en otras series, a pesar de la realización de ecografía doppler transcraneal diaria (26,7% VS 70%, día 2-7,5 VS 7-10)(1).

Únicamente un paciente presentó lesiones compatibles con DNT en la misma localización en la que se diagnosticó el vasoespasmos, a diferencia de lo descrito en la literatura (6,7% VS 30%)(2).

Precisamente la realización de ecografía doppler transcraneal diaria pudiera explicar estas diferencias al encontrarse velocidades progresivamente aumentadas con índices de Lindergaard patológicos en etapas preclínicas, instaurándose en consecuencia un tratamiento efectivo precoz.

De los cuatro pacientes que desarrollaron vasoespasmos, únicamente uno presentó mal pronóstico (fallecimiento). El resto presentaron GOSE de 7-8, sugiriendo que el manejo precoz del vasoespasmos pudiera influir sobre el pronóstico de estos pacientes.

b) Daño neurológico tardío

El DNT se observó en tres pacientes (20%), incidencia que se encuentra dentro del rango establecido en otros registros (15-40%)(1)(2). Siendo la complicación que se asocia a una mayor morbilidad, en nuestro trabajo, los pacientes con DNT presentaron un GOSE de 1 (fallecimiento), 6 y 8 respectivamente(1)(2).

c) Enfermedad tromboembólica venosa

Se objetivó TVP en los doppler de miembros inferiores diarios en el 13,3% de los pacientes, concordante con la literatura disponible(85)(86).

Finalmente, un único paciente presentó la conjunción de tres complicaciones asociadas a la HSAa: vasoespasmo, DNT y TVP. Estas tres entidades podrían estar relacionadas en lo que a mecanismo lesional se refiere(microtrombosis)(4). Dicho paciente no recibió profilaxis de ETEV y falleció a los 27 días tras un episodio de resangrado el día 25 con el aneurisma no intervenido.

9.2. EL PAPEL DE LA COAGULOPATÍA ASOCIADA A LA HSAa Y SUS COMPLICACIONES. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS BIOMARCADORES.

Para entender mejor los parámetros de coagulación se ha optado por una presentación de los datos en base a la fisiología de la coagulación, es decir, dividiendo los parámetros estudiados según la información que aportan en el modelo de la coagulación. Así pues, se agrupan parámetros que nos indican procesos de hemostasia primaria, secundaria (activación de la coagulación y firmeza del coágulo) y fibrinolisis, tal y como se aprecia en la Tabla Anexa 2.

Inicialmente se discuten los hallazgos en el curso natural de la entidad y posteriormente se centrará el análisis en el vasoespasmo, la presencia de sangre intraventricular y el pronóstico.

9.2.1. Coagulación y HSAa

En el curso natural de la HSAa se establece un estado de hipercoagulabilidad determinado por varios factores que se resumen en la figura 60.

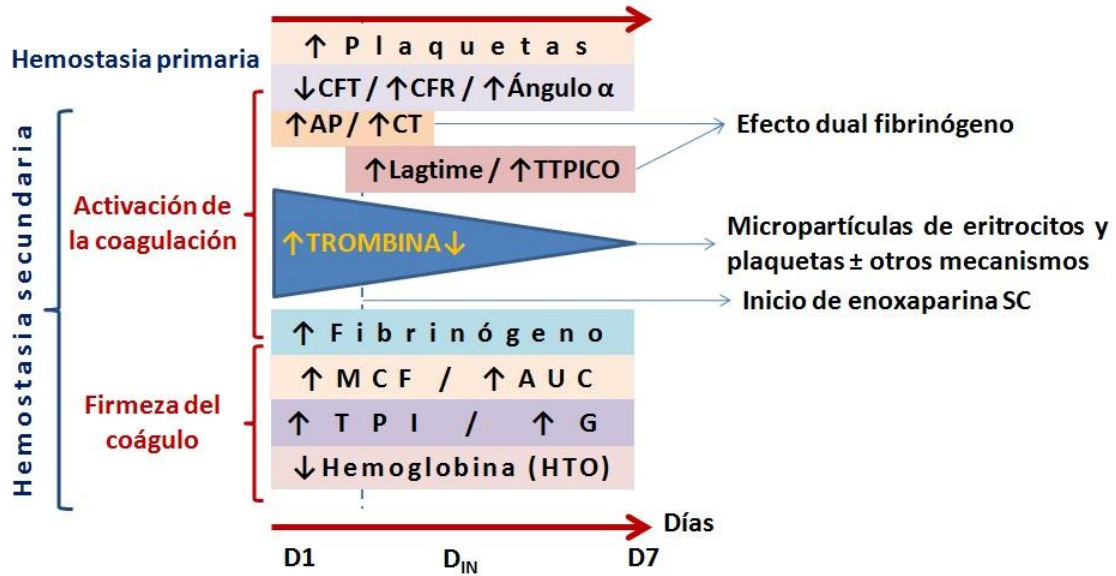


Figura 60: Evolución de los parámetros de coagulación con diferencias significativas en la HSAa durante su evolución entre D1, D_{IN} y D7.

CFT: tiempo de formación del coágulo. CFR: ratio de formación del coágulo. AP: actividad de protrombina. CT: tiempo de coagulación. Lagtime: tiempo hasta inicio de generación de trombina. TTPICO: tiempo hasta el pico de trombina. MCF: amplitud máxima del coágulo. AUC: área bajo la curva. TPI: índice trombotinámico potencial. G: fuerza elástica del coágulo. HTO: hematocrito. Línea azul discontinua indica inicio de enoxaparina subcutánea (SC).

a) Hemostasia primaria

En cuanto a la hemostasia primaria, el plaquetocrito aumenta progresivamente en los distintos tiempos de manera estadísticamente significativa pero la cifra total de plaquetas, a diferencia de otros estudios(168)(183), permanece dentro de las cifras de normalidad. Así pues, si las plaquetas contribuyen a la hipercoagulabilidad de los pacientes con HSAa, no se debería tanto a su número si no a un posible aumento de la actividad de las mismas. Para investigar la posible hiperactivación plaquetaria en la fisiopatología de la HSAa se necesitarían estudios específicos con pruebas de función plaquetaria mediante citometría de flujo y agregometría.

Dentro de la información que nos aporta del ROTEM[®] acerca de la hemostasia primaria, se observó un aumento de la activación de la polimerización del coágulo caracterizada por un acortamiento progresivo del tiempo de formación del coágulo (CFT), una formación más rápida del coágulo determinada por un ángulo α y una ratio de formación de coágulo (CFR) que va progresivamente en aumento según evoluciona la entidad.

En lo que a hemostasia primaria se refiere, las pruebas de coagulación convencional fueron inferiores a las pruebas viscoelásticas al no aportar datos de la hipercoagulabilidad oculta objetivada por estas últimas.

b) Hemostasia secundaria

Los hallazgos de la hemostasia secundaria se van a explicar subdivididos en dos apartados: la activación de la coagulación (polimerización del coágulo y generación de trombina) y la firmeza del coágulo.

i. *Activación de la coagulación - Polimerización del coágulo*

Ante el establecimiento de un estado hipercoagulable, lo lógico sería pensar en una disminución de los tiempos de coagulación. Sin embargo, el CT aumentó ligeramente entre el D1 y el D_{in} de manera estadísticamente significativa y se mantuvo elevado en el D7 aunque siempre dentro de las cifras de normalidad. La AP evolucionó de manera superponible al CT.

Ambos parámetros (uno de ROTEM® y otro de coagulación convencional) nos sugieren un retraso en el inicio de la coagulación, aunque la magnitud en ambos casos es clínicamente irrelevante. Una de las posibles explicaciones a dicho hallazgo es el inicio de tratamiento con enoxaparina subcutánea a dosis profilácticas, la cual se empezó a usar en el 80% de los pacientes en el día 4 (2-5). Sin embargo, ni el ROTEM ni la AP son sensibles a la enoxaparina, por lo que la probabilidad de ésta contribuya a este alargamiento es baja.

Otra posible explicación más plausible para este hallazgo está en relación al efecto dual de la hiperfibrinogenemia. Los niveles de fibrinógeno pueden modificar la generación de trombina a bajas concentraciones de FT ya que puede competir con el FVIII por el exosítio II de la trombina, retrasando la activación de este factor. Por otro lado, el aumento en la concentración de fibrinógeno facilita la formación de fibrina que al unirse a la trombina la protege de la acción de la AT-III, prolongando su actividad y sus efectos. Estudios con CAT han constatado que un aumento en los niveles de fibrinógeno retrasa la generación de trombina a la vez que aumenta tanto la concentración máxima de trombina que se alcanza como la cantidad total de trombina que se genera. Este fenómeno se conoce como el efecto dual del fibrinógeno y podría explicar el alargamiento de CT y AP así como la hipercoagulabilidad objetivada en la HSAa(192)(269).

Estudios previos mostraban un R-time en TEG® acertado en las fases iniciales de la HSAa(183). Si bien la información aportada por el R-time podría ser similar al CT de ROTEM®, la comparabilidad entre ambos parámetros no está establecida al emplearse reactivos diferentes y evaluarse vías de activación distintas: caolín en el TEG® para evaluar la

vía intrínseca y FT en el EXTEM® de ROTEM® para evaluar la vía extrínseca.

ii. *Activación de la coagulación - Generación de trombina*

La generación de trombina ha de evaluarse en base a la dependencia / independencia de micropartículas ricas y pobres en FT, todo ello independiente de plaquetas y fibrinógeno.

Al estudiar la influencia de las micropartículas ricas en factor tisular (principalmente células endoteliales y leucocitos que expresan FT en su superficie), no se observó un aumento de la generación de trombina a D1 secundario a este mecanismo. Sin embargo, se observó que el pico de trombina fue disminuyendo hasta estar por debajo del rango de normalidad a D7. Estos hallazgos sugieren que el papel del sistema inmune y del endotelio es mínima en la hipercoagulabilidad observada en la HSAa.

En cuanto a las micropartículas pobres en factor tisular (micropartículas de plaquetas y eritrocitos principalmente), se observó un aumento de la generación de trombina a D1, con cifras por encima de rango de normalidad establecido en base a los controles sanos. El índice de velocidad y el área bajo la curva acompañan a este aumento de generación de trombina en las fases iniciales, disminuyendo esta generación de trombina y alargándose el tiempo de formación de la misma en la evolución natural de la entidad. Todo ello sugiere la participación activa de las micropartículas pobres en factor tisular en la hipercoagulabilidad inducida por la HSAa, lo cual generalmente va asociado a activación plaquetaria (tal y como se apuntaba en el apartado de hemostasia primaria) o una rotura de hematíes (hemólisis) inducida por la HSAa, tal y como sugería el estudio de Lauridsen et al.(168).

Finalmente, al retirar la influencia de las micropartículas de la muestra (utilizando el reactivo PPP – Reagent LOW, rico en vesícula de fosfolípidos y FT), se observó un aumento de la generación de trombina a D1, con cifras por encima de rango de normalidad establecido en base a los controles sanos. El índice de velocidad acompaña a este aumento de generación de trombina en las fases iniciales sin influir las micropartículas de la muestra disminuyendo esta generación de trombina y alargándose el tiempo de formación de la misma en la evolución natural de la entidad. Ello implica, que en la hipercoagulabilidad inducida por la HSAa intervienen, además de las causas descritas, otros procesos involucrados en la generación de trombina que no se han estudiado específicamente. Estos mecanismos

incluyen un posible incremento de FVIII, FIX o resistencia a la proteína C, tal y como se ha descrito en otras entidades(269).

El hecho de que los tiempos (Lagtime y TTPICO) se alarguen en la evolución de la entidad y la generación de trombina disminuya de D1 a D7 en todas las pruebas de CAT® podría estar en relación, al menos parcialmente, tanto al efecto dual del fibrinógeno como al inicio del tratamiento con enoxaparina profiláctica en el 80% de los pacientes en el día 4 (RI 2-5)(192)(269). A diferencia del ROTEM® y de las pruebas de coagulación convencional, las heparinas de bajo peso molecular si pueden tener efectos evaluables en la generación de trombina evaluada por CAT®, precisamente en forma de alargamiento de tiempos y disminución de la generación de trombina(193)(194).

La CAT®, en este sentido, se muestra superior tanto a las pruebas de coagulación convencionales como al ROTEM® en lo que a evaluación de la generación de trombina se refiere. Esto se debe fundamentalmente a que la CAT® evalúa únicamente la generación de trombina mientras que el ROTEM® evalúa además numerosos mecanismos de la hemostasia como son la activación y agregación plaquetaria así como la formación de la malla de fibrina(168)(179).

iii. Firmeza del coágulo

En cuanto a la firmeza del coágulo, la instauración de una hiperfibrinogenemia se constata tanto en las pruebas de coagulación convencionales (fibrinógeno derivado) como en el FIBTEM® con un aumento estadísticamente significativo del MCF, tal y como se describe en estudios previos(168)(183). La medición del fibrinógeno cualitativo por la técnica de Clauss muy posiblemente resultaría acorde a estos hallazgos(270)(271).

El fibrinógeno medido por Clauss ha mostrado una estrecha correlación con los parámetros del FIBTEM® según algunos estudios(272), no así el fibrinógeno derivado. En el presente estudio, el fibrinógeno derivado se asoció únicamente al MCF – FIBTEM® en D_{in} y D7. De nuevo, estos hallazgos hacen hincapié en el hecho de que las pruebas de coagulación convencionales y las viscoelásticas no son equivalentes, siendo estas últimas superiores a la hora de reflejar la hipercoagulabilidad en la HSAa.

Tanto el MCF como los parámetros resultantes del estudio de la curva (G, AUC, AR5, MAXV) se elevan progresivamente y de manera estadísticamente significativa, sugiriendo hipercoagulabilidad. Esta afirmación resulta lógica si tenemos en cuenta que los parámetros

derivados de la curva complementan y se correlacionan fuertemente con la MCF y la CFT, ambos comentados previamente y concordantes con la literatura disponible(180)(190)(182)(189).

c) Fibrinólisis

Finalmente, los parámetros de lisis del coágulo no mostraron alteraciones relevantes sugiriendo que no existe un aumento de la fibrinólisis en estos pacientes y, por lo tanto, no habría un sentido teórico del uso del ácido tranexámico en los pacientes con HSAa, aunque hay guías que plantean su uso en determinadas situaciones(7).

Los datos a 45 minutos tampoco sugieren una inhibición de la fibrinólisis (*fibrinolysis shutdown*) aunque el ROTEM® no es la técnica más indicada para evaluar la misma.

d) Parámetros hematimétricos

En cuanto al perfil hematimétrico, encontramos una disminución progresiva de los niveles de Hb, situándose en D_{in} y D7 por debajo del límite inferior de la normalidad. Ningún paciente recibió transfusión de concentrados de hematíes por lo que la etiología de la anemia resulta multifactorial: sangrado, hemólisis, dilución, extracción de muestras para analíticas seriadas o anemia de trastornos crónicos.

En resumen, en el presente estudio, a lo largo de la evolución del paciente con HSAa, se establece un estado de hipercoagulabilidad “precoz” evidenciado por la técnica de generación de trombina, que se sigue de un estado de hipercoagulabilidad “tardío” detectado por la técnica ROTEM®, no viéndose acelerados los procesos de fibrinólisis.

Tanto el incremento del fibrinógeno como las micropartículas de eritrocitos y plaquetas pudieran ser responsables, entre otros factores, del estado protrombótico en la HSAa. Otros mecanismos posiblemente involucrados implican la hiperactivación plaquetaria, incrementos de FVIII, FIX, resistencia a la proteína C, etc. aunque se necesitan estudios específicos al respecto(269).

Las pruebas convencionales, en este sentido y con respecto a las viscoelásticas y de generación de trombina, son inferiores a la hora de determinar y constatar esta hipercoagulabilidad.

9.2.2. Coagulopatía y vasoespasmo

Dado que el vasoespasmo se produjo únicamente en el 26,7% de los pacientes el día 5,5 (2-7,5) y que los hallazgos coagulopáticos encontrados corresponden sobre todo al D7, ningún parámetro estudiado sirvió para predecir esta complicación.

El aumento de plaquetas, fibrinógeno derivado (por encima del rango de normalidad), AR5, MCF, A5, TPI, G, AUC e IV a D7 sugieren una mayor hipercoagulabilidad de los pacientes que desarrollaron vasoespasmo con respecto a los que no, sugiriendo que dicho aumento de hipercoagulabilidad podría ser consecuencia y no causa del vasoespasmo.

El alargamiento del CT en estos pacientes a D7 podría estar nuevamente asociado al efecto dual de la hiperfibrinogenemia(192)(269). Estos datos de temporalidad contrastan con lo descrito en la literatura previa, que sugiere que algunos de estos parámetros pudieran ser capaces de predecir el vasoespasmo(85)(190).

En cuanto a los parámetros hematimétricos, destacar que los pacientes que presentaron vasoespasmo mostraron cifras de hemoglobina y VCM más bajas desde el D_{in} en el caso de la hemoglobina y desde el inicio en el caso del VCM con respecto a los pacientes que no lo desarrollaron. Las cifras de hemoglobina se encontraron además por debajo del rango de normalidad en todos los casos. Teniendo en cuenta que no se indujo hemodilución terapéutica (como parte de la terapia triple H) a ningún paciente, los datos sugieren que la anemia podría ser un factor de riesgo para el desarrollo del vasoespasmo, aunque esta afirmación necesitaría estudios específicos para confirmarlo.

Tanto el proceso inflamatorio como el sangrado disminuyen el hierro disponible para la producción de hemoglobina, lo cual podría contribuir a la microcitosis. Sin embargo, el hecho de la microcitosis al ingreso se asoció con el desarrollo posterior de vasoespasmo podría significar que hubiera algún proceso inflamatorio basal, previo a la HSAa, que condicionara una anemia de trastornos crónicos que podría estar asociada tanto a la aparición de HSAa como de vasoespasmo en estos pacientes(273).

9.2.3. Coagulopatía y pronóstico

Una cifra menor de hemoglobina y una menor cifra de plaquetas en D_{in} y D7 con un mayor VPM se asoció a un peor pronóstico en la muestra estudiada, sin embargo las diferencias entre los grupos fue tan pequeña que a pesar de ser estadísticamente significativas resultan clínicamente irrelevantes.

No se encontró relación entre los parámetros de coagulación objetivables por ROTEM® y el pronóstico empleando la escala GOSe, a diferencia de otros

estudios(180)(182)(190)(189). Esto puede ser debido a que la búsqueda activa de complicaciones impidió el retraso de tratamiento de las mismas.

Por otro lado, hay que tener en cuenta que pronosticar a seis meses una evolución en base a un parámetro en D1, D_{in} o D7 resulta muy difícil al haber muchos factores implicados.

9.2.4. Sangre intraventricular y coagulopatía

La presencia de sangre intraventricular asocia una mayor mortalidad global, por lo que se estudió si la presencia de sangre ventricular pudiera tener efectos sobre la fisiopatología de la coagulopatía en la HSAa(8)(183).

Se encontró una menor generación de trombina en fases iniciales dependiente de activación plaquetaria y/o hemólisis, sugiriendo una menor activación plaquetaria en presencia de sangre intraventricular. Este hecho probablemente se deba a que las micropartículas responsables de la reacción coagulopática se vierten al ventrículo en lugar de al torrente sanguíneo.

Por otro lado, se objetivó que el VPM fue mayor a D7 en los pacientes con sangrado intraventricular, en probable relación a la liberación diferida de plaquetas inmaduras al torrente sanguíneo como respuesta a la HSAa.

A diferencia del vasoespasmo, la presencia de sangre intraventricular no se asoció a una mayor respuesta coagulopática a nivel sistémico. En este sentido, el peor pronóstico asociado a los pacientes con HIV estaría más en relación a la hidrocefalia (aguda y/o crónica) que a la hipercoagulabilidad.

9.3. EL PAPEL DEL INFLAMOSOMA NLRP3 EN LA HSAa Y SUS COMPLICACIONES. CAPACIDAD PREDICTIVA DE LOS BIOMARCADORES.

La neuroinflamación secundaria a la HSAa es una realidad innegable, siendo los mecanismos implicados diversos y desconocidos(102)(201)(202)(203). La reacción leucocitaria y neutrofílica es precoz, aunque inespecífica, tal y como sugerían estudios previos(231)(232).

La enolasa neuroespecífica parece estar por encima de los valores de normalidad sugiriendo daño neuronal, hemólisis o destrucción plaquetaria(152), sin embargo no se han encontrado diferencias significativas en relación a su evolución.

El estudio de los parámetros de inflamación específica confirmó la participación de la vía del inflamosoma NLRP3 en la fisiopatología de la HSAa. La expresión de mRNA de biomarcadores de la segunda señal de dicha vía se muestran aumentados desde el D1,

lo cual se traduce en una mayor expresión proteica de dicha vía en el suero de los pacientes con HSAa con elevación de interleuquinas 1 β , 18 y FT. La elevación de la IL-1 β ya había sido evidenciada en estudios previos, confirmándose su participación en el presente estudio(152).

9.3.1. Inflamación y vasoespasmo / daño neurológico tardío

Se observó una diferencia de 30 puntos de media entre pacientes con y sin vasoespasmo a D7, dato que, teniendo en cuenta que la muestra de pacientes presentó vasoespasmo el día 5,5 (RI 2-7,5), no permite predecir esta complicación.

La VSG en este sentido estaría en consonancia con su relación con la hipercoagulabilidad objetivada en este punto en los pacientes que presentaron vasoespasmo(232). El hecho de que desde el D_{in} las cifras de VSG estén por encima del rango de normalidad en todos los pacientes con HSAa concuerda con la hipercoagulabilidad en estos pacientes(232).

La enolasa neuroespecífica por otro lado se mostró en continuo aumento en los pacientes que desarrollaron vasoespasmo, sugiriendo que estos pacientes pueden tener un mayor daño neurológico asociado, aunque sin lograr la significación estadística(152). Los pacientes que presentaron DNT, mostraron, no obstante, una elevación significativa de la enolasa neuroespecífica. Teniendo en cuenta en la muestra de pacientes el DNT se produjo el día $5 \pm 2,6$ y que la enolasa neuroespecífica únicamente mostró diferencias significativas a D7, el parámetro parece encuadrarse más como consecuencia y no causa del DNT(152). Este hecho no permite, por ende, anteponerse al DNT, pero sí podría tener un papel en el diagnóstico de la entidad, que, hasta la fecha, es clínico y radiológico(104). En este sentido, la seriación de niveles de enolasa neuroespecífica podría ayudar a identificar elevaciones bruscas de la misma que podrían servir como mecanismo de alerta de un posible evento isquémico intracerebral, que, en el contexto de la HSAa, se encuadraría dentro del DNT.

Los niveles elevados de troponina, si bien se han asociado más a disfunción cardiaca, también se han asociado a DNT en algunas investigaciones, lo cual parece confirmarse en nuestro trabajo(5)(45)(74)(77)(79)(80)(81). El significado de esta elevación de troponina es incierto, pero las diferencias de hasta +3,91ng/mL entre los grupos en D1 son clínicamente relevantes aunque no se pueda dar una explicación fisiopatológica del fenómeno, sobre todo cuando en nuestro caso, quizás por la precocidad de la toma de muestras, a diferencia de estudios previos, no se acompaña de una elevación de Nt-proBNP(5)(74)(77). Hay que recordar que las troponinas no sólo tienen un origen cardiaco y que registros previos apuntan a un exceso de catecolaminas neurogénicamente inducidas, aunque el mecanismo exacto se desconoce(74)(75).

El estudio de la vía del inflamósoma NLRP3 mostró un aumento de la expresión de marcadores de la segunda señal en D1 de los pacientes que posteriormente desarrollarían vasoespasmos. Este hecho asocia por primera vez una vía inflamatoria específica y el desarrollo de vasoespasmos, abriendo la posibilidad a ensayos clínicos que evalúen la inhibición de esta vía. Trabajos previos ya habían identificado a IL-1 β , uno de los productos de esta vía, como posible agente etiológico del vasoespasmos(152). De hecho, ensayos con anticuerpos anti IL-1 β mostraron resultados positivos en modelos animales(153)(226)(227)(228).

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la IL-1 β es sólo uno de los productos del inflamósoma NLRP3, que la elevación de sus niveles en suero implica una activación previa del complejo NLRP3 - tal y como se ha podido apreciar en el presente estudio - y que tanto IL-1 β como IL-18, entre otros, participan activamente en la retroalimentación del inflamósoma(250)(251)(252)(253). La actuación, por ende, sobre uno de los productos finales del sistema, muy posiblemente no consiga los mismos resultados que la inhibición de raíz del inflamósoma NLRP3.

9.3.2. Inflamación y pronóstico

El único parámetro que pudiera tener relevancia con respecto al pronóstico fue la PCR en D_{in}, donde hubo una diferencia de 40 puntos entre pacientes con mejor y peor pronóstico. Sin embargo, a pesar de la significancia estadística, la magnitud de la diferencia es insuficiente para considerarse clínicamente relevante. A ello se suma la inespecificidad de este parámetro, que impide sacar conclusiones al respecto, a diferencia de lo que señalan investigaciones previas(232)(236)(237)(238).

9.3.3. Sangre intraventricular e inflamación

Al comparar a los pacientes con sangre intraventricular con los que no, parece que la apertura a ventrículos genera una reacción inflamatoria mayor, tal y como indican la mayor leucocitosis, neutrofilia y PCR desde el D1 junto con la VSG a partir del D_{in}. Este hecho constatado está en consonancia con la literatura disponible(180)(182) (195)(196)(197).

9.3.4. Disfunción cardíaca e inflamación

Como corresponde a la cardiomiopatía de Tako-Tsubo, se encontró una elevación de troponinas desde el inicio así como una elevación un poco más tardía de Nt-proBNP en los pacientes que desarrollaron esta complicación, todo ello concordante con lo descrito en estudios previos(5)(45)(74)(77)(79)(80)(81). La precocidad de la toma de muestras podría explicar el hecho de las elevaciones de troponina no se acompañen de elevaciones significativas de Nt-proBNP, que se elevan más tardíamente.

El estudio de la vía del inflamosoma NLRP3 mostró un aumento de la expresión de marcadores de segunda señal en D1 de los pacientes que posteriormente desarrollarían Tako-Tsubo. Este hecho asocia por primera vez una vía inflamatoria específica y el desarrollo de Tako-Tsubo, abriendo la posibilidad a ensayos clínicos que evalúen la inhibición de esta vía inflamatoria. Asimismo, la respuesta de la IL-1 β y el FT fue muy marcada en los pacientes que desarrollaron Tako-Tsubo, con cifras por encima del rango de normalidad en todos los casos de disfunción cardíaca.

TF e IL-1 β mostraron un sólido y alto valor predictivo tanto de manera independiente como con su combinación en el pronóstico de enfermos de HSAa, particularmente, en la predicción de la aparición de Tako-Tsubo (100%).

Estos hallazgos previamente no descritos en la literatura abren un nuevo campo de investigación de una entidad cuya etiología y fisiopatología no están del todo esclarecidas.

9.4. LA INTERACCIÓN ENTRE EL INFLAMOSOMA NLRP3 Y LA COAGULACIÓN EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA HSAa

Los pacientes con HSAa mostraron una activación del complejo del inflamosoma a través de NLRP3 en monocitos circulantes, lo cual conlleva un incremento en la frecuencia de piroptosis que permite la liberación de FT a la circulación que en última instancia activa la cascada de coagulación(249). Esto se constata, tal y como se ha mostrado en el presente estudio, en un incremento de la producción de citoquinas inflamatorias y FT, que se plasma en una hipercoagulabilidad que acompaña al paciente con HSAa a lo largo de su evolución.

Los niveles de FT se asociaron de manera directamente proporcional, como era previsible, a los tiempos Lagtime y TTPICO en el análisis por CAT[®] que estudiaba dependencia de micropartículas pobres en FT ($r=0,76$; $p=0,002$ y $r=0,75$; $p=0,002$ respectivamente), confirmando la asociación entre FT y la reacción inicial de la coagulación. El resto de pruebas no permiten valorar la influencia del FT intrínseco al añadirse como reactivo necesario para el análisis, como el caso del EXTEM[®] del ROTEM[®].

En nuestro estudio, la presencia aumentada de FT se asoció significativamente con el riesgo de padecer síndrome de Tako-Tsubo en D1, sirviendo como biomarcador predictor de esta complicación. La activación de NLRP3 se asoció, asimismo, al desarrollo de vasoespasmo, hecho que se constata con un aumento mayor aún de la situación de hipercoagulabilidad de los pacientes que desarrollaron vasoespasmo.

9.5. LIMITACIONES

El pequeño tamaño muestral, la baja incidencia de complicaciones y el hecho de que se trate de un estudio unicéntrico son las principales limitaciones del presente estudio.

La seriación diaria con ROTEM®, CAT® y la incorporación de otras pruebas (agregometría, citometría de flujo, determinación de parámetros de la vía de inflamación NLRP3, niveles de FVIII, FIX, fibrinógeno determinado por la técnica de Clauss) podrían ayudar a esclarecer el valor predictivo de los parámetros de coagulación y confirmar los hallazgos encontrados en relación a los parámetros inflamatorios.

9.6. FORTALEZAS

La principal fortaleza de este trabajo radica en su ejecución, además del diseño observacional y longitudinal. La inclusión de biomarcadores específicos, tanto de inflamación como de coagulopatía, ayudan a esclarecer la fisiopatología de la HSAa empleando pruebas no convencionales, haciendo que el estudio resulte más consistente.

El seguimiento diario de los pacientes y a los seis meses del evento es otro aspecto a destacar, al permitir establecer pronósticos más ajustados. Finalmente, el análisis seriado de los biomarcadores a tres tiempos permite sacar conclusiones más robustas al establecerse una escala temporal con cualidades explicativas.

9.7. APLICABILIDAD DEL ESTUDIO

En base a los resultados obtenidos, en nuestro trabajo se hace evidente la involucración del inflamosoma NLRP3 en la fisiopatología de la HSAa, abriéndose todo un campo de investigación tanto diagnóstico como terapéutico de la entidad.

La combinación de TF e IL-1 β permitió predecir el 100% de los casos de síndrome de Tako-Tsubo además de asociarse al desarrollo posterior de vasoespasmo. Estos biomarcadores podrían ser de gran utilidad al presentar el potencial de identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la HSAa.

Se han identificado otros parámetros como la enolasa neuroespecífica que podría tener una utilidad diagnóstica en el DNT, aunque se necesitan más estudios al respecto.

Finalmente, tanto las pruebas viscoelásticas como las pruebas de generación de trombina fueron eficaces a la hora de identificar a pacientes en riesgo de desarrollar

complicaciones, por lo que se tendría que plantear la monitorización rutinaria con pruebas de coagulación específicas en los pacientes con HSAa.

CONCLUSIONES

10. CONCLUSIONES

1. La HSAa cursa con estado de hipercoagulabilidad que no se evidencia en las pruebas de coagulación convencionales pero sí en las pruebas viscoelásticas y de generación de trombina.
2. La HSAa cursa con un estado proinflamatorio debido, al menos parcialmente, a la activación de la vía del inflamosoma NLPR3.
3. La inflamación mediada por NLPR3 en la HSAa induce una liberación del factor tisular por piroptosis, responsable, al menos parcialmente, del estado de hipercoagulabilidad de estos pacientes.
4. La sobreexpresión de NLRP3 se asoció de manera estadísticamente significativa tanto a vasoespasmos como a síndrome de Tako-Tsubo, permitiendo la potencial predicción de estas complicaciones a día 1 de la HSAa.
5. La combinación de niveles elevados de FT e IL-1 β presentó un alto valor predictivo para la aparición del síndrome de Tako-Tsubo.

BIBLIOGRAFÍA

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377:257–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1605827>
2. Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2017;1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.198738>
3. Long B, Koefman A, Runyon MS. Subarachnoid Hemorrhage Updates in Diagnosis and Management. *Emerg Med Clin NA*. 2017;35(4):803–24.
4. Serrone JC, Maekawa H, Tjahjadi M, Hernesniemi J. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Pathobiology, current treatment and future directions. *Expert Rev Neurother* [Internet]. 2015;15(4):367–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1018892>
5. 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. *Neurología*. 2012;29(6):353–70.
6. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European stroke organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* [Internet]. 2013;35:93–112. Available from: <http://dx.doi.org/10.1159/000346087>
7. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke* [Internet]. 2012;43:1–39. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2012/05/03/STR.0b013e3182587839>
8. Cho W, Kim J, Park S, Ko J, Kim D, Park J. Korean Clinical Practice Guidelines for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Korean Neurosurg Soc* [Internet]. 2018;61(2):127–66. Available from: <https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0404.005>
9. Burns SK, Brewer KJ, Jenkins C, Miller S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm. *AACN Adv Crit Care* [Internet]. 2018;29(2):163–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.4037/aacnacc2018491>
10. Abula AA, Wilson DA, Williamson RW, Nakaji P, McDougall CG, Zabramski JM, et al. The relationship between ruptured aneurysm location, subarachnoid hemorrhage clot thickness, and incidence of radiographic or symptomatic vasospasm in patients enrolled in a prospective randomized controlled trial. *J Neurosurg*. 2014;120(2):391–7.
11. Ruigrok YM, Slooter AJC, Rinkel GJE, Wijmenga C, Rosendaal FR. Genes influencing coagulation and the risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage, and subsequent complications of secondary cerebral ischemia and rebleeding. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152:257–62.
12. Hong EP, Kim BJ, Jeon JP, Yang JS, Choi HJ, Kang SH, et al. Association of Endothelin Receptor Type A with Intracranial Aneurysm in 20,609 East Asians: An Updated Meta-Analysis. *World Neurosurg*. 2019;1–11.

13. Suarez J, Tarr R, Selman W. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;354:387–96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra052732>
14. Müller TB, Vik A, Romundstad PR, Sandvei MS. Risk Factors for Unruptured Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Hemorrhage in a Prospective Population-Based Study. *Stroke*. 2019;1–4.
15. Gedansky A, Jarvis P, Yu D, Lu X, Heiman-Patterson T, Linares G. Intracerebral Hemorrhage in a Young Urban Population: Etiologies and Outcomes in Patients 50 and Younger. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;(Oct 28).
16. Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Arikian F, Sarabia R, Horcajadas A, et al. Hemorragia subaracnoidea aneurismática: Guía de tratamiento del Grupo de Patología Vasculardel de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurocirugía* [Internet]. 2011;22(2):93–115. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-1473\(11\)70007-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-1473(11)70007-0)
17. 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*. 2013;44(1):43–54.
18. Koopman I, Greving JP, van der Schaaf IC, van der Zwan A, Rinkel GJE, Vergouwen MDI. Aneurysm characteristics and risk of rebleeding after subarachnoid haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2019;4(2):153–9.
19. Czorlich P, Skevas C, Knospe V, Vettorazzi E, Richard G, Wagenfeld L, et al. Terson syndrome in subarachnoid hemorrhage, intracerebral hemorrhage, and traumatic brain injury. *Neurosurg Rev*. 2015;38:129–36.
20. Petridis AK, Kamp MA, Cornelius JF, Beez T, Beseoglu K, Turowski B, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage-diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*. 2017;114(13):226–35.
21. Mesa Galán LA, Henríquez Recine MA, Robles Caballero A, Yus Teruel S, García Martínez JR, Egea-Guerrero JJ, et al. Ultrasound diagnosis of Terson syndrome as an indicator of extreme severity in neurocritical care patients. *Neurologia* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2020.04.027>
22. Witsch J, Kuohn L, Hebert R, Cord B, Sansing L, Gilmore EJ, et al. Early Prognostication of 1-Year Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: The FRESH Score Validation. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;1–6.
23. Tamargo R, Walter K, Oshiro E. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: prognostic features and outcomes. *New Horiz*. 1997;5(4):364–75.
24. Van der Steen WE, Marquering HA, Boers AMM, Ramos LA, Van den Berg R, Vergouwen MDI, et al. Predicting Delayed Cerebral Ischemia with Quantified Aneurysmal Subarachnoid Blood Volume. *World Neurosurg*. 2019;1–7.
25. Ahn S-H, Savarraj JP, Pervez M, Jones W, Park J, Jeon S-B, et al. The Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcomes. *Neurosurgery*. 2017;0(0):1–9.
26. Starnoni D, Maduri R, Hajdu SD, Pierzchala K, Giammattei L, Rocca A, et al. Early Perfusion Computed Tomography Scan for Prediction of Vasospasm and Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*.

- 2019;1–10.
27. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirollos R, et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2014;1:1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-307711>
 28. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. *Contin J (Minneapolis Minn)* [Internet]. 2018;24(6):1623–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000679>
 29. Geraghty JR, Lara-Angulo MN, Spegar M, Reeh J, Testai FD. Severe cognitive impairment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Predictors and relationship to functional outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(9).
 30. Rosalind Lai PM, Du R. Return to driving is a better predictor of patient outcome than return to work after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2020;
 31. K uchler J, Wojak JF, Smith E, Brocke J, Abusamha A, Tronnier VM, et al. Management of tracheostomized patients after poor grade subarachnoid hemorrhage: Disease related and pulmonary risk factors for failed and delayed decannulation. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;184(Jul 8).
 32. Edlow JA, Samuels O, Smith WS, Weingart SD. Emergency Neurological Life Support: Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012;17:47–53.
 33. Tseng MY, Hutchinson PJ, Kirkpatrick PJ. Effects of fluid therapy following aneurysmal subarachnoid haemorrhage: A prospective clinical study. *Br J Neurosurg*. 2008;22(2):257–68.
 34. Maher M, Schweizer TA, Macdonald RL. Treatment of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Guidelines and Gaps. *Stroke*. 2020;1326–32.
 35. Tseng MY, Al-Rawi PG, Pickard JD, Rasulo FA, Kirkpatrick PJ. Effect of hypertonic saline on cerebral blood flow in poor-grade patients with subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2003;34(6):1389–96.
 36. Rosner MJ, Daughton S. Cerebral perfusion pressure management in head injury. In: *Journal of Trauma*. 1990. p. 933–41.
 37. Carney N, Totten AM, O'Reilly C, Ullman JS, Hawryluk GWJ, Bell MJ, et al. Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6–15.
 38. Dietzel J, Eck T, Usichenko T. Treating Therapy-Resistant Headache After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage with Acupuncture. *Neurocrit Care*. 2019;434–8.
 39. Alotaibi NM, Wang JZ, Pasarikovski CR, Guha D, Al-mufti F, Mamdani M, et al. Management of raised intracranial pressure in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: time for a consensus? *Neurosurg Focus*. 2017;43(5):1–8.
 40. Roh DJ, Morris NA, Claassen J. Intracranial multimodality monitoring for delayed cerebral ischemia. *J Clin Neurophysiol*. 2016;33(3):241–9.
 41. Von Der Brelie C, Schneegans I, Van Den Boom L, Meier U, Hedderich J, Lemcke J.

- Impaired coagulation is a risk factor for clinical and radiologic deterioration in patients with traumatic brain injury and isolated traumatic subarachnoid hemorrhage. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(2):295–300.
42. Beynon C, Nofal M, Rizos T, Laible M, Potzy A, Unterberg AW, et al. Anticoagulation Reversal with Prothrombin Complex Concentrate in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Emerg Med.* 2015;49:1–7.
 43. Yanamadala V, Walcott BP, Fecci PE, Rozman P, Kumar JI, Nahed B V., et al. Reversal of warfarin associated coagulopathy with 4-factor prothrombin complex concentrate in traumatic brain injury and intracranial hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2014;21(11):1881–4.
 44. Miller MM, Dakay K, Henninger N, Mayasi Y, Mahta A, Yakhkind A, et al. Association of Dexamethasone with Shunt Requirement, Early Disability, and Medical Complications in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2020;
 45. Al-Mufti F, Amuluru K, Damodara N, El-Ghanem M, Nuoman R, Kamal N, et al. Novel management strategies for medically-refractory vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2018;390:44–51.
 46. Bautista C. Unresolved issues in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AACN Adv Crit Care.* 2012;23(2):175–85.
 47. Rass V, Solari D, Ianosi B, Gaasch M, Kofler M, Schiefecker AJ, et al. Protocolized Brain Oxygen Optimization in Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2019;31(2):263–72.
 48. Helbok R, Madineni RC, Schmidt MJ, Kurtz P, Fernandez L, Ko SB, et al. Intracerebral monitoring of silent infarcts after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;14(2):162–7.
 49. Samuelsson C, Hillered L, Enblad P, Ronne-Engström E. Microdialysis patterns in subarachnoid hemorrhage patients with focus on ischemic events and brain interstitial glutamine levels. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151(5):437–46.
 50. Yamaki V, Cavalcanti D, Figueiredo E. Delayed Ischemic Neurologic Deficit after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Asian J Neurosurg.* 2019;14:641–7.
 51. Nogueira AB, Nogueira AB, Veiga JCE, Teixeira MJ. Multimodality monitoring, inflammation, and neuroregeneration in subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2014;75(6):678–89.
 52. Vergouwen MDI, Jong-Tjien-Fa A V., Algra A, Rinkel GJE. Time trends in causes of death after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2016;86(1):59–63.
 53. Hoh BL, Carter BS, Ogilvy CS, Awad IA, Barrow DL, Solomon RA, et al. Risk of hemorrhage from unsecured, unruptured aneurysms during and after hypertensive hypervolemic therapy. *Neurosurgery.* 2002;50(6):1207–12.
 54. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, et al. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet [Internet].* 2020;1(20):1–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32518-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32518-6)
 55. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A

- literature review. *World Neurosurg.* 2013;79(2):307–12.
56. Rabinstein AA, Lanzino G. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Unanswered Questions. *Neurosurg Clin N Am* [Internet]. 2018;29(2):255–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nec.2018.01.001>
 57. Adams H, Shen Ban V, Leinonen V, Aoun SG, Huttunen J, Saavalainen T, et al. Risk of Shunting After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Collaborative Study and Initiation of a Consortium. *Stroke.* 2016;47:1–10.
 58. Ferrete-Araujo AM, Egea-Guerrero JJ, Vilches-Arenas, Godoy DA, Murillo-Cabezas F. Predictores de mortalidad y mal resultado funcional en la hemorragia intraparenquimatosa espontánea grave: Estudio prospectivo observacional. *Med Intensiva.* 2015;39(7):422–32.
 59. Bisson DA, Flaherty ML, Shatil AS, Gladstone D, Dowlatshahi D, Carrozzella J, et al. Original and Modified Graeb Score Correlation with Intraventricular Hemorrhage and Clinical Outcome Prediction in Hyperacute Intracranial Hemorrhage. *Stroke.* 2020;1696–702.
 60. Lim YC, Shim YS, Oh S, Kim MJ. External Ventricular Drainage before Endovascular Treatment in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in Acute Period : Its Relation to Hemorrhagic Complications. *Neurointervention.* 2019;1–8.
 61. Etminan N, Beseoglu K, Eicker SO, Turowski B, Steiger HJ, Hänggi D. Prospective, randomized, open-label phase II trial on concomitant intraventricular fibrinolysis and Low-Frequency Rotation after severe subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2013;44:2162–8.
 62. Claassen J, Albers D, Schmidt JM, De Marchis GM, Pugin D, Falo CM, et al. Nonconvulsive seizures in subarachnoid hemorrhage link inflammation and outcome. *Ann Neurol.* 2014;75:771–81.
 63. Darkwah Oppong M, Bastias MJ, Pierscianek D, Droste L, Dinger TF, Ahmadipour Y, et al. Seizures at the onset of aneurysmal SAH: epiphenomenon or valuable predictor? *J Neurol.* 2020;
 64. Alkhashroum A, Megjhani M, Terilli K, Rubinos C, Ford J, Wallace BK, et al. Hyperemia in subarachnoid hemorrhage patients is associated with an increased risk of seizures. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2019;1–10.
 65. Nanwani Nanwani KL, Gutiérrez Mavarez C, García Nerín J, García Muñoz A, Arévalo Martín C, Civantos Martín B. Edema agudo de pulmón secundario a la administración de un medio de contraste radiológico. *Rev Argentina Ter Intensiva.* 2019;36(5):1–4.
 66. Montejo C, Rodríguez A, Pascual-Vicente M, Renú A. Transient contrast-induced encephalopathy after internal carotid artery embolisation prior to surgery for nasopharyngeal carcinoma. *Neurologia.* 2020;35(4):287–9.
 67. Morales-Casado MI, Muñoz-Escudero F, García-Benassi JM, Almansa-Castillo R, Segundo-Rodríguez JC, Garrido-Robres JA, et al. Encefalopatía por contraste iodado: Una patología que se debe tener en cuenta en el desarrollo de las exploraciones endovasculares. *Rev Neurol.* 2017;65(11):503–6.
 68. Fernández Pérez I, Rodríguez Campello A, Giralt Steinhauer E, Cascales Lahoz D, Zabalza

- de Torres A, Salvatella N, et al. Encefalopatía por contraste tras cateterismo cardíaco. *Rev Neurol*. 2017;65(8):381–2.
69. Bonnet Carrón C, Carro Alonso B, Mayoral Campos V, Gimeno Peribáñez MJ, Madariaga Ruiz B, Pina Leita JI. Encefalopatía por contraste: a propósito de un caso. *Rev Neurol*. 2013;56(8):439–40.
70. Aguirre C, Trillo S, Ximénez-Carrillo, Vivancos J. Contrast-induced encephalopathy possibly secondary to endothelial damage after successful mechanical thrombectomy. *Neurologia*. 2020;35(5):336–8.
71. Cuesta M, Hannon MJ, Thompson CJ. Diagnosis and treatment of hyponatraemia in neurosurgical patients. *Endocrinol y Nutr*. 2016;63(5):230–8.
72. Errando C, Fàbregas NS, Fàbregas Julià N, Rama-Maceiras P, Hernández-Palazón J, Rubio Romero R, et al. Recomendaciones - Guía de práctica clínica en la hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma intracraneal. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2010;57(S-2).
73. Rass V, Schoenherr E, Ianosi B-A, Lindner A, Kofler M, Schiefecker AJ, et al. Subarachnoid Hemorrhage is Followed by Pituitary Gland Volume Loss: A Volumetric MRI Observational Study. *Neurocrit Care*. 2019;(Jun 20).
74. Krishnamoorthy V, Mackensen Burkhard G, Gibbons EF, Vavilala MS. Cardiac Dysfunction After Neurologic Injury What Do We Know and Where Are We Going? *Chest*. 2016;149(5):1325–31.
75. Champion S, Belcour D, Vandroux D, Drouet D, Gaüzère BA, Bouchet B, et al. Stress (Tako-tsubo) cardiomyopathy in critically-ill patients. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015;4(2):189–96.
76. Catapano JS, Ducruet AF, Frisoli FA, Nguyen CL, Louie CE, Labib MA, et al. Predictors of the development of takotsubo cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage and outcomes in patients with intra-aortic balloon pumps. *J Neurosurg*. 2020;1(1):5–10.
77. Kilbourn KJ, Ching G, Silverman DI, McCullough L, Brown RJ. Clinical outcomes after neurogenic stress induced cardiomyopathy in aneurysmal sub-arachnoid hemorrhage: A prospective cohort study. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015;128:4–9.
78. Elikowski W, Małek-Elikowska M, Piestrzeniewicz R, Fertala N, Zawodna M, Ganowicz-Kaatz T, et al. Takotsubo syndrome after nimodipine-induced hypotension treated with norepinephrine in a female with subarachnoid hemorrhage. *Pol Merkur Lek*. 2020;48(286):236–40.
79. Chadha S, Lodha A, Shetty V, Sadiq A, Hollander G, Frankel R, et al. Troponins in Tako-tsubo cardiomyopathy. *Hear Lung Circ*. 2013;22(9):775–7.
80. Mahadavan G, Nguyen TH, Horowitz JD. Brain natriuretic peptide: A biomarker for all cardiac disease? *Curr Opin Cardiol*. 2014;29(2):160–6.
81. Zahid T, Eskander N, Emamy M, Ryad R, Jahan N. Cardiac Troponin Elevation and Outcome in Subarachnoid Hemorrhage. *Cureus*. 2020;12(8).
82. Vríz O, Minisini R, Ruscio M, Calabro P, Bossone E. ST2 marker might help to stratify in-

- hospital high risk patients with Tako-tsubo cardiomyopathy. *Eur J Intern Med.* 2015;26(2):144–5.
83. Laundon RK, Littmann L. Spiked helmet pattern ST elevation in subarachnoid hemorrhage. *J Electrocardiol* [Internet]. 2019;52(2019):96–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2018.11.016>
 84. Caballero-Lozada AF, Nanwani KL, Pavón F, Zorrilla-Vaca A, Zorrilla-Vaca C. Clinical Applications of Ultrasonography in Neurocritically Ill Patients. *J Intensive Care Med* [Internet]. 2020;1–8. Available from: <https://doi.org/10.1177/0885066620905796>
 85. Vahtera AS, Junttila EK, Jalkanen LV, Huhtala HS, Katanandova K V., Hélen PT, et al. Activation of blood coagulation after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective observational trial by rotational thromboelastometry (ROTEM®). *World Neurosurg* [Internet]. 2018;16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.035>
 86. Miao W, Zhao K, Deng W, Teng J. Coagulation Factor Hyperfunction After Subarachnoid Hemorrhage Induces Deep Venous Thrombosis. *World Neurosurg* [Internet]. 2018;110:e46–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.200>
 87. Baggott CD, Aagaard-Kienitz B. Cerebral vasospasm. *Neurosurg Clin N Am.* 2014;25:497–528.
 88. Gross BA, Lin N, Frerichs KU, Du R. Vasospasm after spontaneous angiographically negative subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154(7):1127–33.
 89. 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>
 90. Tulamo R, Niemelä M, Hernesniemi J. Delayed vasospasm in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg.* 2012;77(1):39–41.
 91. Ciurea A, Palade C, Voinescu D, Nica D. Subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm - Literature review. *J Med Life.* 2013;6(2):120–5.
 92. 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.* 2016;124(5):1257–64.
 93. Scherle-Matamoros CE, Pérez-Nellar J. Eficacia del Doppler transcraneal para la detección del vasoespasmo en las arterias cerebrales anteriores. *Rev Neurol.* 2010;50(5):273–8.
 94. Wazni W, Farooq S, Cox J-A, Southwood C, Rozansky G, Kodankandath T V, et al. Use of Arterial Spin-Labeling in Patients with Aneurysmal Sub-arachnoid hemorrhage. *J Vasc Interv Neurol.* 2019;10(3):10–4.
 95. Otawara Y, Ogasawara K, Ogawa A, Sasaki M, Takahashi K. Evaluation of vasoespasm after subarachnoid hemorrhage by use of multislice computed tomographic angiography. *Neurosurgery.* 2002;51(4):939–43.
 96. Sun H, Zhang H, Ma J, Llu Y, You C. Evaluating the diagnostic accuracy of ct perfusion in patients with cerebral vasospasm after aneurysm rupture: A meta-analysis. *Turk*

- Neurosurg. 2014;24(5):757–62.
97. Jaeger M, Soehle M, Schuhmann MU, Meixensberger J. Clinical Significance of Impaired Cerebrovascular Autoregulation After Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2012;43:2097–101.
 98. Wolf S. Autoregulation Monitoring is Important: Even After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage—Isn't it? *Neurocrit Care*. 2019;31(2):245–6.
 99. Rynkowski CB, de Oliveira Manoel AL, dos Reis MM, Puppo C, Worm PV, Zambonin D, et al. Early Transcranial Doppler Evaluation of Cerebral Autoregulation Independently Predicts Functional Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2019;253–62.
 100. Placek MM, Smielewski P, Wachel P, Budohoski KP, Czosnyka M, Kasprowicz M. Can interhemispheric desynchronization of cerebral blood flow anticipate upcoming vasospasm in aneurysmal subarachnoid haemorrhage patients? *J Neurosci Methods*. 2019;325.
 101. Chung LS, Brennan KC, Rolston JD. Early Focal Brain Injury Predicts Spreading Depolarizations after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2019;85(2):188–9.
 102. Boluijt J, Meijers JC, Rinkel GJ, Vergouwen M DI. Hemostasis and Fibrinolysis in Delayed Cerebral Ischemia after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(5):724–33.
 103. Rowland MJ, Hadjipavlou G, Kelly M, Westbrook J, Pattinson KTS. Delayed cerebral ischaemia after subarachnoid haemorrhage: Looking beyond vasospasm. *Br J Anaesth*. 2012;109(3):315–29.
 104. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijndicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke* [Internet]. 2010;41(10):2391–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>
 105. Andereggen L, Neuschmelting V, Von Gunten M, Widmer HR, Fandino J, Marbacher S. The role of microclot formation in an acute subarachnoid hemorrhage model in the rabbit. *Biomed Res Int*. 2014;1–11.
 106. Vergouwen MDI, Vermeulen M, Coert BA, Stroes ESG, Roos YBWEM. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: An additional explanation for delayed cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(11):1761–70.
 107. Rots ML, van Putten MJAM, Hoedemaekers CWE, Horn J. Continuous EEG Monitoring for Early Detection of Delayed Cerebral Ischemia in Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *Neurocrit Care*. 2016;24(2):207–16.
 108. Foreman B, Albers D, Schmidt JM, Falo CM, Velasquez A, Connolly ES, et al. Intracortical electrophysiological correlates of blood flow after severe SAH: A multimodality monitoring study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(3):506–17.
 109. Guan J, Karsy M, Brock A, Couldwell WT. The Utility of Ankle-Brachial Index as a Predictor of Delayed Cerebral Ischemia in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2016;89:139–46.

110. Matano F, Fujiki Y, Mizunari T, Koketsu K, Tamaki T, Murai Y, et al. Serum Glucose and Potassium Ratio as Risk Factors for Cerebral Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(7):1951–7.
111. Westermaier T, Pham M, Stetter C, Willner N, Solymosi L, Ernestus RI, et al. Value of transcranial Doppler, perfusion-CT and neurological evaluation to forecast secondary ischemia after aneurysmal SAH. *Neurocrit Care.* 2014;20(3):406–12.
112. Mir DIA, Gupta A, Dunning A, Puchi L, Robinson CL, Epstein HAB, et al. CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *Am J Neuroradiol.* 2014;39(5):866–71.
113. Cremers CHP, Van Der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJE, Velthuis BK, et al. CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab [Internet].* 2014;34(2):200–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jcbfm.2013.208>
114. Dankbaar JW, De Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJM, Rinkel GJE, Van Der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke.* 2009;40(11):3493–8.
115. Van Der Schaaf I, Wermer MJ, Van Der Graaf Y, Hoff RG, Rinkel GJE, Velthuis BK. CT after subarachnoid hemorrhage: Relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology.* 2006;66(10):1533–8.
116. Sun H, Zhang H, Ma J, Liu Y, Wang K, You C. Accuracy of computed tomography perfusion in detecting delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis. *Neurol India.* 2013;61(5):507–12.
117. Wilson CD, Shankar JJS. Diagnosing vasospasm after subarachnoid hemorrhage: CTA and CTP. *Can J Neurol Sci.* 2014;41(3):314–9.
118. Omoto K, Nakagawa I, Nishimura F, Yamada S, Motoyama Y, Nakase H. Computer tomography perfuion imaging after aneurysmal subarachnoid hemorrhage can detect cerebral vasospasm and predict delayed cerebral ischemia after endovascular treatment. *Surg Neurol Int.* 2020;11(233):1–4.
119. Sanelli PC, Ugorec I, Johnson CE, Tan J, Segal AZ, Fink M, et al. Using quantitative CT perfusion for evaluation of delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Am J Neuroradiol.* 2011;32(11):2047–53.
120. Pham M, Johnson A, Bartsch AJ, Lindner C, Müllges W, Roosen K, et al. CT perfusion predicts secondary cerebral infarction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2007;69(8):762–5.
121. Washington CW, Zipfel GJ. Detection and monitoring of vasospasm and delayed cerebral ischemia: A review and assessment of the literature. *Neurocrit Care.* 2011;15(2):312–7.
122. Sviri GE, Britz GW, Lewis DH, Newell DW, Zaaroor M, Cohen W. Dynamic perfusion computed tomography in the diagnosis of cerebral vasospasm. *Neurosurgery.* 2006;59(2):319–24.
123. Wintermark M, Dillon WP, Smith WS, Lau BC, Chaudhary S, Liu S, et al. Visual grading system for vasospasm based on perfusion CT imaging: Comparisons with conventional

- angiography and quantitative perfusion CT. *Cerebrovasc Dis.* 2008;26(2):163–70.
124. Carlson AP, Hänggi D, Macdonald RL, Shuttleworth CW. Nimodipine Reappraised: An Old Drug With a Future. *Curr Neuropharmacol.* 2019;18(1):65–82.
 125. Nagai Yamaki V, Dutra Cavalcanti D, Gadelha Figueiredo E. Delayed ischemic neurologic deficit after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Asian J Neurosurg.* 2019;14(3):641–7.
 126. Dorhout Mees S, Rinkel G, Feigin V, Algra A, Van Den Bergh W, Vermeulen M, et al. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (Review). *Cochrane Collab.* 2008;(3):1–50.
 127. Riva R, Pegoli M, Contin M, Perrone A, Mohamed S, Zanella M. Cerebrospinal Fluid Concentrations of Nimodipine Correlate With Long-term Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Clin Neuropharmacol.* 2019;1.
 128. Pickard JD, Murray GD, Illingworth R, Shaw MDM, Teasdale GM, Foy PM, et al. Effect of oral nimodipine on cerebral infarction and outcome after subarachnoid haemorrhage: British aneurysm nimodipine trial. *Br Med J.* 1989;298:636–42.
 129. Gathier CS, Van Den Bergh WM, Van Der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Müller MC, et al. Induced hypertension for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A randomized clinical trial. *Stroke.* 2018;49(1):76–83.
 130. Gathier CS, Van Den Bergh WM, Van Der Jagt M, Verweij BH, Dankbaar JW, Müller MC, et al. Induced hypertension for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage a randomized clinical trial. *Stroke.* 2018;49(1):76–83.
 131. Meyer R, Deem S, David Yanez N, Souter M, Lam A, Treggiari MM. Current practices of triple-H prophylaxis and therapy in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2011;14(1):24–36.
 132. Rondeau N, Cinotti R, Rozec B, Roquilly A, Floch H, Groleau N, et al. Dobutamine-induced high cardiac index did not prevent vasospasm in subarachnoid hemorrhage patients: A randomized controlled pilot study. *Neurocrit Care.* 2012;17(2):183–90.
 133. Hafeez S, Grandhi R. Systematic Review of Intrathecal Nicardipine for the Treatment of Cerebral Vasospasm in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2019;399–405.
 134. Washington CW, Derdeyn CP, Dhar R, Arias EJ, Chicoine MR, Cross DT, et al. A Phase I proof-of-concept and safety trial of sildenafil to treat cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2016;124(2):318–27.
 135. Lannes M, Zeiler F, Guichon C, Teitelbaum J. The Use of Milrinone in Patients with Delayed Cerebral Ischemia Following Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review. *Can J Neurol Sci.* 2017;44(2):152–60.
 136. Lannes M, Teitelbaum J, Del Pilar Cortés M, Cardoso M, Angle M. Milrinone and homeostasis to treat cerebral vasospasm associated with subarachnoid hemorrhage: The montreal neurological hospital protocol. *Neurocrit Care.* 2012;16(3):354–62.
 137. Wong GKC, Chan MTV, Boet R, Poon WS, Gin T. Intravenous magnesium sulfate after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A prospective randomized pilot study. *J*

- Neurosurg Anesthesiol. 2006;18(2):142–8.
138. Song Y, Lim BJ, Kim DH, Ju JW, Han DW. Effect of Dexmedetomidine on Cerebral Vasospasm and Associated Biomarkers in a Rat Subarachnoid Hemorrhage Model. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2019;31(3):342–9.
 139. Golan E, Vasquez DN, Ferguson ND, Adhikari NKJ, Scales DC. Prophylactic magnesium for improving neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Systematic review and meta-analysis. *J Crit Care [Internet].* 2013;28(2):173–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.07.001>
 140. Yamamoto T, Mori K, Esaki T, Nakao Y, Tokugawa J, Watanabe M. Preventive effect of continuous cisternal irrigation with magnesium sulfate solution on angiographic cerebral vasospasms associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhages: A randomized controlled trial. *J Neurosurg.* 2016;124:18–26.
 141. Kotłęga D, Gołąb-Janowska M, Masztalewicz M, Ciećwież S, Nowacki P. Potential role of statins in the intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage. *Neurol Neurochir Pol.* 2015;49(5):322–8.
 142. Shen J, Shen J, Zhu K, Zhou H, Tian H, Yu G. Efficacy of statins in cerebral vasospasm, mortality and delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World Neurosurg.* 2019;(Jul 8).
 143. Su SH, Xu W, Hai J, Wu YF, Yu F. Effects of statins-use for patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2014;4:1–7.
 144. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): A multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol [Internet].* 2014;13(7):666–75. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70084-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70084-5)
 145. Wong GKC, Chan DYC, Siu DYW, Zee BCY, Poon WS, Chan MTV, et al. High-dose simvastatin for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Multicenter randomized controlled double-blinded clinical trial. *Stroke.* 2015;46(2):382–8.
 146. Shimamura N, Ohkuma H. Phenotypic Transformation of Smooth Muscle in Vasospasm after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2014;5(3):357–64.
 147. MacDonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke.* 2012;43(6):1463–9.
 148. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol [Internet].* 2011;10(7):618–25. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70108-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70108-9)
 149. MacDonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): Randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke.* 2008;39(11):3015–21.

150. Rabinstein AA, Lanzino G, Wijdicks EF. Multidisciplinary management and emerging therapeutic strategies in aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010;9(5):504–19. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70087-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70087-9)
151. Suarez JI, Martin RH, Calvillo E, Dillon C, Bershada EM, Macdonald RL, et al. The Albumin in Subarachnoid Hemorrhage (ALISAH) Multicenter Pilot Clinical Trial. *Stroke*. 2012;43:683–90.
152. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Ruiz De Azúa-López Z, Murillo-Cabezas F. Biomarkers of vasospasm development and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci* [Internet]. 2014;341:119–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.020>
153. Hoyee Wan BMA, Loughlin Macdonald R. Mechanisms, treatment and prevention of cellular injury and death from delayed events after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(2):231–43.
154. Zhang X, Lu Y, Tao T, Wang H, Liu G, Liu X, et al. Fucoxanthin Mitigates Subarachnoid Hemorrhage-Induced Oxidative Damage via Sirtuin 1-Dependent Pathway. 2020;
155. Shan T, Zhang T, Qian W, Ma L, Li H, You C, et al. Effectiveness and feasibility of cilostazol in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2019;267:1577–84.
156. Ilveskero S, Juvela S, Siironen J, Lassila R. D-dimer predicts outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: No effect of thromboprophylaxis on coagulation activity. *Neurosurgery*. 2005;57:16–24.
157. Van Solinge TS, Muskens IS, Kavouridis VK, Gormley WB, Mekary RA, Broekman MLD, et al. Fibrinolytics and Intraventricular Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2019;(Aug 2).
158. Staykov D, Schwab S. Clearing bloody cerebrospinal fluid: Clot lysis, neuroendoscopy and lumbar drainage. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(2):92–100.
159. Ehlert A, Schmidt C, Wölfer J, Manthei G, Jacobs AH, Brüning R, et al. Molsidomine for the prevention of vasospasm-related delayed ischemic neurological deficits and delayed brain infarction and the improvement of clinical outcome after subarachnoid hemorrhage: A single-center clinical observational study. *J Neurosurg*. 2016;124:51–8.
160. Da Costa BBS, Windlin IC, Koterba E, Yamaki VN, Rabelo NN, Solla DJF, et al. Glibenclamide in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (GASH): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2019;20(413):1–7.
161. Mayor F, Bilgin-Freiert A, Connolly M, Katsnelson M, Dusick JR, Vespa P, et al. Effects of remote ischemic preconditioning on the coagulation profile of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A case-control study. *Neurosurgery*. 2013;73(5):808–15.
162. Chen J, Jin H, Xu H, Peng Y, Jie L, Xu D, et al. The Neuroprotective Effects of Necrostatin-1 on Subarachnoid Hemorrhage in Rats are Possibly Mediated by Preventing Blood–Brain Barrier Disruption and RIP3-Mediated Necroptosis. *Cell Transplant*. 2019;1358–72.
163. Chen T, Chen K, Chien Y, Lai Y, Hsieh S, Ma H, et al. Dental Pulp Stem Cell-Derived

- Factors Alleviate Subarachnoid Hemorrhage-Induced Neuroinflammation and Ischemic Neurological Deficits. *Int J Mol Sci.* 2019;1–15.
164. Muroi C, Hugelshofer M, Seule M, Keller E. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory response after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014;20:240–6.
165. Lee D-H, Cho S-Y, Yang S-B, Lee H-M, Shin HS, Lee SH, et al. Efficacy of Acupuncture Treatment to Prevent Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: A Double-Blind, Randomized Placebo-Controlled Trial. *J Altern Complement Med [Internet].* 2020;00(00):1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32876468>
166. Weitz JI. Overview of Hemostasis and Thrombosis [Internet]. Sixth Edit. *Hematology: Basic Principles and Practice Elsevier Saunders (Edition 6)*. Chapter 124. Elsevier Inc.; 2012. 1774–1783 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-1-4377-2928-3.00124-6>
167. Fernández Bello I. Técnicas para la evaluación global de la hemostasia. Ambos Marketing Services, editor. 2018. 7–51 p.
168. Lauridsen SV, Hvas CL, Sandgaard E, Gyldenholm T, Mikkelsen R, Obbekjær T, et al. Thromboelastometry Shows Early Hypercoagulation in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg [Internet].* 2019;1–10. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.019>
169. Semeraro N, Biondi A, Lorenzet R, Locati D, Mantovani A, Donati MB. Direct induction of tissue factor synthesis by endotoxin in human macrophages from diverse anatomical sites. *Immunology.* 1983;50(4):529–35.
170. Bevilacqua MP, Pober JS, Majeau GR, Cotran RS, Gimbrone MA. Interleukin 1 (IL-1) induces biosynthesis and cell surface expression of procoagulant activity in human vascular endothelial cells. *J Exp Med.* 1984;160(2):618–23.
171. Giesen PLA, Rauch U, Bohrmann B, Kling D, Roqué M, Fallon JT, et al. Blood-borne tissue factor: Another view of thrombosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96(5):2311–5.
172. Falati S, Liu Q, Gross P, Merrill-Skoloff G, Chou J, Vandendries E, et al. Accumulation of tissue factor into developing thrombi in vivo is dependent upon microparticle P-selectin glycoprotein ligand 1 and platelet P-selectin. *J Exp Med.* 2003;197(11):1585–98.
173. Furie B, Furie BC. *The New England Journal of Medicine* Downloaded from nejm.org on January 31, 2011. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. *N Engl J Med.* 1992;326(12):800–6.
174. Whelihan MF, Orfeo T, Gissel MT, Mann KG. Coagulation Procofactor Activation by Factor XIa Matthew. *J Thromb Haemost [Internet].* 2010;8(7):1532–9. Available from: <file:///C:/Users/ASUS/Desktop/Rujukan PhD/Dev of drug R cell line/nihms579608.pdf>
175. Weisel JW, Litvinov RI. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood.* 2013;121(10):1712–9.
176. Muszbek L, Bereczky Z, Bagoly Z, Komáromi I, Katona É. Factor XIII: A coagulation factor with multiple plasmatic and cellular functions. *Physiol Rev.* 2011;91(3):931–72.

177. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol*. 2005;129(3):307–21.
178. Golanov E V., Bovshik EI, Wong KK, Pautler RG, Foster CH, Federley RG, et al. Subarachnoid hemorrhage – Induced block of cerebrospinal fluid flow: Role of brain coagulation factor III (tissue factor). *J Cereb Blood Flow Metab* [Internet]. 2018;38(5):793–808. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X17701157>
179. Baranich AI, Polupan AA, Sychev AA, Savin IA, Tabasaranskiy TF, Kurdumova N V, et al. Thromboelastometry as a comprehensive assessment of hypercoagulation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a case report and literature review. *Acta Neurochir Suppl* [Internet]. 2020;1(127):165–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000679>
180. Frontera JA, Provencio JJ, Sehba FA, McIntyre TM, Nowacki AS, Gordon E, et al. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* [Internet]. 2017;26(1):48–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-016-0292-4>
181. Ji Y, Meng Q-H, Wang Z-G. Changes in the Coagulation and Fibrinolytic System of Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurol medico-chirurgica*. 2014;54:457–64.
182. Frontera JA, Aledort L, Gordon E, Egorova N, Moyle H, Patel A, et al. Early platelet activation, inflammation and acute brain injury after a subarachnoid hemorrhage: A pilot study. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2012;10(4):711–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04651.x>
183. Larsen CC, Hansen-Schwartz J, Nielsen JD, Astrup J. Blood coagulation and fibrinolysis after experimental subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2010;152(9):1577–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-010-0699-1>
184. Larsen CC, Sorensen B, Nielsen JD, Astrup J. Reduced clot-stability during the first 6 hours after aneurysmal subarachnoid haemorrhage - A prospective case-control study. *Thromb Res*. 2012;129(5):e229–32.
185. Zheng J, Cheng C, Zhou C, Chen H, Guo Z, Sun X. The Clinical Value of D-Dimer Level in Patients with Nonaneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2018;114:1161–7.
186. Hurth H, Birkenhauer U, Steiner J, Schlak D, Hennersdorf F, Ebner FH. Delayed Cerebral Ischemia in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage – Serum D-dimer and C-reactive Protein as Early Markers. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2020;29(3).
187. Van Lier FATM, Urbanus RT, De Rooij NK, Rinkel GJE, Frijns CCJ. Lupus anticoagulant in patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:89–90.
188. Wiciński M, Al Drawi AS, Malinowski B, Stolarek W. Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor A and Selected Parameters of Coagulation and Fibrinolysis in a Group of Patients with Subarachnoid Haemorrhage. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1–5.
189. Kvint S, Schuster J, Kumar MA. Neurosurgical applications of viscoelastic hemostatic assays. *Neurosurg Focus* [Internet]. 2017;43(9):1–9. Available from: <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2017.8.FOCUS17447>

190. Ramchand P, Nyirjesy S, Frangos S, Doerfler S, Nawalinski K, Quattrone F, et al. Thromboelastography Parameter Predicts Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: An Exploratory Analysis. *World Neurosurg.* 2016;96:215–21.
191. Ramchand P, Nyirjesy S, Frangos S, Doerfler S, Nawalinski K, Quattrone F, et al. Thromboelastography Parameter Predicts Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: An Exploratory Analysis. *World Neurosurg* [Internet]. 2016;96(1):215–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.002>
192. Hemker HC, Giesen P, Aldieri R, Regnault V, de Smed E, Wagenvoord R, et al. The Calibrated Automated Thrombogram (CAT): a universal routine test for hyper and hypocoagulability. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2002;32(1):249–53.
193. Kintigh J, Monagle P, Ignjatovic V. A review of commercially available thrombin generation assays. *Res Pract Thromb Haemost.* 2018;2(1):42–8.
194. Coenraad Hemker H, Jaloma Cruz AR. Tromboscopia calibrada automatizada en el estudio de los trastornos de la hemostasia. *Rev Hematol.* 2012;13(1):25–31.
195. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, Turner RC, McConnell E, Vates GE, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage and neuroinflammation: A comprehensive review. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):1–17.
196. Galea J, Ogungbenro K, Hulme S, Patel H, Scarth S, Hoadley M, et al. Reduction of inflammation after administration of interleukin-1 receptor antagonist following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: results of the Subcutaneous Interleukin-1Ra in SAH (SCIL-SAH) study. *J Neurosurg.* 2017;128(2):515–23.
197. Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Orsi NM, Terafi A, Cummings M, Ekbote U V., et al. Compartmentalisation of the inflammatory response following aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cytokine.* 2019;123.
198. Kim BJ, Kim Y, Kim SE, Jeon JP. Study of Correlation Between Hp α 1 Expression of Haptoglobin 2-1 and Clinical Course in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2018;117:221–7.
199. Pradilla G, Chaichana KL, Hoang S, Huang J, Tamargo RJ. Inflammation and Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 2010;21(2):365–79.
200. Geraghty JR, Davis JL, Testai FD. Neuroinflammation and Microvascular Dysfunction After Experimental Subarachnoid Hemorrhage: Emerging Components of Early Brain Injury Related to Outcome. *Neurocrit Care.* 2019;
201. Savarraj JPJ, Parsha K, Hergenroeder GW, Zhu L, Bajgur SS, Ahn S, et al. Systematic model of peripheral inflammation after subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2017;88:1–11.
202. Jabbarli R, Pierscianek D, Darkwah Oppong M, Sato T, Dammann P, Wrede KH, et al. Laboratory biomarkers of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurosurg Rev.* 2018;(Dci).
203. Xu H, Stamova B, Ander BP, Waldau B, Jickling GC, Sharp FR, et al. mRNA Expression Profiles from Whole Blood Associated with Vasospasm in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2019;

204. Ramesh SS, Prasanthi A, Bhat DI, Devi BI, Cristopher R, Philip M. Correlation between plasma total nitric oxide levels and cerebral vasospasm and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Indian population. *J Neurosci Rural Pract.* 2014;5(5):S22–7.
205. Hosmann A, Milivojev N, Dumitrescu S, Reinprecht A, Weidinger A, Kozlov A V. Cerebral nitric oxide and mitochondrial function in patients suffering aneurysmal subarachnoid hemorrhage—a translational approach. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;
206. Appel D, Seeberger M, Schwedhelm E, Czorlich P, Goetz AE, Böger RH, et al. Asymmetric and Symmetric Dimethylarginines are Markers of Delayed Cerebral Ischemia and Neurological Outcome in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2018;29(1):84–93.
207. Miller BA, Turan N, Chau M, Pradilla G, Miller BA, Turan N, et al. Inflammation, Vasospasm, and Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage, Inflammation, Vasospasm, and Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage. *Biomed Res Int.* 2014;2014, 2014:e384342.
208. Ogura T, Satoh A, Ooigawa H, Sugiyama T, Takeda R, Fushihara G, et al. Characteristics and prognostic value of acute catecholamine surge in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2012;34(5):484–90.
209. Bell JD, Rhind SG, Di Battista AP, Macdonald RL, Baker AJ. Biomarkers of Glycocalyx Injury are Associated with Delayed Cerebral Ischemia Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Case Series Supporting a New Hypothesis. *Neurocrit Care.* 2017;26(3):339–47.
210. Liu J peng, Ye Z nan, Lv S yin, Zhuang Z, Zhang X sheng, Zhang X, et al. The rise of soluble platelet-derived growth factor receptor β in CSF early after subarachnoid hemorrhage correlates with cerebral vasospasm. *Neurol Sci.* 2018;39(6):1105–11.
211. Sanborn MR, Thom SR, Bohman LE, Stein SC, Levine JM, Milovanova T, et al. Temporal dynamics of microparticle elevation following subarachnoid hemorrhage: Laboratory investigation. *J Neurosurg.* 2012;117(3):579–86.
212. Hirashima Y, Endo S, Nakamura S, Kurimoto M, Takaku A. Cerebrospinal fluid membrane-bound tissue factor and myelin basic protein in the course of vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res.* 2001;23(7):715–20.
213. Hirashima Y, Nakamura S, Suzuki M, Kurimoto M, Endo S, Ogawa A, et al. Cerebrospinal fluid tissue factor and thrombin-antithrombin III complex as indicators of tissue injury after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1997;28(9):1666–70.
214. Suzuki H, Fujimoto M, Kawakita F, Liu L, Nakatsuka Y, Nakano F, et al. Tenascin-C in brain injuries and edema after subarachnoid hemorrhage: Findings from basic and clinical studies. *J Neurosci Res.* 2020;98(1):42–56.
215. Sarrafzadeh A, Schlenk F, Gericke C, Vajkoczy P. Relevance of cerebral interleukin-6 after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2010;13:339–46.
216. Chaudhry SR, Stoffel-Wagner B, Kiefe TM, Güresir E, Vatter H, Dietrich D, et al. Elevated systemic IL-6 levels in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage is an unspecific marker for post-SAH complications. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):1–14.

217. Höllig A, Rimmel D, Stoffel-Wagner B, Schubert GA, Coburn M, Clusmann H. Association of early inflammatory parameters after subarachnoid hemorrhage with functional outcome: A prospective cohort study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;138:177–83.
218. Chaudhry SR, Hafez A, Jahromi BR, Kinfe TM, Lamprecht A, Niemelä M, et al. Role of damage associated molecular pattern molecules (DAMPs) in aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). *Int J Mol Sci.* 2018;19(7):1–20.
219. Provencio JJ. Cerebral Vasospasm: Neurovascular Events After Subarachnoid Hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:233–8.
220. Przybycien-Szymanska MM, Ashley WW. Biomarker discovery in cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015;24(7):1453–64.
221. Chou SHY, Macdonald RL, Keller E, Suarez JJ, Amin-Hanjani S, Brown RD, et al. Biospecimens and Molecular and Cellular Biomarkers in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Studies: Common Data Elements and Standard Reporting Recommendations. *Neurocrit Care.* 2019;30:46–59.
222. Wu W, Guan Y, Zhao G, Fu XJ, Guo TZ, Liu YT, et al. Elevated IL-6 and TNF- α Levels in Cerebrospinal Fluid of Subarachnoid Hemorrhage Patients. *Mol Neurobiol.* 2016;53(5):3277–85.
223. Fragata I, Bustamante A, Penalba A, Ferreira P, Nunes AP, Canhã P, et al. TNF-R1 Correlates with Cerebral Perfusion and Acute Ischemia Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2020;
224. Bevers MB, Wolcott Z, Bache S, Hansen C, Sastre C, Mylvaganam R, et al. Soluble ST2 links inflammation to outcome after subarachnoid hemorrhage. *Ann Neurol.* 2019;(Jul 10).
225. Hendryk S, Jarzab B, Josko J. Increase of the IL-1 β and IL-6 levels in CSF in patients with vasospasm following aneurysmal SAH. *Neuroendocrinol Lett.* 2004;25(1–2):141–7.
226. Iseda K, Ono S, Onoda K, Satoh M, Manabe H, Nishiguchi M, et al. Antivasospastic and antiinflammatory effects of caspase inhibitor in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2007;107(1):128–35.
227. Zhou ML, Shi JX, Hang CH, Cheng HL, Qi XP, Mao L, et al. Potential contribution of nuclear factor- κ B to cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage in rabbits. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;27(9):1583–92.
228. Zhou C, Yamaguchi M, Kusaka G, Schonholz C, Nanda A, Zhang JH. Caspase Inhibitors Prevent Endothelial Apoptosis and Cerebral Vasospasm in Dog Model of Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2004;24(4):419–31.
229. Muroi C, Hugelshofer M, Seule M, Tastan I, Fujioka M, Mishima K, et al. Correlation among systemic inflammatory parameter, occurrence of delayed neurological deficits, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2013;72(3):367–75.
230. Kao HW, Lee KW, Kuo CL, Huang CS, Tseng WM, Liu CS, et al. Interleukin-6 as a prognostic biomarker in ruptured intracranial aneurysms. *PLoS One.* 2015;10(7):6–13.

231. Chamling B, Gross S, Stoffel-Wagner B, Schubert GA, Clusmann H, Coburn M, et al. Early Diagnosis of Delayed Cerebral Ischemia: Possible Relevance for Inflammatory Biomarkers in Routine Clinical Practice? *World Neurosurg.* 2017;104:2–5.
232. Kasius KM, Frijns CJM, Algra A, Rinkel GJE. Association of platelet and leukocyte counts with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29(6):576–83.
233. Soderholm M, Zia E, Hedblad B, Engstrom G. Leukocyte count and incidence of subarachnoid haemorrhage: a prospective cohort study. *BMC Neurol.* 2014;14:71–8.
234. Al-Mufti F, Amuluru K, Damodara N, Dodson V, Roh D, Agarwal S, et al. Admission neutrophil-lymphocyte ratio predicts delayed cerebral ischemia following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(11):1135–40.
235. Jamali SA, Turnbull MT, Kanekiyo T, Vishnu P, Zubair AC, Raper CC, et al. Elevated Neutrophil-Lymphocyte Ratio is Predictive of Poor Outcomes Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;29(4).
236. Romero FR, Cataneo DC, Cataneo AJM. C-reactive protein and vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Cir Bras.* 2014;29(5):340–5.
237. Yang B, He Q, Ding C, Kang D, Tang Q. High-sensitivity C-reactive protein as a predictive factor of acute kidney injury following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective observational study *World Federation of Neurosurgical Societies. Acta Neurochir (Wien).* 2019;(Jul 17).
238. Rasmussen R, Bache S, Stavngaard T, Møller K. Plasma Levels of IL-6, IL-8, IL-10, ICAM-1, VCAM-1, IFN γ , and TNF α are not Associated with Delayed Cerebral Ischemia, Cerebral Vasospasm, or Clinical Outcome in Patients with Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2019;128:e1131–6.
239. Muroi C, Lemb JB, Hugelshofer M, Seule M, Bellut D, Keller E. Early systemic procalcitonin levels in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2014;21(1):73–7.
240. Veldeman M, Lepore D, Höllig A, Clusmann H, Stoppe C, Schubert GA, et al. Procalcitonin in the context of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2020;1–9.
241. Yang X, Peng J, Pang J, Wan W, Zhong C, Peng T. The Association Between Serum Macrophage Migration Inhibitory Factor and Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurotox Res.* 2019;(Jul 2).
242. Abate MG, Moretto L, Licari I, Esposito T, Capuano L, Olivieri C, et al. Osteopontin in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Severe Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Cells.* 2019;8(7):695.
243. Çöven I, Kircelli A, Duman E, Pınar HU, Basaran B. High prolactin level as a predictor of vasospasm in aneurysmal subarachnoidal hemorrhage. *Med Sci Monit.* 2017;23:3831–6.
244. Badjatia N, Monahan A, Carpenter A, Zimmerman J, Schmidt JM, Claassen J, et al. Inflammation, negative nitrogen balance, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurology.* 2015;84:680–7.

245. Youm Y-H, Grant RW, McCabe LR, Albarado DC, Nguyen KY, Ravussin A, et al. Canonical Nlrp3 inflammasome links systemic low grade inflammation to functional decline in aging. *Cell Metab.* 2013;18(4):519–32.
246. Latz E, Xiao TS, Stutz A. Activation and regulation of the inflammasomes. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2013;13(6). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624763/pdf/nihms412728.pdf>
247. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell* [Internet]. 2014;157(5):1013–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.04.007>
248. Karasawa T, Takahashi M. Role of NLRP3 inflammasomes in atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2017;24(5):443–51.
249. Wu C, Lu W, Zhang Y, Zhang G, Shi X, Hisada Y, et al. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis. *Immunity* [Internet]. 2019;50(6):1401–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.003>.
250. Hernández López JC, Urcuqui Inchima S. Activación y regulación del inflammasoma NLRP3 en las enfermedades infecciosas. *Iatreia.* 2012;25(4):380–90.
251. Buelvas Jiménez N, Janis R, Useche S. Regulación del inflammasoma NLRP3: bioquímica y más allá de ella. *Iatreia.* 2015;28(2):170–80.
252. Suárez R, Buelvas N. El inflammasoma: Mecanismos de activación. *Invest Clin.* 2015;56(1):74–99.
253. Montaña Estrada LF, Fortoul Van der FGoes TI, Rendón Huerta EP. ¿Qué son los inflamomasas? El NLRP3 como ejemplo. *Rev la Fac Med la UNAM.* 2016;60(1):42–9.
254. Levi M, Ten Cate H. Disseminated Intravascular Coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341(8):586–92.
255. Pixley RA, De La Cadena R, Page JD, Kaufman N, Wyshock EG, Chang A, et al. The contact system contributes to hypotension but not disseminated intravascular coagulation in lethal bacteremia: In vivo use of a monoclonal anti-factor XII antibody to block contact activation in baboons. *J Clin Invest.* 1993;91(1):61–8.
256. Levi M, Van Der Poll T, Ten Cate H, Van Deventer SJH. The cytokine-mediated imbalance between coagulant and anticoagulant mechanisms in sepsis and endotoxaemia. *Eur J Clin Invest.* 1997;27(1):3–9.
257. Riewald M, Ruf W. Orchestration of coagulation protease signaling by tissue factor. *Trends Cardiovasc Med.* 2002;12(4):149–54.
258. McLean K, Schirm S, Johns A, Morser J, Light DR. FXa-induced responses in vascular wall cells are PAR-mediated and inhibited by ZK-807834. *Thromb Res.* 2001;103(4):281–97.
259. Raza SL, Nehring LC, Shapiro SD, Cornelius LA. Proteinase-activated receptor-1 regulation of macrophage elastase (MMP-12) secretion by serine proteinases. *J Biol Chem.* 2000;275(52):41243–50.
260. Naldini A, Carney DH, Pucci A, Pasquali A, Carraro F. Thrombin regulates the expression of proangiogenic cytokines via proteolytic activation of protease-activated receptor-1. *Gen Pharmacol Vasc Syst.* 2000;35(5):255–9.

261. Cunningham MA, Romas P, Hutchinson P, Holdsworth SR, Tipping PG. Tissue factor and factor VIIa receptor/ligand interactions induce proinflammatory effects in macrophages. *Blood*. 1999;94(10):3413–20.
262. Kuijper PHM, Gallardo Torres HI, Van Der Linden JAM, Lammers JWJ, Sixma JJ, Koenderman L, et al. Platelet-dependent primary hemostasis promotes selectin- and integrin-mediated neutrophil adhesion to damaged endothelium under flow conditions. *Blood*. 1996;87(8):3271–81.
263. Nawroth PP, Stern DM. Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med*. 1986;163(3):740–5.
264. Campbell WD, Lazoura E, Okada N, Okada H. Inactivation of C3a and C5a octapeptides by carboxypeptidase R and carboxypeptidase N. *Microbiol Immunol*. 2002;46(2):131–4.
265. Campbell W, Okada N, Okada H. Carboxypeptidase R is an inactivator of complement-derived inflammatory peptides and an inhibitor of fibrinolysis. *Immunol Rev*. 2001;180(4):162–7.
266. Schleef RR, Bevilacqua MP, Sawdey M, Gimbrone MA, Loskutoff DJ. Cytokine activation of vascular endothelium. Effects on tissue-type plasminogen activator and type 1 plasminogen activator inhibitor. *J Biol Chem*. 1988;263(12):5797–803.
267. Van Der Poll T, Levi M, Büller HR, Van Deventer SJH, De Boer JP, Hack CE, et al. Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med*. 1991;174(3):729–32.
268. Escudero D. Diagnóstico de muerte encefálica. *Med Intensiva*. 2009;33(4):185–95.
269. Fernández-Bello I, López-Longo FJ, Arias-Salgado EG, Jiménez-Yuste V, Butta N V. Behçet's disease: New insight into the relationship between procoagulant state, endothelial activation/damage and disease activity. *Orphanet J Rare Dis*. 2013;8(1):1–9.
270. Cortina de la Rosa E. Evaluación del fibrinógeno en la clínica. *Rev Mex Anesthesiol*. 2016;39(S2):s305-308.
271. Lowe G DO, Rumley A, Mackie IJ. Plasma Fibrinogen. *Ann Clin Biochem*. 2004;41:430–40.
272. de Vries JJ, Veen CSB, Snoek CJM, Kruij MJHA, de Maat MPM. FIBTEM clot firmness parameters correlate well with the fibrinogen concentration measured by the Clauss assay in patients and healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest [Internet]*. 2020;80(7):600–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/00365513.2020.1818283>
273. Zerga ME. Anemia de los trastornos crónicos. *Hematología*. 2004;8(2):45–55.

PUBLICACIONES

12. PUBLICACIONES

- Nanwani Nanwani KL, Fernández Bello I, López Fernández A, Hernández Rivas L, Egea-Guerrero JJ, Quintana-Díaz M. Coagulopatía asociada a la hemorragia subaracnoidea aneurismática y sus complicaciones. *Rev Cuba Med Intensiva y Emergencias*. 2021; 20(2):1–21.
- Añón JM, Arellano MS, Pérez-Márquez M, Díaz-Alvariño C, Márquez-Alonso JA, Rodríguez-Peláez J, et al. The role of routine FIBERoptic bronchoscopy monitoring during percutaneous dilatational TRACHEostomy (FIBERTRACH): a study protocol for a randomized, controlled clinical trial. *Trials*. 2021;22(423):1–7. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05370-x>
- Nanwani Nanwani KL, Civantos Martín B, Flores Cabeza E, Sánchez Sánchez M. How much surface can be debrided with bromelain safely? *Burns*. 2021;1. <https://doi.org/10.1016/j.burns.2020.11.023>
- Berenguer J, Borobia AM, Ryan P, Rodríguez- J, Bellón JM, Jarrín I, et al. Development and validation of a prediction model for 30- day mortality in hospitalised patients with COVID-19: the COVID-19 SEIMC score. *Thorax*. 2021;1:1–10. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216001>
- Caballero-Lozada AF, Nanwani KL, Pavón F, Zorrilla-Vaca A, Zorrilla-Vaca C. Clinical Applications of Ultrasonography in Neurocritically Ill Patients. *J Intensive Care Med*. 2020;1–8. <https://doi.org/10.1177/0885066620905796>
- Nanwani Nanwani KL, Casero Palmero H, Rodríguez-Peláez J, Díaz-Alvariño C, Guevara Martínez J, Figueira-Iglesias JC. Abdomen agudo: ¿intoxicación por enemas de fosfato sódico? Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;20(3):193–5. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2020.01.001>
- Quintana-Díaz M, Nanwani-Nanwani K, Marcos-Neira P, Serrano-Lázaro A, Juárez-Vela R, Andrés-Esteban EM. Epidemiología de la transfusión sanguínea en los Servicios de Medicina Intensiva en España: «Transfusion Day». *Med Intensiva*. 2020;9. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.08.015>
- Suarez N, Nanwani K, Saravia A, Quintana M. Estudio piloto sobre escalas predictivas de transfusión masiva: ¿iguales en el paciente traumático que en el médico? *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2020;20(1):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2019.12.006>
- Nanwani Nanwani KL, García Nerín J, Arellano Serrano MS, Casero Palmero HM, Quintana-Díaz M. Angioedema en el paciente crítico: una revisión narrativa. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2019;19(4):227–35. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2019.06.003>

- Nanwani Nanwani KL, Gutiérrez Mavarez C, García Nerín J, García Muñoz A, Arévalo Martín C, Civantos Martín B. Edema agudo de pulmón secundario a la administración de un medio de contraste radiológico. *Rev Argentina Ter Intensiva*. 2019;36(5):1–4.
- Herrera Gutiérrez M, Nanwani Nanwani K, Seller-Pérez G. Coagulopatía del paciente crítico con afectación renal. In: *Coagulopatías en el paciente crítico*. 2018. p. 43–8.
- Avilés García M, Nanwani Nanwani K, Cantero Escribano J, Herrero de Lucas E, Sánchez Sánchez M, García de Lorenzo y Mateos A. Lactate clearance in the burned patient, does it really clarify something? *ESICM Lives 2018. Intensive Care Med Exp*. 2018;6(S2):677. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0201-6>
- Gutiérrez C, Nanwani Nanwani K, Cáceres N, Civantos B, Sánchez M, Martínez J, et al. Enzymatic debridement: a new therapeutic approach in critically burned patients. *ESICM Lives 2018. Intensive Care Med Exp*. 2018;6(S2):417. <https://doi.org/10.1186/s40635-018-0201-6>
- Suárez Rovira N, Saravia Moya A, Nanwani Nanwani K, Quintana-Díaz M. Tinzaparina: ¿Útil en el tratamiento de la trombosis venosa profunda extensa del paciente crítico con flegmasia cerúlea dolens? In: *Biblioteca de Casos Clínicos con tinzaparina LEO Academy*. 2018. p. 10–5.
- Cáceres Giménez N, Gutiérrez Mavarez C, Nanwani Nanwani K, Cantero Escribano J, Civantos Martín B, Martínez Méndez K, et al. Is enzymatic debridement better in critically burned patients? 38th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine. *Crit Care*. 2018;22(Suppl 1):155. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-1973-5>
- Suárez Rovira N, Nanwani Nanwani K, Saravia Moya A, García Erce J, Muñoz M, Quintana-Díaz M. Prothrombin complex concentrate in the intensive care unit: does it offer benefits beyond anticoagulation reversal? *Abstracts of the 18th Annual NATA Symposium on Patient Blood Management, Haemostasis and Thrombosis. Transfus Med*. 2017;27(Suppl. 1):22–71. <https://doi.org/10.1111/tme.12417>
- Flores Cabeza E, Nanwani Nanwani K, Suárez Rovira N, Saravia Moya A, Herrero de Lucas E, Sánchez Sánchez M, et al. Should resuscitation in critical burn patients be started based on parkland formula? *ESICM Lives 2017. Intensive Care Med Exp*. 2017;5(S2):93. <https://doi.org/10.1186/s40635-017-0151-4>
- Nanwani Nanwani K, Saravia Moya A, Suárez Rovira A, Martínez Virto A, Quintana Díaz M. Varón de 70 años con parada respiratoria secundaria a angioedema. *Med Intensiva*. 2016;40(6):385–7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2015.11.001>

- Nanwani Nanwani K, Ruiz Ares G. Varón de 35 años con encefalopatía tóxica. In: Revista Neurorecordings. Navandu; 2016. p. 1. <https://neurorecordings.com/es/node/3930>
- Nanwani Nanwani K, Saravia Moya A, Suárez Rovira N, Borobia A, Estébanez M, Quintana-Díaz M. Albúmina en el paciente crítico: sepsis grave y shock séptico. ¿Qué futuro le espera? Una revisión sistemática y crítica de la literatura. Urgentia. 2015;1(3):23–32.

FIGURAS Y TABLAS ANEXAS

13. FIGURAS Y TABLAS ANEXAS

Tabla Anexa 1: Parámetros que evalúan velocidad de formación y fortaleza del coágulo (ROTEM® *delta*).

HEMOSTASIA	PARÁMETRO	VALORES	UNIDAD	SIGNIFICADO
Activación de la coagulación y parámetros de polimerización del coágulo	CT	38-79	s	Tiempo de coagulación: desde el inicio del test hasta llegar a una amplitud de 2mm
	CFT	34-159	s	Tiempo de formación de coágulo: tiempo entre la amplitud de 2mm → 20mm (k = CFT / 60 → en minutos)
	ÁNGULO α	63-83	º	Ángulo entre la línea de base y la tangente en la curva de coagulación en el punto de amplitud de 2mm
	CFR		º	Ratio de formación de coágulo: ángulo entre la línea de base y la tangente en la pendiente máxima
Parámetros de firmeza del coágulo	MCF	50-72	mm	Amplitud máxima del coágulo alcanzado
	MCFt	-	s	Tiempo hasta que se alcanza la amplitud máxima del coágulo
	A5	-	mm	Amplitud del coágulo a los 5 minutos
	MCF (FIBTEM®)	9-25	mm	Amplitud máxima del coágulo alcanzado a base de fibrinógeno (eliminando el plaquetocrito)
Parámetros de lisis del coágulo	LI30	94-100	%	Índice de lisis a los 30 minutos (ratio amplitud / MCF)
	LI45		%	Índice de lisis a los 45 minutos (ratio amplitud / MCF)
Parámetros resultantes del estudio de la curva	G	-	dynas/cm ²	Fuerza elástica del coágulo = 5000xMCF / (100 - MCF) Parámetro que crece exponencialmente en comparación con la amplitud permitiendo una mayor sensibilidad con amplitudes altas
	TPI	-	s ⁻¹	Índice trombotinámico potencial = EMX / 2xK [EMX = 100xMCF / (100-MCF)]. Es un parámetro que describe la coagulación global del paciente.
Parámetros resultantes del estudio de la derivada de la curva	MAXV	-	mm/min	Velocidad máxima de la primera derivada de la curva
	MAXVt	-	s	Tiempo hasta velocidad máxima: tiempo desde el inicio de la reacción hasta el máximo de la primera derivada
	AUC	-	mmxmin	Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta la MCF)
	AR5	-	mm ²	Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta el minuto 5)

Todos los valores corresponden al EXTEM® (que evalúa la vía extrínseca y común) salvo el MCF FIBTEM® (que evalúa la función del fibrinógeno). Se especifica el rango de normalidad basado en los establecidos por la empresa Tem International GmbH®, comercializadora de la ingeniería ROTEM®.

Tabla Anexa 2: Resumen de las diferentes pruebas de coagulación.

HEMOSTASIA		ROTEM® (EXTEM®)	CAT®	COAGULACIÓN CONVENCIONAL
PRIMARIA		<ul style="list-style-type: none"> CFT ÁNGULO α CFR 		<ul style="list-style-type: none"> Plaquetas (recuento) VPM
SECUNDARIA	ACTIVACIÓN DE LA COAGULACIÓN <ul style="list-style-type: none"> Parámetros de polimerización del coágulo: 	<ul style="list-style-type: none"> CT CFT ÁNGULO α CFR 		<ul style="list-style-type: none"> TP AP INR T cefalina R cefalina
	<ul style="list-style-type: none"> Generación de trombina (independiente de plaquetas y fibrinógeno): 		<ul style="list-style-type: none"> LAGTIME IV TTPICO PICO ETP 	
	PARÁMETROS DE FIRMEZA DEL COÁGULO <ul style="list-style-type: none"> Parámetros derivados del análisis de la curva: Parámetros resultantes del estudio de la derivada de la curva: 	<ul style="list-style-type: none"> MCF MCFt A5 MCF (FIBTEM®) 		<ul style="list-style-type: none"> FBN derivado Hto Plaquetas (recuento)
FIBRINOLISIS		<ul style="list-style-type: none"> LI30 LI45 		

TP: Tiempo de protrombina. AP: Actividad de protrombina. INR: Ratio internacional normalizada. FBN: Fibrinógeno derivado. T cefalina: Tiempo de cefalina. R cefalina: Ratio de cefalina. Plaquetas: recuento de plaquetas. VPM: Volumen plaquetar medio. Hb: hemoglobina. Hto: Hematocrito. VCM: Volumen corpuscular medio. CT: Tiempo de coagulación (desde el inicio del test hasta llegar a una amplitud de 2mm). CFT: Tiempo de formación de coágulo (tiempo entre la amplitud de 2mm hasta la amplitud de 20mm). Ángulo α : Ángulo entre la línea de base y la tangente en la curva de coagulación en el punto de amplitud de 2mm. CFR: Ratio de formación de coágulo (ángulo entre la línea de base y la tangente en la pendiente máxima). MCF: Amplitud máxima del coágulo alcanzado. MCFt: Tiempo hasta que se alcanza la amplitud máxima del coágulo. A5: Amplitud del coágulo a los 5 minutos. MCF FIBTEM: Amplitud máxima del coágulo alcanzado a base de fibrinógeno (eliminando el plaquetocrito). LI30: Índice de lisis a los 30 minutos. LI45: Índice de lisis a los 45 minutos. G: Fuerza elástica del coágulo. TPI: Índice trombotinámico potencial. MAXV: Velocidad máxima de la primera derivada de la curva. MAXVt: Tiempo hasta velocidad máxima (tiempo desde el inicio de la reacción hasta el máximo de la primera derivada). AUC: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta la MCF). AR5: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta el minuto 5). ETP: Potencial endógeno de trombina. Lagtime: tiempo de latencia. Pico: máxima concentración de trombina alcanzada. TTPICO: tiempo al pico. IV: Índice de velocidad.

Tabla Anexa 3: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación convencionales en D1, D_{in} y D7.

	D1	DIN	D7	RANGO DE NORMALIDAD	DIFERENCIAS ENTRE DÍAS		
					D1 – DIN Dif(1-IN)	DIN – DIA 7 Dif(IN-7)	D1 – D7 Dif(1-7)
TP (s)	8,39 ± 0,47	8,64 ± 1,26	8,7 ± 1,27		+0,25 ([-0,59]- 1,09; p=1)	+0,06 ([-1,14]-1,25; p=1)	+0,31 ([-0,69]-1,31; p=1)
AP (%)	101,14 ± 9,63	107,36 ± 10,54	107,07 ± 9,49	70-120	+6,21 (0,12-12,31; p=0,045)**	-0,29 ([-4,06]-3,48; p=1)	+5,93 ([-1,03]-12,87; p=0,11)
INR	1,01 ± 0,06	0,98 ± 0,06	0,96 ± 0,06	0,8-1,2	-0,03 ([-0,06]-0,01; p=0,12)	-0,01 ([-0,05]-0,03; p=1)	-0,04 ([-0,1]-0,01; p=0,16)
FBN (mg/dL)	363 ± 120,09	531,43 ± 158,41 ¥ 64,29% (39,19-89,39)↑	502,5 ± 160,82 ¥ 57,14% (31,22-83,07)↑	150-450	+168,43 (55,89- 280,97; p=0,04)**	-28,93 ([-133,15]- 75,29; p=1)	+139,5 ([-6,99]- 285,99; p=0,06)*
T cefalina (s)	21,81 ± 2,46	22,91± 2,1	22,37 ± 2,17		+1,1 ([-0,74]-2,94; p=0,37)	-0,54 ([-2,04]-0,95; p=1)	+0,56 ([-1,63]-2,74; p=1)
R cefalina	0,84 ± 0,09	0,88 ± 0,08	0,85 ± 0,08	0,8-1,2	+0,04 ([-0,03]-0,12; p=0,46)	-0,03 ([-0,08]-0,03; p=0,78)	+0,02 ([-0,07]-0,1; p=1)
Plaquetas (x10 ³ /µL)	228,93 ± 45,94	243,14 ± 74,19	278,21± 53,02	150-370	+14,21 ([-25,26]- 53,69; p=1)	+35,07 (1,56- 68,58; p=0,039)**	+49,29 (14,14- 84,43; p=0,006)**
VPM (fL)	7,7 ± 0,87	8,04 ± 1,29	7,98 ± 1,65	5,9-9,9	+0,34 ([-0,41]-1,09; p=0,69)	-0,06 ([-1,1]-0,97; p=1)	+0,28 ([-0,75]-1,31; p=1)
Hb (g/dL)	13,1 ± 1,95	11,65 ± 1,59 ¥ 64,29% (39,19-89,39)↓	11,46 ± 1,61 ¥ 64,29% (39,19-89,39)↓	11,8-15,8	-1,45 ([-2,9]-0,07; p=0,051)*	-0,19 ([-0,75]-0,37; p=1)	-1,64 ([-3,14]-[-0,15]; p=0,03)**
Hto (%)	40,14 ± 5,51	36,19 ± 4,66	35,93 ± 4,99	35-45	-3,95 ([-8,18]-0,28; p=0,07)*	-0,26 ([-1,89]-1,36; p=1)	-4,21 ([-8,54]-0,11; p=0,057)*
VCM (fL)	91,98 ± 6,7	92,34 ± 6,39	92,99 ± 6,59	80-101	+0,36 ([-1,06]-1,78; p=1)	+0,66 ([-0,02]-1,34; p=0,059)*	+1,01 ([-0,66]-2,68; p=0,36)

Se especifica significación estadística ** (p<0,05) y * (p<0,1). ¥: Valor por encima (↑) o por debajo (↓) del rango de normalidad en >50% de la muestra (se especifica el intervalo de confianza al 95% para la probabilidad). TP: Tiempo de protrombina. AP: Actividad de protrombina. INR: Ratio internacional normalizada. FBN: Fibrinógeno derivado. T cefalina: Tiempo de cefalina. R cefalina: Ratio de cefalina. Plaquetas: recuento de plaquetas. VPM: Volumen plaquetar medio. Hb: hemoglobina. Hto: Hematocrito. VCM: Volumen corpuscular medio. Se especifica el rango (con respecto al rango de normalidad basado en los establecidos por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Paz). DÍA IN = DIN = Día intermedio

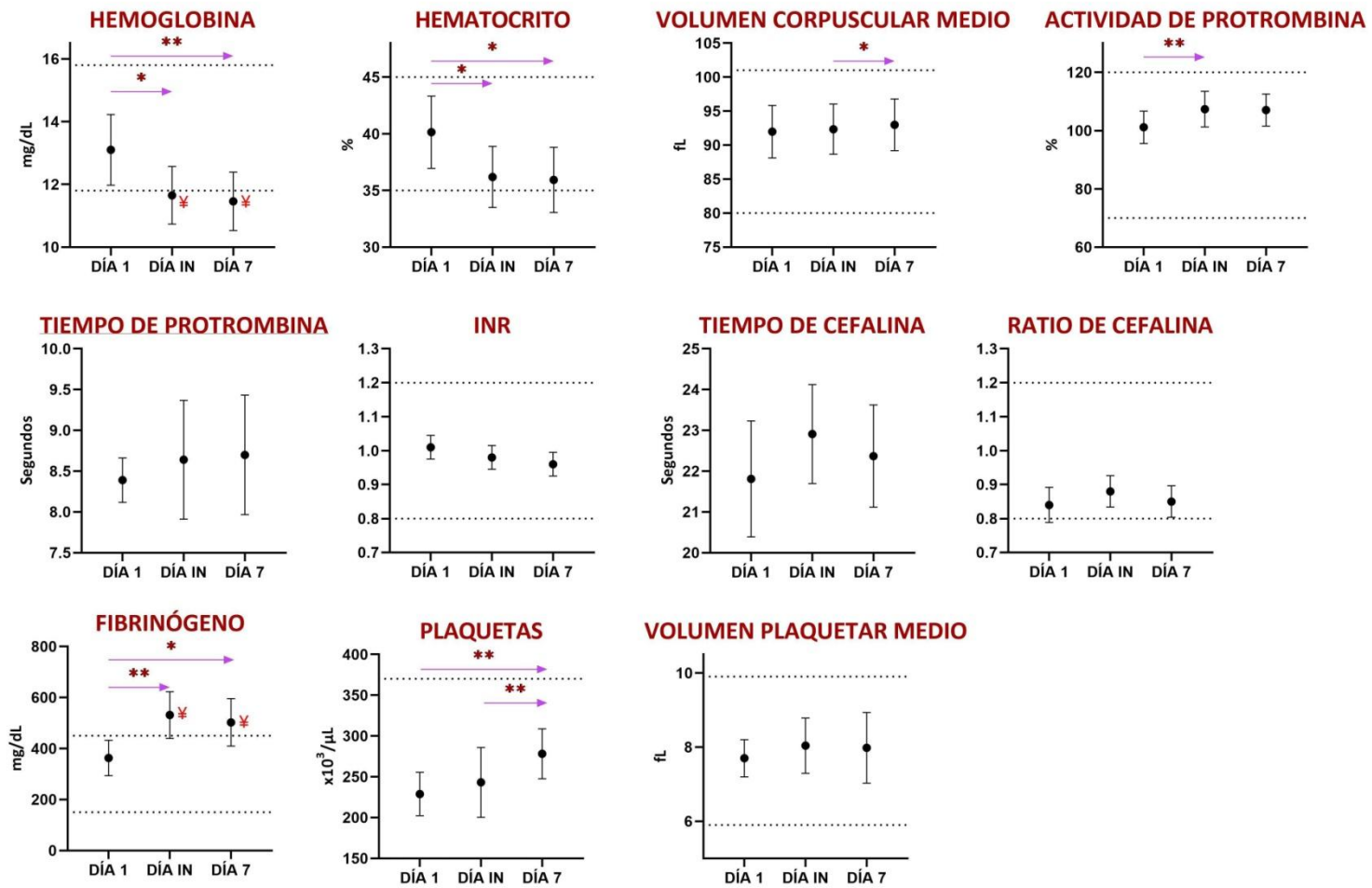


Figura Anexa 1: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación convencionales en el D1, Din y D7.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. * : $p < 0,1$. ** : $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. † : Valor de media fuera de rango de normalidad. Día IN = Din = Día intermedio

Tabla Anexa 4: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación por ROTEM® en D1, D_{in} y D7.

ROTEM®	D1	DIN	D7	RANGO DE NORMALIDAD	DIFERENCIAS ENTRE DÍAS		
					D1 – DIN Dif(1-IN)	DIN – DÍA 7 Dif(IN-7)	D1 – D7 Dif(1-7)
CT (s)	59,43 ± 14,13	69,43 ± 13,35	67,14 ± 14,72	38-79	+10 (1,63-18,36; p=0,023)**	-2,29 ([-19,67]- 15,11; p=1)	+7,71 ([-8,66]- 24,08; p=0,52)
CFT (s)	97,71 ± 20,27	74,43 ± 16,71	59,71 ± 19,73	34-159	-23,29 ([-35,24]-[-11,33]; p=0,002)**	-14,71 ([-36,65]- 7,23; p=0,21)	-38 ([-62,62]- [-13,38]; p=0,007)**
Ángulo α (°)	74,57 ± 3,99	77,57 ± 3,99	79,71 ± 2,56	63-83	+3 (1,76-4,24; p=0,001)**	+2,14 ([-1,4]- 5,69; p=0,28)	+5,14 (1,53- 8,76; p=0,01)**
CFR (°)	76,14 ± 2,55	78,14 ± 3,58	80,57 ± 2,23	-	+2 ([-0,03]-4,03; p=0,053)*	+2,43 ([-1,15]- 6,01; p=0,2)	+4,43 (1,31- 7,54; p=0,01)**
MCF (mm)	64,86 ± 3,8	69,43 ± 5,09	72,71 ± 5,44	50-72	+4,57 (0,16-8,99; p=0,043)**	+3,29 ([-2,07]- 8,64; p=0,27)	+7,86 (0,92-14,79; p=0,029)**
MCFt (s)	1754,57 ± 198,4	1549,57 ± 262,72	1460 ± 199	-	-205 ([-426,94]- 16,94; p=0,07)*	-89,57 ([-389,57]- 210,43; p=1)	-294,57 ([-614,84]- 25,71; p=0,07)*
A5 (mm)	45,14 ± 5,4	51,29 ± 7,16	57,29 ± 8,32	-	+6,14 (0,56-11,72; p=0,033)**	+6 ([-1,95]-13,96; p=0,14)	+12,14 (1,71-22,57; p=0,026)**
MCF FIBTEM (mm)	16,83 ± 3,06	33,66 ± 18,94 ¥ 77,78% (50,62-104,94)↑	45 ± 27,78 ¥ 54,55% (25,12-83,97)↑	9-25	+16,83 ([-12,58]- 46,25; p=0,23)	+11,33 ([-22,12]- 44,8; p=0,86)	+28,16 ([-11,56]- 67,89; p=0,16)
LI30 (%)	100	99,71 ± 0,49	99,71 ± 0,49	94-100	-0,29 ([-0,89]- 0,32; p=0,52)	0 ([-0,72]- 0,72; p=1)	-0,29 ([-0,89]- 0,32; p=0,52)
LI45 (%)	97,25 ± 4,27	97,75 ± 1,89	97,25 ± 2,06	-	+0,5 ([-5,28]- 6,28; p=1)	-0,5 ([-4,71]- 3,71; p=1)	0 ([-8,18]-8,18; p=1)
G (dynas/cm ²)	9409,57 ± 1720,74	11784,86 ± 3604,76	13928,29 ± 3805,65	-	+2375,28 ([-603,54]- 5354,11; p=0,12)	+2143,43 ([-1611,89]- 5898,75; p=0,33)	+4518,71 (211,35- 8826,07; p=0,041)**
TPI (s ⁻¹)	63,14 ± 30,26	107,29 ± 71,75	166 ± 101,21	-	+44,14 ([-10,33]- 98,62; p=0,11)	+58,71 ([-39,62]- 157,05; p=0,29)	+102,86 ([-7,58]- 213,3; p=0,07)*
MaxV (mm/min)	16,86 ± 3,8	20,57 ± 6,45	25,57 ± 7,18	-	+3,71 ([-0,33]- 7,75; p=0,07)*	+5 ([-2,21]-12,21; p=0,19)	+8,71 (1- 16,43; p=0,03)**
MaxVt (s)	73,86 ± 38,46	84,57 ± 21,15	88,43 ± 21,1	-	+10,71 ([-21,86]- 43,29; p=0,96)	+3,86 ([-22,16]- 29,88; p=1)	+14,57 ([-38,19]- 67,33; p=1)
AUC (mmxmin)	6430,43 ± 410,28	6887,29 ± 486,92	7220,57 ± 557,38	-	+456,86 (34,57- 879,14; p=0,036)**	+333,29 ([-277,66]- 944,23; p=0,37)	+790,14 (40,06- 1540,23; p=0,04)**
AR5 (mm ²)	275,57 ± 45,48	326,86 ± 59,05	380,29 ± 71,83	-	+51,29 (15,92- 86,65; p=0,009)**	+53,42 ([-16,19]- 123,05; p=0,14)	+104,71 (24,38- 185,05; p=0,016)**

Se especifica significación estadística ** (p<0,05) y * (p<0,1). ¥: Valor por encima (↑) o por debajo (↓) del rango de normalidad en >50% de la muestra (se especifica el intervalo de confianza al 95% para la probabilidad). CT: Tiempo de coagulación (desde el inicio del test hasta llegar a una amplitud de 2mm). CFT: Tiempo de formación de coágulo (tiempo entre la amplitud de 2mm hasta la amplitud de 20mm). Ángulo α: Ángulo entre la línea de base y la tangente en la curva de coagulación en el punto de amplitud de 2mm. CFR: Ratio de formación de coágulo (ángulo entre la línea de base y la tangente en la pendiente máxima). MCF: Amplitud máxima del coágulo alcanzado. MCFt: Tiempo hasta que se alcanza la amplitud máxima del coágulo. A5: Amplitud del coágulo a los 5 minutos. MCF FIBTEM: Amplitud máxima del coágulo alcanzado a base de fibrinógeno (eliminando el plaquetocrito). LI30: Índice de lisis a los 30 minutos. LI45: Índice de lisis a los 45 minutos. G: Fuerza elástica del coágulo. TPI: Índice trombotinámico potencial. MAXV: Velocidad máxima de la primera derivada de la curva. MAXVt: Tiempo hasta velocidad máxima (tiempo desde el inicio de la reacción hasta el máximo de la primera derivada). AUC: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta la MCF). AR5: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta el minuto 5). Se especifica el rango de normalidad basado en los establecidos por la empresa Tem International GmbH®, comercializadora de la ingeniería ROTEM®. DÍA IN = DIN = Día intermedio

ESTUDIO DEL PERFIL INFLAMATORIO Y DE LA COAGULOPATÍA ASOCIADA A LA HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ANEURISMÁTICA

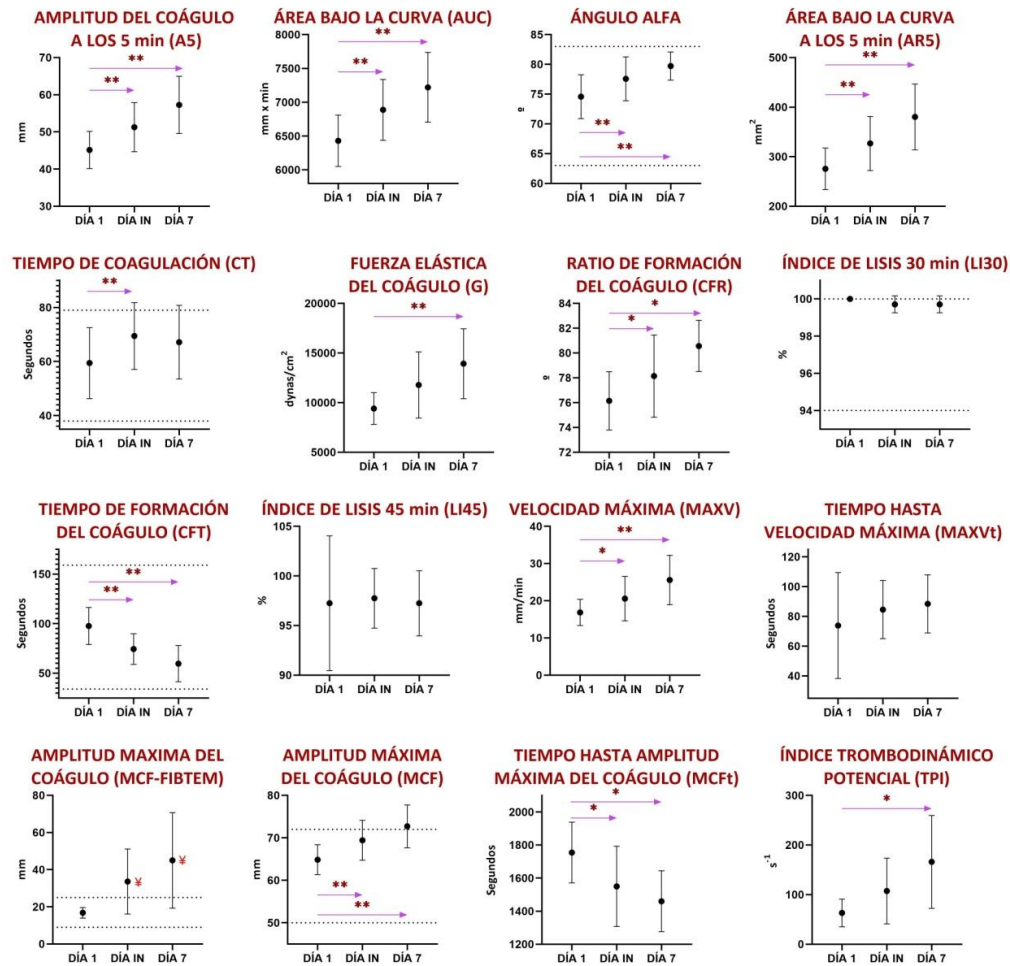


Figura Anexa 2: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación por ROTEM® en D1, Din y D7.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: p<0,1. **: p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = DIN = Día intermedio

Tabla Anexa 5: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación por CAT® en D1, D_{in} y D7.

CAT		D1	DIN	D7	RANGO DE NORMALIDAD	DIFERENCIAS ENTRE DÍAS		
						D1 – DIN Dif(1-IN)	DIN – DIA 7 Dif(IN-7)	D1 – D7 Dif(1-7)
ETP (Nm x min)	PPP	1418,5 ± 255,59	1465,57 ± 463,31	1320,65 ± 343,42	1186 – 1472	+47,07 ([-320,41]- 414,54; p=1)	-144,91 ([-352,98]- 63,14; p=0,21)	-97,85 ([-410,15]- 214,45; p=1)
	MP	1325,25 ± 242,97	1289,18 ± 471,61	1196,7 ± 366,06	1130 – 1420	-36,08 ([-521,14]-448,99; p=1)	-92,48 ([-397,38]- 212,43; p=1)	-128,55 ([-464,94]- 207,84; p=0,87)
	PRP	1309,95 ± 265,78	1121,4 ± 479,61	860,05 ± 379,34	862 – 1218	-188,55 ([-550,27]- 173,17; p=0,48)	-261,35 ([-631,06]- 108,36; p=0,2)	-449,9 ([-756,03]-[- 143,77]; p=0,006)**
LAGTIME (min)	PPP	5,62 ± 1,65	8,24 ± 3,08 ¥ 76,92% (54,02-99,83)↑	10,44 ± 2,34 ¥ 100%↑	4,4 – 5,5	+ 2,62 (1,19 - 4,05; p=0,001)**	+ 2,2 ([-0,1]-4,51; p=0,06)**	+ 4,82 ([3,12- 6,52; p<0,001)**
	MP	11,28 ± 3,62	14,52 ± 7,81 9,09 ± 2,73	17,4 ± 6,44	10 – 15	+3,25 ([-3,06]- 9,56; p=0,5)	+2,87 ([-6,33]- 12,08; p=1)	+6,12 ([-0,9]- 13,14; p=0,09)*
	PRP	6,41 ± 1,12	¥ 64,29% (39,19-89,39)↑	11,93 ± 2,63 ¥ 100%↑	6,5 – 8	+2,68 ([0,87]- 4,5; p=0,06)**	+2,84 ([-0,17]- 5,84; p=0,066)*	+5,52 (3,13- 7,91; p<0,001)**
PICO (nM)	PPP	307,83 ± 66,94 ¥ 60% (35,21-84,79)↑	289,77 ± 104,26 ¥ 57,14% (31,22-83,07)↑	232,17 ± 83,66	217 – 287	-18,05 ([-101,54]- 65,44; p=1)	-57,61 ([-141,81]- 26,6; p=0,23)	-75,66 ([-145,34]-[- 5,98]; p=0,033)**
	MP	308,92 ± 66,28	277,78 ± 143,21	220,97 ± 71,52 ¥ 61,54% (35,09-87,99)↓	260 – 326	-31,14 ([-170,69]- 108,42; p=1)	-56,81 ([-155,36]- 41,74; p=0,38)	-87,95 ([-175,47]- [-0,42]; p=0,049)**
	PRP	105,75 ± 32,18	82,98 ± 55,86	51,52 ± 24,3 ¥ 69,23% (44,14-94,32)↓	62 – 99	-22,77 ([-61,55]- 16; p=0,36)	-31,46 ([-76,18]- 13,25; p=0,21)	-54,24 ([-83,33]-[-25,14]; p=0,001)**
TTPICO (min)	PPP	7,94 ± 1,83	10,76 ± 3,38 ¥ 69,23% (44,14-94,32)↑	13,39 ± 2,49 ¥ 92,31% (77,82-100)↑	7,2 – 8,5	+ 2,83 (1,17- 4,48; p=0,002)**	+ 2,63 ([-0,09]- 5,35; p=0,059)*	+ 5,45 (3,58 - 7,33; p<0,001)**
	MP	13,46 ± 3,87	17,03 ± 8,52 ¥ 57,14% (31,22-83,07)↑	20,15 ± 6,66 ¥ 61,54% (35,09-87,99)↑	12 – 17	+ 3,56 ([-3,27]- 10,4; p=0,48)	+ 3,12 ([-6,59]- 12,83; p=1)	+ 6,69 ([-0,62]-14,01; p=0,075)*
	PRP	11,23 ± 1,73	14,5 ± 3,48 ¥ 57,14% (31,22-83,07)↑	17,43 ± 2,6 ¥ 90% (71,41-100)↑	12 – 14	+3,27 (0,97- 5,56; p=0,07)**	+2,94 ([-0,89]- 6,76; p=0,15)	+6,2 (3-9,41; p=0,001)**
IV (nM/min)	PPP	137,9 ± 43,11 ¥ 73,33% (50,95-95,71)↑	125,87 ± 69,67 ¥ 53,85% (26,75-80,95)↑	85,06 ± 43,7	74 – 119	-12,03 ([-67,16]- 43,11; p=1)	-40,8 ([-105,26]- 23,66; p=0,29)	-52,83 ([-91,97]- [-13,69]; p=0,01)**
	MP	149,47 ± 52,4	141,18 ± 98,97	89,22 ± 42,36 ¥ 69,23% (44,14-94,32)↓	114 – 154	-8,29 ([-93,2]- 76,61; p=1)	-51,95 ([-126,84]- 22,93; p=0,22)	-60,25 ([-114,73]-[- 5,76]; p=0,03)**
	PRP	23,41 ± 10,51 ¥ 53,85% (26,75-80,95)↑	19,05 ± 17,46	9,94 ± 5,26 ¥ 69,23% (44,14-94,32)↓	11 – 20	-4,36 ([-17,64]-8,93; p=1)	-9,11 ([-23,32]-5,09; p=0,28)	-13,47 ([-23,62]- [-3,32]; p=0,011)**

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o * (p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. ETP: Potencial endógeno de trombina. Lagtime: tiempo de latencia. Pico: máxima concentración de trombina alcanzada. TTPICO: tiempo al pico. IV: Índice de velocidad. DÍA IN = DIN = Día intermedio

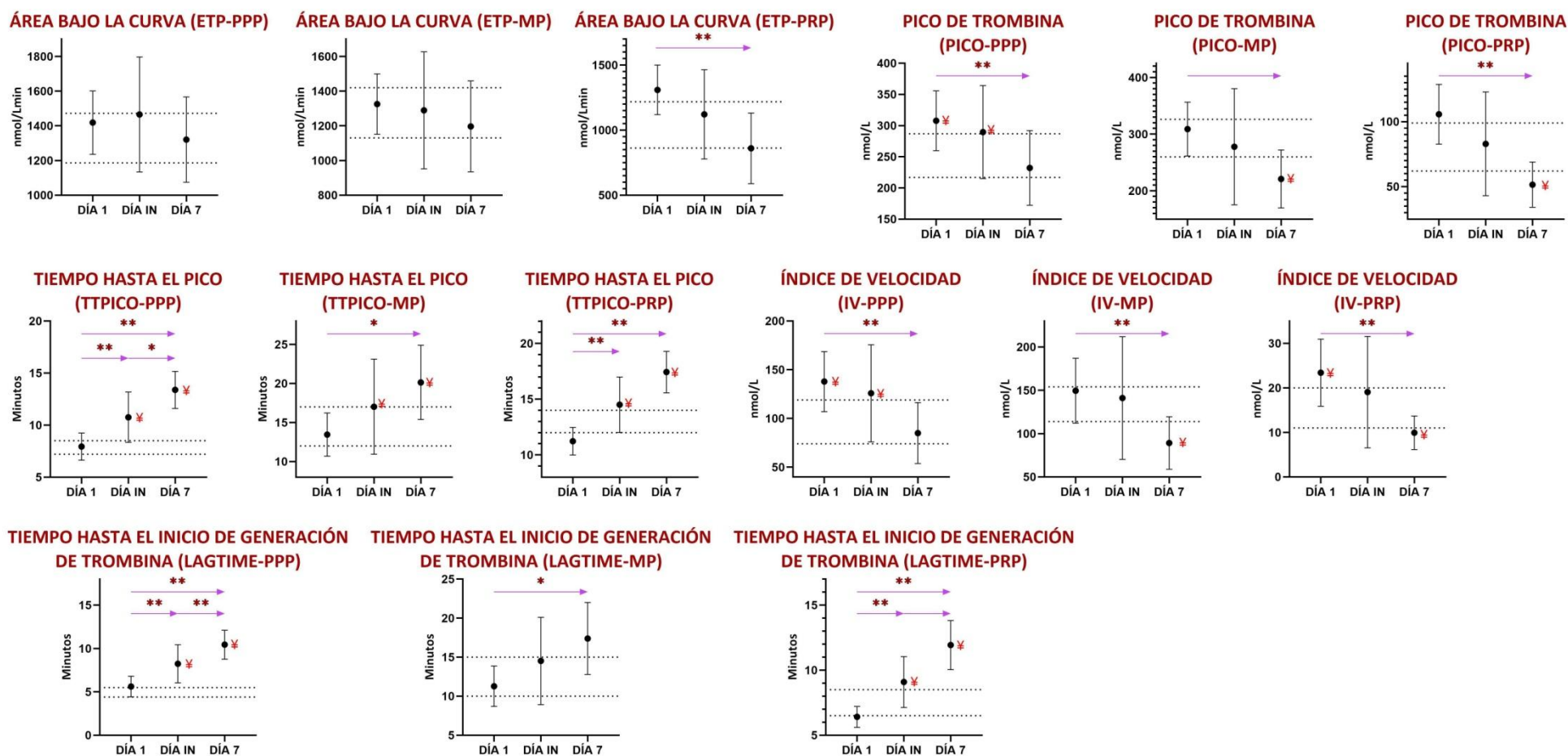


Figura Anexa 3: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación por CAT® en D1, Din y D7.

El punto negro indica media e IC 95%. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: p<0,1. **: p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. ETP: Potencial endógeno de trombina. Lagtime: tiempo de latencia. Pico: máxima concentración de trombina alcanzada. TTPICO: tiempo al pico. IV: Índice de velocidad. Día IN = DIN = Día intermedio

Tabla Anexa 6: Descripción de la evolución de los parámetros de los parámetros de coagulación convencionales en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia o no de vasoespasmo.

	VASOESPASMO	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL VASOESPASMO EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
TP (s)	NO (n=10)	8,51 ± 0,44	8,47 ± 1,05	8,76 ± 1,29	-0,41 ([-0,99]-0,17; p=0,15)	+0,61 ([-1,04]-2,25; p=0,44)	-0,21 ([-1,91]-1,49; p=0,79)
	SÍ (n=4)	8,1 ± 0,48	9,08 ± 1,8	8,55 ± 1,39			
AP (%)	NO (n=10)	99,2 ± 8,94	107,5 ± 10,74	106,5 ± 9,47	+6,8 ([-5,39]-18,99; p=0,25)	-0,5 ([-14,63]-13,63; p=0,94)	+2 ([-10,67]-14,67; p=0,74)
	SÍ (n=4)	106 ± 10,86	107 ± 11,6	108,5 ± 10,85			
INR	NO (n=10)	1,02 ± 0,06	0,98 ± 0,06	0,97 ± 0,07	-0,05 ([-0,12]-0,03; p=0,23)	-0,05 ([-0,08]-0,07; p=0,89)	-0,02 ([-0,10]-0,06; p=0,61)
	SÍ (n=4)	0,97 ± 0,05	0,98 ± 0,05	0,95 ± 0,06			
FBN (mg/dL)	NO (n=10)	346,3 ± 93,65	528,1 ± 172,15 ¥ 70% (41,60-98,40)↑	464,1 ± 165,95	+58,45 ([-98,42]- 215,32; p=0,43)	+11,65 ([-200,76]- 224,06; p=0,91)	+134,4 ([-64,10]- 332,91; p=0,16)
	SÍ (n=4)	404,75 ± 181,48	539,75 ± 140,38	598,5 ± 110,67 ¥ 100%↑			
T cefalina (s)	NO (n=10)	21,63 ± 2,21	22,41 ± 2,17	22,13 ± 2,32	+0,64 ([-2,64]- 3,93; p=0,68)	+1,76 ([-0,82]- 4,36; p=0,16)	+0,84 ([-2,02]-3,71; p=0,53)
	SÍ (n=4)	22,28 ± 3,36	24,18 ± 1,42	22,98 ± 1,89			
R cefalina	NO (n=10)	0,84 ± 0,08	0,87 ± 0,08	0,84 ± 0,08	-0,02 ([-0,14]-0,12; p=0,8)	+0,04 ([-0,07]-0,14; p=0,48)	+0,03 ([-0,07]-0,13; p=0,5)
	SÍ (n=4)	0,83 ± 0,13	0,9 ± 0,07	0,88 ± 0,05			
Plaquetas (x10 ³ /µL)	NO (n=10)	219,1 ± 37,45	225,9 ± 55,4	259,7 ± 47,09	+34,4 ([-23,3]- 92,11; p=0,22)	+60,35 ([-31,67]- 152,37; p=0,18)	+64,8 (6,5-123,1; p=0,032)**
	SÍ (n=4)	253,5 ± 61,72	286,25 ± 105,72	324,5 ± 39,1			
VPM (fL)	NO (n=10)	7,74 ± 1,01	7,98 ± 1,18	8,03 ± 1,8	-0,14 ([-1,31]- 1,03; p=0,8)	+0,22 ([-1,51]-1,95; p=0,79)	-0,18 ([-2,39]-2,03; p=0,86)
	SÍ (n=4)	7,6 ± 0,48	8,2 ± 1,74	7,85 ± 1,45			
Hb (g/dL)	NO (n=10)	13,62 ± 1,99	12,05 ± 1,68	11,88 ± 1,68	-1,82 ([-4,18]- 0,53; p=0,12)	-1,4 ([-3,33]- 0,54; p=0,14)	-1,48 ([-3,43]- 0,47; p=0,12)
	SÍ (n=4)	11,8 ± 1,23	10,65 ± 0,73 ¥ 100%↓	10,4 ± 0,83 ¥ 100%↓			
Hto (%)	NO (n=10)	41,61 ± 5,66	37,35 ± 4,91	37,23 ± 5,16	-5,14 ([-11,78]- 1,51; p=0,12)	-4,05 ([-9,76]- 1,65; p=0,15)	-4,56 ([-10,6]- 1,49; p=0,13)
	SÍ (n=4)	36,48 ± 3,2	33,3 ± 2,47 ¥ 100%↓	32,68 ± 2,88 ¥ 100%↓			
VCM (fL)	NO (n=10)	94,19 ± 3,17	94,66 ± 2,3	95,42 ± 1,7	-7,74 ([-15,31]-[-0,173]; p=0,046)**	-8,14 ([-15,01]-[- 1,26]; p=0,024)**	-8,5 ([-15,55]-[- 1,45]; p=0,022)**
	SÍ (n=4)	86,45 ± 10,38	86,53 ± 9,89	86,93 ± 10,53			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. ¥: Valor por encima (↑) o por debajo (↓) del rango de normalidad en >50% de la muestra (se especifica el intervalo de confianza al 95% para la probabilidad). TP: Tiempo de protrombina. AP: Actividad de protrombina. INR: Ratio internacional normalizada. FBN: Fibrinógeno derivado. T cefalina: Tiempo de cefalina. R cefalina: Ratio de cefalina. Plaquetas: recuento de plaquetas. VPM: volumen plaquetar medio. Hb: hemoglobina. Hto: Hematocrito. VCM: Volumen corpuscular medio. DÍA IN = DIN = Día intermedio

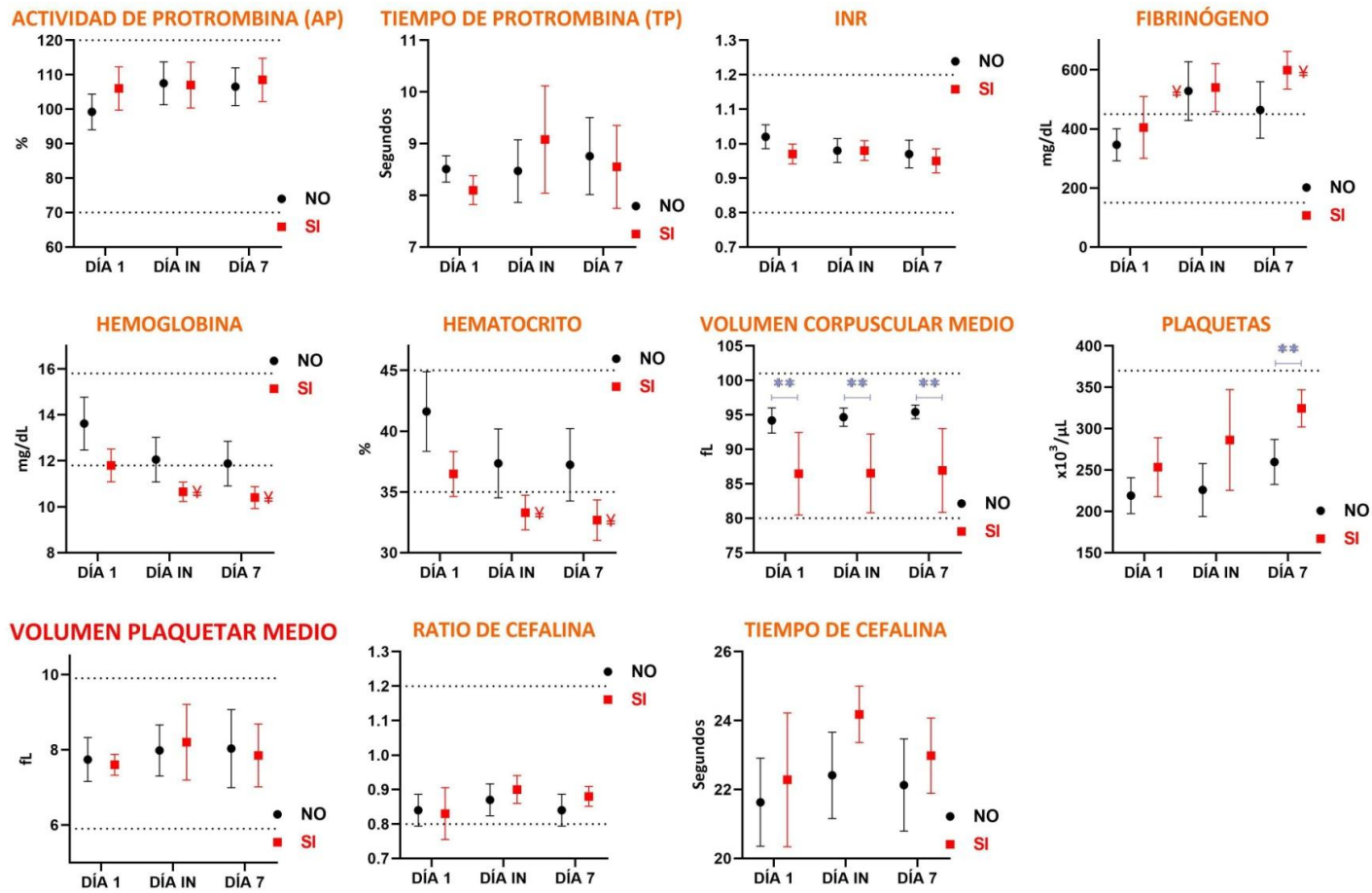


Figura Anexa 4: Descripción de la evolución de los parámetros de los parámetros de coagulación convencionales en D1, Din y D7 con respecto a la presencia (SI) o ausencia (NO) de vasoespasmo.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. *: p<0,1. **: p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media fuera de rango de normalidad. Día IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 7: Descripción de la evolución de los parámetros de los parámetros de coagulación por ROTEM® en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia (SI) o ausencia (NO) de vasoespasmo.

	VASOESPASMO	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL VASOESPASMO EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
CT (s)	NO	55 ± 9,13	64 ± 3,37	57,5 ± 10,75	+10,33 ([-17,64]- 38,3; p=0,39)	+12,67 ([-12,09]- 37,42; p=0,25)	+22,5 (4,23-40,77; p=0,025)**
	SÍ	65,33 ± 19,55	76,67 ± 19,5	80 ± 6,56 ¥ 66,67% (13,32-100)↑			
CFT (s)	NO	103 ± 15,94	77,5 ± 13	72,25 ± 14,73	-12,33 ([-53,56]- 28,9; p=0,48)	-7,17 ([-42,15]- 27,82; p=0,62)	-29,25 ([-55,13]-[-3,37]; p=0,034)**
	SÍ	90,67 ± 26,86	70,33 ± 23,25	43 ± 10,44			
Ángulo α (°)	NO	74,75 ± 4,11	77,75 ± 4,11	78,5 ± 2,38	-0,42 ([-8,99]-8,16; p=0,91)	-0,42 ([-8,99]-8,16; p=0,91)	+2,83 ([-1,61]-7,28; p=0,16)
	SÍ	74,33 ± 4,73	77,33 ± 4,73	81,33 ± 2,08			
CFR (°)	NO	76,5 ± 2,38	78,25 ± 3,59	79,25 ± 1,89	-0,83 ([-6,22]- 4,56; p=0,71)	-0,25 ([-7,94]-7,44; p=0,94)	+3,08 ([-0,13]- 6,3; p=0,057)*
	SÍ	75,67 ± 3,21	78 ± 4,36	82,33 ± 1,15			
MCF (mm)	NO	64 ± 3,56	67,75 ± 2,87	69,25 ± 3,5	+2 ([-5,85]- 9,85; p=0,54)	+3,92 ([-6,07]-13,91; p=0,36)	+8,08 (0,98-15,19; p=0,033)**
	SÍ	66 ± 4,58	71,67 ± 7,23	77,33 ± 3,79 ¥ 100%↑			
MCFt (s)	NO	1686,75 ± 143,33	1423 ± 282,13	1420,25 ± 245,57	+158,25 ([-227,72]- 544,22; p=0,34)	+295,33 ([-156,31]- 746,98; p=0,15)	+92,75 ([-321,74]- 507,24; p=0,59)
	SÍ	1845 ± 256,53	1718,33 ± 113,58	1513 ± 144,81			
A5 (mm)	NO	44,25 ± 4,19	49,5 ± 4,04	52,25 ± 6,4	+2,08 ([-9,28]- 13,44; p=0,66)	+4,17 ([-10,46]- 18,8; p=0,5)	+11,75 ([0,01-23,49; p=0,05])**
	SÍ	46,33 ± 7,57	53,67 ± 10,69	64 ± 5,29			
MCF FIBTEM (mm)	NO	17,25 ± 2,99	36,75 ± 23,63 ¥ 66,67% (28,95-100)↑	50,5 ± 33,79	-1,25 ([-9,29]- 6,79; p=0,69)	-9,25 ([-58,52]- 40,02; p=0,63)	-16,5 ([-87,6]- 54,6; p=0,55)
	SÍ	16 ± 4,24	27,5 ± 2,12 ¥ 66,67% (13,32-100)↑	34 ± 8,49 ¥ 100%↑			
Li30 (%)	NO	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5	0 (p=1)	+0,5 ([-0,37]-1,38; p=0,2)	-0,08 ([-1,13]-0,96; p=0,85)
	SÍ	100	100	99,67 ± 0,58			
Li45 (%)	NO	95,5 ± 6,36	97 ± 2,83	97 ± 2,83	+3,5 ([-16,33]- 23,33; p=0,53)	+1,5 ([-7,37]-10,37; p=0,54)	+0,5 ([-10,25]- 11,26; p=0,86)
	SÍ	99 ± 1,41	98,5 ± 0,71	97,5 ± 2,12			
G (dynas/cm ²)	NO	8990,5 ± 1339,24	10586,5 ± 1368,05	11468,75 ± 1642,09	+977,83 ([-2548,11]- 4503,78; p=0,51)	+2796,17 ([-4258,8]-9851,13; p=0,36)	+5738,92 (894,85-10582,98; p=0,029)**
	SÍ	9968,33 ± 2317,96	13382,67 ± 5428,98	17207,67 ± 3342,77			
TPI (s ⁻¹)	NO	54,25 ± 16,28	84 ± 18,11	99,5 ± 30,39	+20,75 ([-39,81]- 81,31; p=0,42)	+54,33 ([-86,77]- 195,43; p=0,37)	+155,17 (30,43-279,91; p=0,024)**
	SÍ	75 ± 44,51	138,33 ± 111,45	254,67 ± 93,31			
MaxV (mm/min)	NO	17,5 ± 4,36	20,75 ± 7,32	21,5 ± 5,74	-1,5 ([-9,5]- 6,5; p=0,65)	-0,41 ([-14,28]- 13,45; p=0,94)	+9,5 ([-1,43]- 20,43; p=0,076)*
	SÍ	16 ± 3,6	20,33 ± 6,66	31 ± 5,29			
MaxVt (s)	NO	59,25 ± 8,34	77 ± 12,33	80,5 ± 26,1	+34,08 ([-38,76]- 106,93; p=0,28)	+17,67 ([-23,03]- 58,37; p=0,32)	+18,5 ([-21,59]- 58,59; p=0,29)
	SÍ	93,33 ± 57,77	94,67 ± 29,09	99 ± 4,58			
AUC (mmxmin)	NO	6323,75 ± 361,39	6731,25 ± 270,54	6865,25 ± 336,17	+248,92 ([-585,78]- 1083,61; p=0,48)	+364,08 ([-595,85]- 1324,02; p=0,37)	+829,08 (102,03-1556,14; p=0,033)**
	SÍ	6572,67 ± 505,93	7095,33 ± 698,47	7694,33 ± 416,32			
AR5 (mm ²)	NO	264,5 ± 33,03	311,25 ± 28,88	333,75 ± 46,39	+25,83 ([-67,36]- 119,03; p=0,51)	+36,42 ([-83,48]- 156,32; p=0,47)	+108,58 (17,58-199,59; p=0,028)**
	SÍ	290,33 ± 63,22	347,67 ± 89,85	442,33 ± 46,31			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o * (p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. CT: Tiempo de coagulación (desde el inicio del test hasta llegar a una amplitud de 2mm). CFT: Tiempo de formación de coágulo (tiempo entre la amplitud de 2mm hasta la amplitud de 20mm). Ángulo α: Ángulo entre la línea de base y la tangente en la curva de coagulación en el punto de amplitud de 2mm. CFR: Ratio de formación de coágulo (ángulo entre la línea de base y la tangente en la pendiente máxima). MCF: Amplitud máxima del coágulo alcanzado. MCFt: Tiempo hasta que se alcanza la amplitud máxima del coágulo. A5: Amplitud del coágulo a los 5 minutos. MCF FIBTEM: Amplitud máxima del coágulo alcanzado a base de fibrinógeno (eliminando el plaquetocrito). Li30: Índice de lisis a los 30 minutos. Li45: Índice de lisis a los 45 minutos. G: Fuerza elástica del coágulo. TPI: Índice tromboelástico potencial. MAXV: Velocidad máxima de la primera derivada de la curva. MAXVt: Tiempo hasta velocidad máxima (tiempo desde el inicio de la reacción hasta el máximo de la primera derivada). AUC: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta la MCF). AR5: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta el minuto 5). DÍA IN = DIN = Día intermedio.

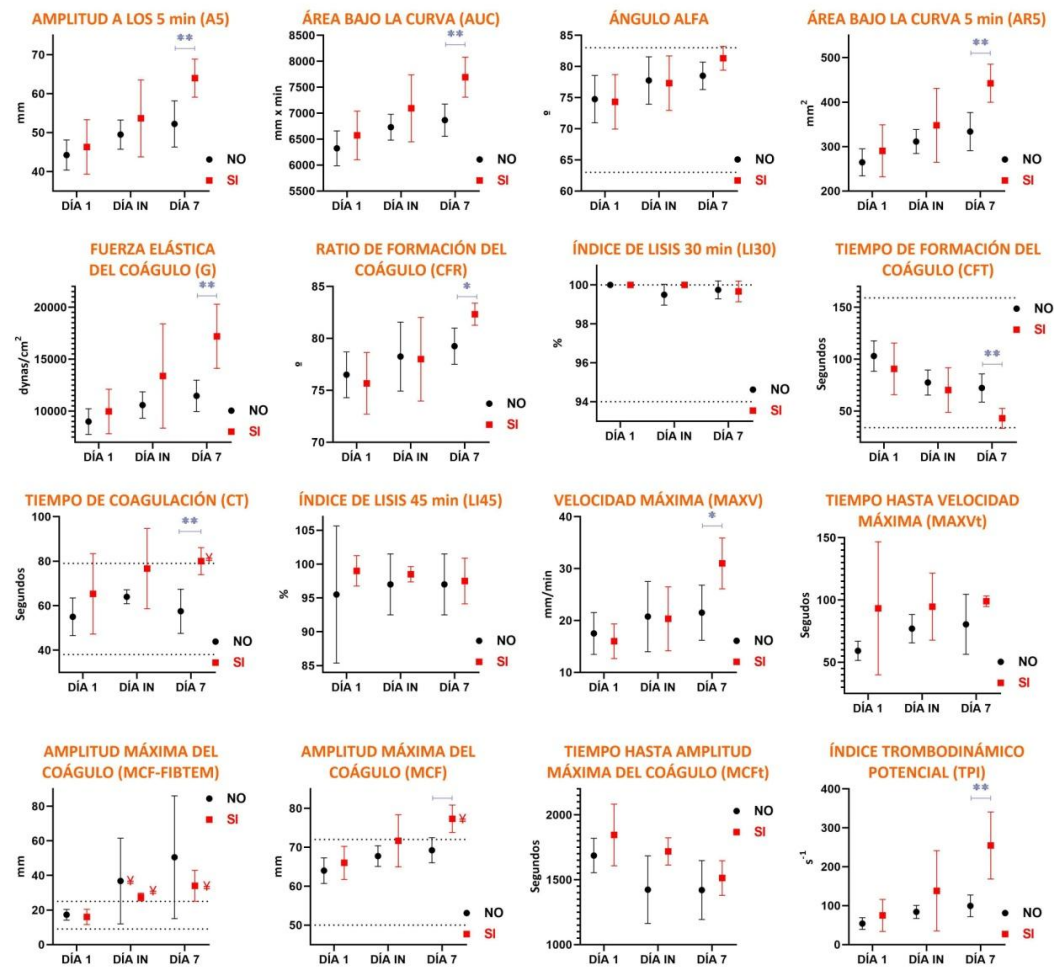


Figura Anexa 5: Descripción de la evolución de los parámetros de los parámetros de coagulación por ROTEM® en D1, Din y D7 con respecto a la presencia (SI) o ausencia (NO) de vasoespasmo.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. * : p<0,1. ** : p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. † : Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 8: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación por CAT® en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia o no de vasoespasmo.

CAT	VASOESPASMO	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL VASOESPASMO EN LOS DÍAS			
					D1	DIN	D7	
ETP (nM x min)	PPP	NO (n=6)	1482,25 ± 270,33	1614,33 ± 441,76	1344,17 ± 365,83	-159,38 ([-541,41]- 222,66; p=0,36)	-371,91 ([-1037,59]- 293,75; p=0,23)	-58,79 ([-598,86]- 481,28; p=0,81)
		Sí (n=4)	1322,88 ± 232,07	1242,42 ± 456,13	1285,38 ± 357,75			
	MP	NO (n=6)	1369,33 ± 264,35	1325,67 ± 474,47	1244,5 ± 240,81	-110,2 ([-483,14]- 262,73; p=0,52)	-91,22 ([-832,08]- 649,62; p=0,78)	-119,5 ([-689,17]- 450,17; p=0,64)
		Sí (n=4)	1259,12 ± 225,65	1234,44 ± 534,21	1125 ± 542,16			
	PRP	NO (n=6)	1394,75 ± 209,27 ¥ 54,55% (25,12-83,97)↑	1185,58 ± 317,84	766,92 ± 188	-212 ([-594,37]- 170,37; p=0,24)	-160,46 ([-906,29]- 585,37; p=0,63)	+ 232,83 ([-335,19]- 800,85; p=0,37)
		Sí (n=4)	1182,75 ± 320,9	1025,13 ± 707,9	999,75 ± 573,95			
LAGTIME (min)	PPP	NO (n=6)	5,45 ± 1,45	7,78 ± 2,75 ¥ 77,78% (50,62-100)↑	10,62 ± 2,88 ¥ 100%↑	+0,42 ([-2,15]- 3,01; p=0,71)	+1,14 ([-3,63]- 5,91; p=0,6)	-0,44 ([-4,13]- 3,23; p=0,79)
		Sí (n=4)	5,88 ± 2,12	8,92 ± 3,84 ¥ 75% (32,56-100)↑	10,17 ± 1,56 ¥ 100%↑			
	MP	NO (n=6)	12,34 ± 3,73	18,01± 7,74 ¥ 66,67% (35,87-97,47)↑	18,32 ± 4,41 ¥ 66,67% (35,87-97,47)↑	-2,67 ([-7,95]- 2,61; p=0,28)	-8,72 ([-18,79]- 1,36; p=0,08)*	-2,31 ([-12,3]- 7,68; p=0,61)
		Sí (n=4)	9,67± 3,21	9,29 ± 4,74 ¥ 75% (32,56-100)↓	16,01± 9,37			
	PRP	NO (n=6)	6,65 ± 0,88	9,43 ± 2,24 ¥ 70% (41,60-98,40)↑	11,76 ± 2,39 ¥ 100%↑	-0,6 ([-2,3]-1,1; p=0,44)	-0,84 ([-5,1]-3,43; p=0,66)	+0,41 ([-3,73]-4,55; p=0,83)
		Sí (n=4)	6,05 ± 1,49	8,59 ± 3,67	12,17 ± 3,33 ¥ 100%↑			
PICO (nM)	PPP	NO (n=6)	308,52 ± 82,51 ¥ 63,64% (35,21-92,06)↑	314,21± 99,61 ¥ 70% (41,60-98,40)↑	225,56 ± 106,38	-1,72 ([-107,4]- 103,95; p=0,97)	-61,09 ([-217,98]- 95,8; p=0,36)	+16,52 ([-114,87]- 147,9; p=0,78)
		Sí (n=4)	306,79 ± 45,76	253,12 ± 114,4	242,08 ± 43,77			
	MP	NO (n=6)	295,44 ± 73,55	262,59 ± 159,23	198,97± 60,39 ¥ 66,67% (35,87-97,47)↓	+33,71 ([-67,27]- 134,68; p=0,46)	+38 ([-185,97]- 261,96; p=0,71)	+55,01 ([-48,62]- 158,64; p=0,26)
		Sí (n=4)	329,14 ± 57,06	300,58 ± 134,58	253,98 ± 82,74			
	PRP	NO (n=6)	104,37 ± 16,07	86,62 ± 54,44	44,72 ± 16,27 ¥ 66,67% (35,87-97,47)↓	+ 3,46 ([-47,27]- 54,19; p=0,88)	-9,1 ([-96,98]- 78,78; p=0,82)	16,99 ([-18,78]- 52,76; p=0,31)
		Sí (n=4)	107,83 ± 51,64	77,52 ± 66	61,71 ± 33,15			
TTPICO (min)	PPP	NO (n=6)	7,87 ± 1,82	10,34 ± 3,1 ¥ 66,67% (35,87-97,47)↑	13,76 ± 3,11 ¥ 88,98% (68,36-100)↑	+0,17 ([-2,7]- 3,06; p=0,89)	+1,05 ([-4,21]- 6,32; p=0,66)	-0,92 ([-4,78]- 2,93; p=0,6)
		Sí (n=4)	8,05 ± 2,1	11,4 ± 4,16 ¥ 75% (32,56-100)↑	12,84 ± 1,34 ¥ 100%↑			
	MP	NO (n=6)	14,68 ± 3,93	20,9 ± 8,31 ¥ 77,78% (50,62-100)↑	21,49 ± 4,17 ¥ 66,67% (35,87-97,47)↑	-3,05 ([-8,63]- 2,53; p=0,24)	-9,69 ([-20,57]- 1,19; p=0,07)*	-3,35 ([-13,51]- 6,81; p=0,47)
		Sí (n=4)	11,63 ± 3,43	11,21± 5,24 ¥ 75% (32,56-100)↓	18,14 ± 9,76			
	PRP	NO (n=6)	11,87 ± 1,5	15,32 ± 3,05 ¥ 60% (29,64-90,36)↑	17,57 ± 2,66 ¥ 83,33% (53,51-100)↑	-1,61 ([-4,01]-0,78; p=0,16)	-2,06 ([-7,29]- 3,17; p=0,39)	-0,35 ([-4,46]- 3,75; p=0,85)
		Sí (n=4)	10,26 ± 1,78 ¥ 75% (32,56-100)↓	13,26 ± 4,16	17,22 ± 2,91 ¥ 100%↑			
IV (nM/min)	PPP	NO (n=6)	134,05 ± 51,37 ¥ 72,73% (46,41-99,05)↑	130,94 ± 62,94 ¥ 60% (29,64-90,36)↑	76,94 ± 49,32	+9,62 ([-57,99]- 77,23; p=0,75)	-12,69 ([-122,2]- 96,82; p=0,8)	+20,32 ([-46,66]- 87,3; p=0,5)
		Sí (n=4)	143,67 ± 33,21 ¥ 75% (32,56-100)↑	118,25 ± 88,5	97,26 ± 36,67			
	MP	NO (n=6)	134,04 ± 51,55	122,44 ± 102,26	69,72 ± 40,94 ¥ 66,67% (35,87-97,47)↓	+38,58 ([-37,94]- 115,1; p=0,28)	+46,83 ([-104,69]- 198,35; p=0,5)	+48,75 ([-5,03]- 102,53; p=0,07)*
		Sí (n=4)	172,61± 51,16	169,27± 101,01	118,47 ± 26,22			
	PRP	NO (n=6)	21,28 ± 7,08 ¥ 54,55% (25,12-83,97)↑	19,26 ± 18,47	8,57 ± 5,17 ¥ 66,67% (35,87-97,47)↓	+ 5,33 ([-10,68]- 21,34; p=0,47)	-0,52 ([-28,09]- 27,05; p=0,97)	3,43 ([-4,39]- 11,25; p=0,34)
		Sí (n=4)	26,61 ± 14,99	18,74 ± 18,6	11,99 ± 5,39			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. ETP: Potencial endógeno de trombina. Lagtime: tiempo de latencia. Pico: máxima concentración de trombina alcanzada. TTPICO: tiempo al pico. IV: Índice de velocidad. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

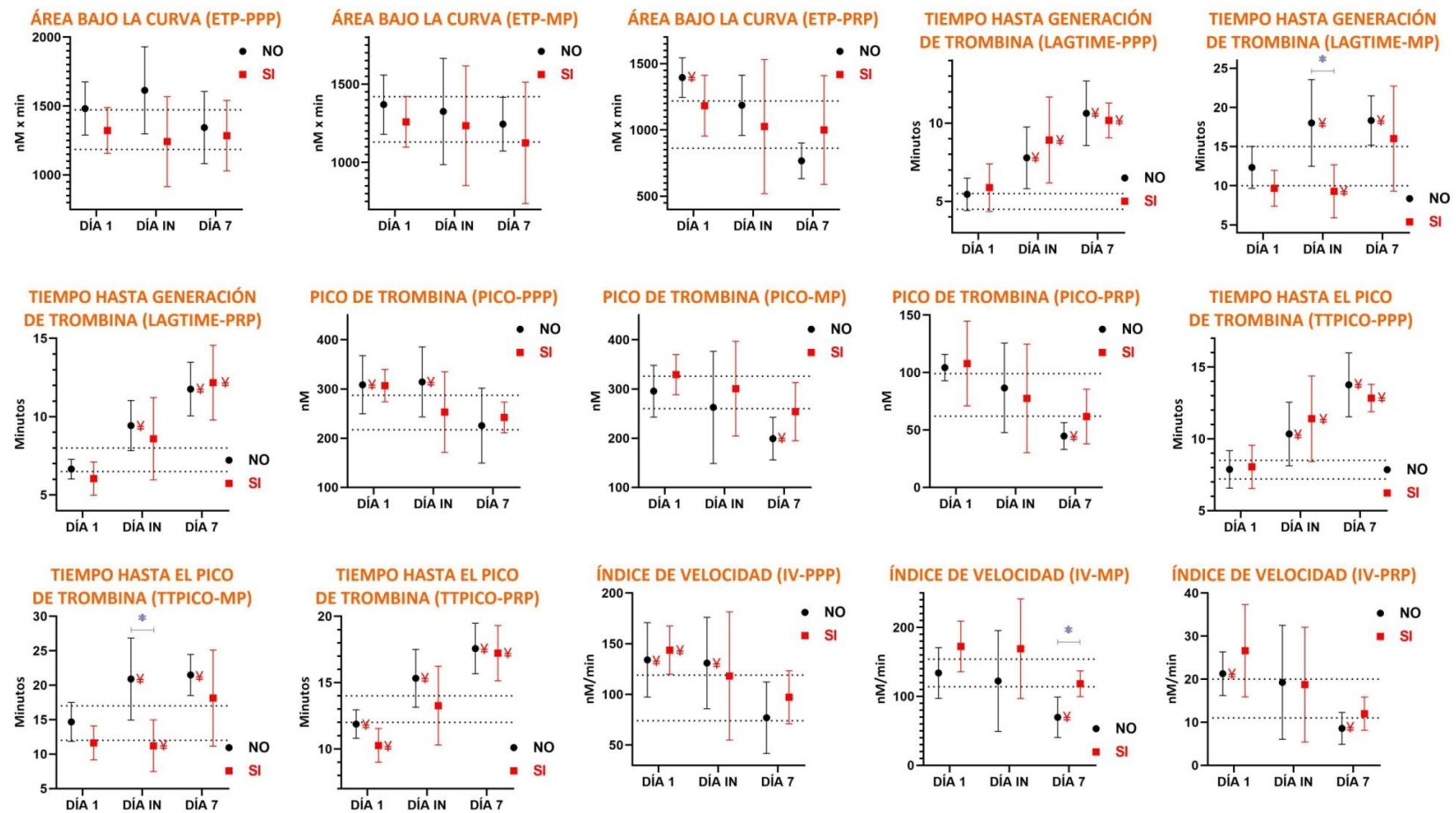


Figura Anexa 6: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación por CAT® en la HSAa en relación a la presencia (SI) o ausencia (NO) de vasoespasm.

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. *: $p < 0,1$. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. ¥: Valor de media fuera de rango de normalidad. ETP: Potencial endógeno de trombina. Lagtime: tiempo de latencia. Pico: máxima concentración de trombina alcanzada. TTPICO: tiempo al pico. IV: Índice de velocidad. DÍA IN = Día intermedio.

Tabla Anexa 9: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación convencionales en D1, D_{in} y D7 con respecto al pronóstico por GOSE.

	GOSE	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL GOSE (B-A) EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
TP (s)	A(n=5)	8,32 ± 0,34	7,96 ± 0,47	9,38 ± 1,57	+0,11 ([-0,48]-0,71; p=0,68)	+1,06 ([-0,39]-2,51; p=0,14)	-1,06 ([-2,51]-0,4; p=0,14)
	B (n=9)	8,43 ± 0,55	9,02 ± 1,42	8,32 ± 0,97			
AP (%)	A(n=5)	102 ± 7,97	109 ± 9,46	107,8 ± 9,63	-1,33 ([-13,49]- 10,82; p=0,82)	-2,55 ([-15,79]-10,68; p=0,68)	-1,13 ([-13,12]-10,85; p=0,84)
	B (n=9)	100,67 ± 10,87	106,44 ± 11,53	106,67 ± 9,98			
INR	A(n=5)	0,98 ± 0,45	0,96 ± 0,05	0,96 ± 0,05	+0,04 ([-0,03]-0,12; p=0,23)	+0,29 ([-0,04]-0,1; p=0,39)	+0,01 ([-0,07]-0,09; p=0,86)
	B (n=9)	1,02 ± 0,07	0,99 ± 0,06	0,97 ± 0,07			
FBN (mg/dL)	A(n=5)	392,8 ± 95,42	559,8 ± 117,51	551,6 ± 175,73	-46,35 ([-195,44]- 102,72; p=0,51)	-44,13 ([-242,58]- 154,31; p=0,64)	-76,37 ([-274,04]- 121,29; p=0,42)
	B (n=9)	346,44 ± 134,24	515,66 ± 181,91	475,22 ± 155,69			
T cefalina (s)	A(n=5)	21,5 ± 2,21	22,7 ± 1,69	22,68 ± 2,28	+0,48 ([-2,61]- 3,59; p=0,74)	+0,33 ([-2,32]- 2,99; p=0,79)	-0,48 ([-3,21]- 2,25; p=0,71)
	B (n=9)	21,99 ± 2,71	23,03 ± 2,39	22,2 ± 2,23			
R cefalina	A(n=5)	0,8 ± 0,07	0,88 ± 0,04	0,87 ± 0,09	+0,06 ([-0,58]-0,17; p=0,3)	-0,004 ([-0,11]-0,1; p=0,93)	-0,02 ([-0,12]-0,07; p=0,63)
	B (n=9)	0,86 ± 0,1	0,86 ± 0,1	0,84 ± 0,07			
Plaquetas (x10 ³ /μL)	A(n=5)	215,6 ± 42,36	180,2 ± 31,21	245,4 ± 50,03	+20,73 ([-35,89]- 77,36; p=0,44)	+97,91 (27,09-168,72; p=0,011)**	+51,04 ([-7,84]- 109,93; p=0,08)*
	B (n=9)	236,33 ± 48,57	278,11 ± 67,87	296,44 ± 47,64			
VPM (fL)	A(n=5)	8,36 ± 0,93	8,28 ± 0,77	9,46 ± 1,35	-1,03 ([-1,92]- [-0,13]; p=0,028)**	-0,37 ([-1,99]- 1,25; p=0,63)	-2,30 ([-3,81]-[-0,8]; p=0,006)**
	B (n=9)	7,33 ± 0,62	7,91 ± 1,54	7,16 ± 1,18			
Hb (g/dL)	A(n=5)	14,48 ± 1,42	11,24 ± 1,19	10,82 ± 1,42	-2,15 ([-4,21]- [-0,8]; p=0,043)**	+0,63 ([-1,33]- 2,6; p=0,49)	+0,99 ([-0,94]- 2,93; p=0,29)
	B (n=9)	12,33 ± 1,83	11,88 ± 1,79	11,81 ± 1,68			
Hto (%)	A(n=5)	44,64 ± 3,99	35,24 ± 3,57	34,2 ± 3,57	-7 ([-12,4]- [-1,59]; p=0,015)**	+1,48 ([-4,33]- 7,3; p=0,59)	+2,68 ([-3,39]- 8,77; p=0,35)
	B (n=9)	37,64 ± 4,66	36,72 ± 5,29	36,89 ± 5,58			
VCM (fL)	A(n=5)	92,98 ± 4,58	93,59 ± 3,96	94,24 ± 3,8	-1,55 ([-9,98]- 6,87; p=0,69)	-1,94 ([-9,92]- 6,05; p=0,61)	-1,94 ([-10,19]-6,31; p=0,62)
	B (n=9)	91,42 ± 7,85	91,64 ± 7,54	92,3 ± 7,87			

GOSE A incluye GOSE 1, 2, 3 y 4 (muerte, estados vegetativos y discapacidad severa). GOSE B incluye GOSE 5, 6, 7 y 8 (discapacidad moderada y buena recuperación funcional). Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia (B-A) con el intervalo de confianza al 95%. TP: Tiempo de protrombina. AP: Actividad de protrombina. INR: Ratio internacional normalizada. FBN: Fibrinógeno derivado. T cefalina: Tiempo de cefalina. R cefalina: Ratio de cefalina. Plaquetas: recuento de plaquetas. VPM: volumen plaquetar medio. Hb: hemoglobina. Hto: Hematocrito. VCM: Volumen corpuscular medio. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 10: Descripción de la evolución de los parámetros de los parámetros de coagulación por ROTEM® en D1, D_{in} y D7 con respecto al pronóstico por GOSE.

	GOSE	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL GOSE (B-A) EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
CT (s)	A (n=3)	58,33 ± 2,08	64,67 ± 2,89	70,67 ± 15,5	+1,92 ([-28,39]- 32,22; p=0,88)	+8,33 ([-18,74]- 35,41; p=0,47)	-6,17 ([-37,03]-24,7; p=0,63)
	B (n=4)	60,25 ± 19,86	73 ± 17,64	64,5 ± 15,86			
CFT (s)	A (n=3)	101 ± 17,35	73,67 ± 12,86	61 ± 27,84	-5,75 ([-48,84]- 37,34; p=0,75)	+1,33 ([-34,57]- 37,24; p=0,93)	-2,25 ([-44,6]- 40,1; p=0,9)
	B (n=4)	95,25 ± 24,54	75 ± 21,15	58,75 ± 16,09			
Ángulo α (°)	A (n=3)	77 ± 2,65	80,33 ± 2,31	81 ± 2,65	-4,25 ([-11,32]- 2,82; p=0,18)	-4,83 ([-11,38]- 1,72; p=0,12)	-2,25 ([-7,12]- 2,62; p=0,29)
	B (n=4)	72,75 ± 4,11	75,5 ± 3,87	78,75 ± 2,36			
CFR (°)	A (n=3)	77,33 ± 2,52	80,67 ± 2,08	81,33 ± 2,08	-2,08 ([-7,01]- 2,84; p=0,33)	-4,41 ([-10,2]- 1,37; p=0,11)	-1,33 ([-5,87]- 3,2; p=0,48)
	B (n=4)	75,25 ± 2,5	76,25 ± 3,4	80 ± 2,45			
MCF (mm)	A (n=3)	64,33 ± 2,52	66,33 ± 2,08	71,33 ± 7,51	+0,92 ([-7,2]- 9,03; p=0,78)	+5,42 ([-3,6]- 14,43; p=0,18)	+2,42 ([-8,94]-13,77; p=0,61)
	B (n=4)	65,25 ± 4,92	71,75 ± 5,68	73,75 ± 4,27			
MCFt (s)	A (n=3)	1688,33 ± 68,09	1409,33 ± 158,21	1542,67 ± 96,65	+115,91 ([-289,44]- 521,27; p=0,5)	+245,42 ([-244,13]- 734,96; p=0,25)	-144,67 ([-539,02]- 249,68; p=0,39)
	B (n=4)	1804,25 ± 260,68	1654,75 ± 294,85	1398 ± 247,01			
A5 (mm)	A (n=3)	44,67 ± 4,73	48 ± 4	55 ± 11	+0,83 ([-10,74]- 12,4; p=0,86)	+5,75 ([-8,15]- 19,65; p=0,34)	+4 ([-13,3]- 21,29; p=0,58)
	B (n=4)	45,5 ± 6,56	53,75 ± 8,54	59 ± 6,98			
MCF FIBTEM (mm)	A (n=4)	17 ± 3,37	25,25 ± 2,5	42 ± 29,97	-0,5 ([-8,7]- 7,7; p=0,87)	+25,25 ([-11,67]- 62,17; p=0,13)	+9 ([-64,64]- 82,64; p=0,75)
	B (n=2)	16,5 ± 3,54	50,5 ± 30,4	51 ± 32,53			
Li30 (%)	A (n=3)	100	99,67 ± 0,58	100	0 (p=1)	+0,08 ([-0,96]-1,13; p=0,85)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)
	B (n=4)	100	99,75 ± 0,5	99,5 ± 0,58			
Li45 (%)	A (n=1)	98	98	99	-1 ([-26,81]- 24,81; p=0,88)	-0,33 ([-11,81]- 11,14; p=0,91)	-2,33 ([-12,68]- 8,01; p=0,43)
	B (n=3)	97 ± 5,2	97,67 ± 2,31	96,67 ± 2,08			
G (dynas/cm ²)	A (n=3)	8981 ± 1096,64	9807,67 ± 911,5	13282,33 ± 4840,43	+750 ([-2848,96]- 4348,96; p=0,62)	+3460,08 ([-3194,48]- 10114,64; p=0,24)	+1130,41 ([-6950,58]- 9211,42; p=0,73)
	B (n=4)	9731 ± 2190,6	13267,75 ± 4312	14412,75 ± 3551,89			
TPI (s ⁻¹)	A (n=3)	55,33 ± 17,1	82,67 ± 22,75	165 ± 126,47	+13,66 ([-49,49]- 76,83; p=0,6)	+43,08 ([-103,06]- 189,22; p=0,48)	+1,75 ([-215,91]- 219,41; p=0,98)
	B (n=4)	69 ± 39,12	125,75 ± 94,28	166,75 ± 99,1			
MaxV (mm/min)	A (n=3)	18,67 ± 4,73	24,67 ± 5,51	28,33 ± 7,64	-3,17 ([-10,5]- 4,16; p=0,32)	-7,16 ([-18,33]- 4; p=0,16)	-4,83 ([-19,25]- 9,59; p=0,43)
	B (n=4)	15,5 ± 2,89	17,5 ± 5,8	23,5 ± 7,14			
MaxVt (s)	A (n=3)	62,33 ± 1,53	69 ± 3,46	79,33 ± 23,18	+20,16 ([-59,23]- 99,57; p=0,54)	+27,25 ([-5,73]- 60,23; p=0,087)*	+15,91 ([-25,62]- 57,45; p=0,37)
	B (n=4)	82,5 ± 52,2	96,25 ± 21,5	95,25 ± 19,69			
AUC (mmxmin)	A (n=3)	6338,33 ± 241,02	6564,67 ± 155,76	7117,67 ± 811,29	+161,17 ([-701,54]- 1023,88; p=0,65)	+564,58 ([-257,24]- 1386,41; p=0,14)	+180,08 ([-1000,67]- 1360,84; p=0,71)
	B (n=4)	6499,5 ± 532,05	7129,25 ± 525,22	7297,75 ± 405			
AR5 (mm ²)	A (n=3)	269,33 ± 35,23	309,67 ± 31,88	366 ± 92,02	+10,91 ([-86,09]- 107,92; p=0,78)	+30,08 ([-92,11]- 152,28; p=0,56)	+25 ([-126,78]- 176,78; p=0,69)
	B (n=4)	280,25 ± 56,93	339,75 ± 76,02	391 ± 65,7			

GOSE A incluye GOSE 1, 2, 3 y 4 (muerte, estados vegetativos y discapacidad severa). GOSE B incluye GOSE 5, 6, 7 y 8 (discapacidad moderada y buena recuperación funcional). Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia (B-A) con el intervalo de confianza al 95%. CT: Tiempo de coagulación (desde el inicio del test hasta llegar a una amplitud de 2mm). CFT: Tiempo de formación de coágulo (tiempo entre la amplitud de 2mm hasta la amplitud de 20mm). Ángulo α: Ángulo entre la línea de base y la tangente en la curva de coagulación en el punto de amplitud de 2mm. CFR: Ratio de formación de coágulo (ángulo entre la línea de base y la tangente en la pendiente máxima). MCF: Amplitud máxima del coágulo alcanzado. MCFt: Tiempo hasta que se alcanza la amplitud máxima del coágulo. A5: Amplitud del coágulo a los 5 minutos. MCF FIBTEM: Amplitud máxima del coágulo alcanzado a base de fibrinógeno (eliminando el plaquetocrito). Li30: Índice de lisis a los 30 minutos. Li45: Índice de lisis a los 45 minutos. G: Fuerza elástica del coágulo. TPI: Índice trombotinámico potencial. MAXV: Velocidad máxima de la primera derivada de la curva. MAXVt: Tiempo hasta velocidad máxima (tiempo desde el inicio de la reacción hasta el máximo de la primera derivada). AUC: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta la MCF). AR5: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta el minuto 5). DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 11: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación por CAT® en D1, D_{in} y D7 con respecto al pronóstico por GOSE.

CAT	GOSE	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL GOSE (A-B) EN LOS DÍAS			
					D1	DIN	D7	
ETP (nM x min)	PPP	A (n=3)	1392 ± 242,69	1536,17 ± 752,49	1331,17 ± 625,25	-37,86 ([-468,14]- 392,43; p=0,84)	+100,86 ([-676,79]- 878,5; p=0,77)	+15,02 ([-564,47]- 594,52; p=0,95)
		B (n=7)	1429,86 ± 279,03	1435,31 ± 360,1	1316,14 ± 215,67			
	MP	A (n=3)	1335 ± 197,02	1264,83 ± 425,22	1047,17 ± 568,84	+13,93 ([-396,01]- 423,86; p=0,94)	-34,77 ([-830,26]- 760,71; p=0,92)	-213,62 ([-806,41]- 379,17; p=0,43)
		B (n=7)	1321,07 ± 274,85	1299,61 ± 522,42	1260,79 ± 277,8			
	PRP	A (n=3)	1377 ± 436,55	1023,83 ± 360,19	780,5 ± 266,47	+95,79 ([-345,95]- 537,53; p=0,63)	-139,38 ([-940,86]- 662,1; p=0,7)	-113,64 ([-747,16]- 519,87; p=0,69)
		B (n=7)	1281,21 ± 198,05	1163,21 ± 543,13	894,14 ± 433,19			
LAGTIME (min)	PPP	A (n=3)	5,83 ± 2,29	8,89 ± 4,07	11,17 ± 4,48	+0,3 ([-2,47]- 3,08; p=0,81)	+0,93 ([-4,21]- 6,07; p=0,69)	-1,04 ([-2,82]- 4,9; p=0,55)
		B (n=7)	5,53 ± 1,52	7,99 ± 2,9	10,13 ± 1,08			
	MP	A (n=3)	13,56 ± 4,74	18,01 ± 4,62	11,45 ± 6,76	+3,26 ([-2,23]- 8,76; p=0,21)	+4,98 ([-7,57]- 17,52; p=0,39)	-8,49 ([-16,87]- [-0,12]; p=0,047)**
		B (n=7)	10,3 ± 2,9	13,03 ± 8,7	19,95 ± 4,66			
	PRP	A (n=3)	6,4 ± 1,12	8,73 ± 1,08	11,56 ± 4,72	-0,02 ([-1,91]- 1,88; p=0,99)	-0,52 ([-5,12]-4,07; p=0,8)	-0,52 ([-4,95]-3,9; p=0,79)
		B (n=7)	6,41 ± 1,21	9,25 ± 3,27	12,08 ± 1,69			
PICO (nM)	PPP	A (n=3)	309,34 ± 105,18	273,48 ± 144,65	265,85 ± 148,13	+2,16 ([-110,81]- 115,13; p=0,97)	-23,28 ([-198,23]- 151,66; p=0,77)	+48,11 ([-87,52]- 183,75; p=0,44)
		B (n=7)	307,18 ± 55,06	296,76 ± 95,61	217,73 ± 48,71			
	MP	A (n=3)	266,65 ± 68,93	175,26 ± 31,91	159,68 ± 28,78	-60,38 ([-160,84]- 40,08; p=0,2)	-146,46 ([-356,61]- 63,69; p=0,15)	-87,56 ([-184,9]- 9,78; p=0,07)*
		B (n=7)	327,03 ± 61,08	321,72 ± 151,38	247,24 ± 68,65			
	PRP	A (n=3)	77,12 ± 22,14	52,96 ± 13,91	45,65 ± 9,31	-40,91 ([-83,78]- 1,96; p=0,059)*	-42,88 ([-130,44]- 44,68; p=0,29)	-8,38 ([-48,81]- 32,06; p=0,65)
		B (n=7)	118,03 ± 28,36	95,84 ± 63,03	54,03 ± 28,84			
TTPICO (min)	PPP	A (n=3)	8,22 ± 2,83	11,62 ± 4,53	13,84 ± 4,8	+0,41 ([-2,66]- 3,47; p=0,77)	+1,22 ([-4,4]-6,83; p=0,63)	+0,64 ([-3,53]-4,81; p=0,73)
		B (n=7)	7,82 ± 1,51	10,4 ± 3,12	13,2 ± 1,21			
	MP	A (n=3)	16,12 ± 4,95	21,57 ± 4,47	14,51 ± 7,8	+3,8 ([-1,95]- 9,55; p=0,17)	+6,49 ([-6,88]- 19,86; p=0,3)	-8,06 ([-17,19]- 1,07; p=0,076)*
		B (n=7)	12,32 ± 3,04	15,08 ± 9,35	22,57 ± 4,86			
	PRP	A (n=3)	12,4 ± 1,99	15,73 ± 1,03	16,84 ± 3,96	+1,67 ([-0,91]-4,26; p=0,17)	+1,76 ([-3,93]- 7,45; p=0,5)	-0,84 ([-5,18]- 3,5; p=0,67)
		B (n=7)	10,72 ± 1,48	13,97 ± 4,09	17,69 ± 2,17			
IV (nM/min)	PPP	A (n=3)	142,44 ± 72,4	109,85 ± 80,52	106,31 ± 64,9	+6,49 ([-66,08]- 79,06; p=0,84)	-22,88 ([-138,98]- 93,23; p=0,66)	+30,35 ([-39,13]- 99,84; p=0,34)
		B (n=7)	135,95 ± 32,03	132,73 ± 70,26	75,96 ± 33,74			
	MP	A (n=3)	114,54 ± 63,09	52,76 ± 21,96	61,53 ± 32,13	-49,9 ([-128,43]- 28,63; p=0,18)	-126,31 ([-257,84]- 5,22; p=0,058)*	-39,55 ([-103,36]- 24,25; p=0,19)
		B (n=7)	164,44 ± 43,82	179,07 ± 94,59	101,09 ± 42,42			
	PRP	A (n=3)	12,78 ± 1,78	7,57 ± 0,72	8,69 ± 1,41	-15,19 ([-27,89]- [-2,49]; p=0,025)**	-16,4 ([-42,67]- 9,87; p=0,19)	-1,79 ([-10,54]- 6,97; p=0,65)
		B (n=7)	27,97 ± 9,15	23,97 ± 19,05	10,47 ± 6,3			

GOSE A incluye GOSE 1, 2, 3 y 4 (muerte, estados vegetativos y discapacidad severa). GOSE B incluye GOSE 5, 6, 7 y 8 (discapacidad moderada y buena recuperación funcional). Se especifica si la diferencia (A-B) es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. ETP: Potencial endógeno de trombina. Lagtime: tiempo de latencia. Pico: máxima concentración de trombina alcanzada. TTPICO: tiempo al pico. IV: Índice de velocidad. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 12: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación convencionales en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia de hemorragia intraventricular (HIV).

	HIV	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO A LA PRESENCIA O NO DE HIV EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
TP (s)	NO (n=7)	8,5 ± 0,61	9,03 ± 1,22	8,13 ± 0,44	-0,21 ([-0,77]-0,34; p=0,42)	-0,77 ([-2,22]-0,68; p=0,27)	+1,14 ([-0,25]-2,5; p=0,09)*
	SÍ (n=7)	8,29 ± 0,29	8,26 ± 1,27	9,27 ± 1,59			
AP (%)	NO (n=7)	99,71 ± 12,35	106 ± 10,54	106 ± 8,6	+2,85 ([-8,68]- 14,39; p=0,6)	+2,71 ([-9,94]- 15,37; p=0,65)	+2,14 ([-9,28]- 13,57; p=0,69)
	SÍ (n=7)	102,57 ± 6,6	108,71 ± 11,19	108,14 ± 10,88			
INR	NO (n=7)	1,03 ± 0,08	1 ± 0,06	0,97 ± 0,08	-0,04 ([-0,11]-0,27; p=0,21)	-0,04 ([-0,12]-0,02; p=0,18)	-0,01 ([-0,09]-0,06; p=0,69)
	SÍ (n=7)	0,99 ± 0,04	0,96 ± 0,05	0,96 ± 0,05			
FBN (mg/dL)	NO (n=7)	311,43 ± 64,22	456,57 ± 160,27	437,71 ± 137,82	+103,14 ([-27,18]- 233,46; p=0,11)	+149,71 ([-17,64]- 317,07; p=0,07)*	+129,57 ([-47,51]- 306,66; p=0,14)
	SÍ (n=7)	414,57 ± 144,63	606,29 ± 124,94	567,29 ± 165,07			
T cefalina (s)	NO (n=7)	21,59 ± 2,25	23,04 ± 2,41	21,99 ± 2,51	+0,46 ([-2,52]- 3,43; p=0,74)	-0,26 ([-2,8]- 2,29; p=0,83)	+0,77 ([-1,82]- 3,36; p=0,53)
	SÍ (n=7)	22,04 ± 2,82	22,79 ± 1,92	22,76 ± 1,89			
R cefalina	NO (n=7)	0,84 ± 0,1	0,87 ± 0,1	0,83 ± 0,08	-0,01 ([-0,13]-0,1; p=0,79)	+0,01 ([-0,09]-0,11; p=0,85)	+0,05 ([-0,04]-0,13; p=0,26)
	SÍ (n=7)	0,83 ± 0,1	0,88 ± 0,06	0,88 ± 0,07			
Plaquetas (x10 ³ /μL)	NO (n=7)	225,43 ± 46,81	260,43 ± 63,4	278,57 ± 35,96	+7 ([-48,51]- 62,51; p=0,79)	-34,57 ([-121,84]- 52,7; p=0,41)	-0,71 ([-64,98]- 63,55; p=0,98)
	SÍ (n=7)	232,43 ± 48,51	225,86 ± 84,92	277,86 ± 69,26			
VPM (fL)	NO (n=7)	7,4 ± 0,52	7,89 ± 1,44	6,94 ± 0,53	+0,6 ([-0,39]- [-1,59]; p=0,21)	+0,31 ([-1,24]- 1,87; p=0,67)	+2,07 (0,55-3,59; p=0,012)**
	SÍ (n=7)	8 ± 1,08	8,2 ± 1,22	9,01 ± 1,77			
Hb (g/dL)	NO (n=7)	12,07 ± 1,68	11,94 ± 1,73	11,83 ± 1,71	+2,06 (0,08-4,04; p=0,043)**	-0,59 ([-2,47]- 1,3; p=0,51)	-0,74 ([-2,64]-1,15; p=0,41)
	SÍ (n=7)	14,13 ± 1,72	11,36 ± 1,5	11,09 ± 1,53			
Hto (%)	NO (n=7)	37,12 ± 4,7	36,67 ± 4,77	36,74 ± 4,91	+6,03 (0,53-11,53]; p=0,034)**	-0,96 ([-6,57]- 4,66; p=0,72)	-1,63 ([-7,58]- 4,33; p=0,56)
	SÍ (n=7)	43,16 ± 4,74	35,71 ± 4,87	35,11 ± 5,31			
VCM (fL)	NO (n=7)	90,59 ± 8,84	90,67 ± 8,15	91,6 ± 8,7	+2,79 ([-5,15]- 10,72]; p=0,46)	+3,33 ([-4,12]- 10,78]; p=0,35)	+2,79 ([-5,01]- 10,58]; p=0,45)
	SÍ (n=7)	93,37 ± 3,84	94 ± 3,93	94,39 ± 3,73			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o * (p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. TP: Tiempo de protrombina. AP: Actividad de protrombina. INR: Ratio internacional normalizada. FBN: Fibrinógeno derivado. T cefalina: Tiempo de cefalina. R cefalina: Ratio de cefalina. Plaquetas: recuento de plaquetas. VPM: volumen plaquetar medio. Hb: hemoglobina. Hto: Hematocrito. VCM: Volumen corpuscular medio. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 13: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación por ROTEM® en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia de hemorragia intraventricular (HIV).

	HIV	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO A LA PRESENCIA DE HIV EN LOS DÍAS																																																																																																																																																																																		
					D1	DIN	D7																																																																																																																																																																																
CT (s)	NO (n=3)	66,33 ± 19,22	77,33 ± 18,82	71 ± 11,14	-12,08 ([-39,11]- 14,94; p=0,3)	-13,83 ([-37,75]- 10,08; p=0,2)	-6,75 ([-37,45]- 23,95; p=0,6)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	54,25 ± 8,34	63,5 ± 3,32	64,25 ± 18,02				CFT (s)	NO (n=3)	88 ± 24,25	73,67 ± 25,7	56 ± 18,52	+17 ([-21,97]- 55,97; p=0,31)	+1,33 ([-34,57]- 37,24; p=0,93)	+6,5 ([-35,26]- 48,26; p=0,71)	SÍ (n=4)	105 ± 16,27	75 ± 10,83	62,5 ± 22,93	Ángulo α (°)	NO (n=3)	73,67 ± 4,51	76 ± 4,58	79,33 ± 2,52	+1,58 ([-6,81]- 9,98; p=0,65)	+2,75 ([-5,23]- 10,74; p=0,42)	+0,66 ([-4,79]- 6,13; p=0,77)	SÍ (n=4)	72,75 ± 4,11	78,75 ± 3,69	80 ± 2,94	CFR (°)	NO (n=3)	77,33 ± 3,05	76,67 ± 4,04	80,67 ± 2,52	+1,41 ([-3,81]- 6,64; p=0,52)	+2,58 ([-4,52]- 9,69; p=0,39)	-0,16 ([-4,95]- 4,61; p=0,93)	SÍ (n=4)	76,75 ± 2,36	79,25 ± 3,3	80,5 ± 2,38	MCF (mm)	NO (n=3)	67,33 ± 3,21	73 ± 6,25	74,67 ± 4,73	-4,33 ([-10,82]- 2,16; p=0,15)	-6,25 ([-14,52]- 2,02; p=0,11)	-3,41 ([-14,43]- 7,6; p=0,46)	SÍ (n=4)	63 ± 3,37	66,75 ± 1,89	71,25 ± 6,13	MCFt (s)	NO (n=3)	1887,33 ± 246	1801 ± 45,5	1507,67 ± 139,14	-232,33 ([-565,1]- 100,43; p=0,13)	-440 ([-691,79]-[- 188,21]; p=0,06)**	-83,41 ([-500,51]- 333,68; p=0,63)	SÍ (n=4)	1655 ± 86,8	1361 ± 161,34	1424,25 ± 249,63	A5 (mm)	NO (n=3)	47,33 ± 6,66	54 ± 10,44	59 ± 8,54	-3,83 ([-14,57]- 6,91; p=0,4)	-4,75 ([-19,14]- 9,64; p=0,44)	-3 ([-20,56]- 14,56; p=0,68)	SÍ (n=4)	43,5 ± 4,5	49,25 ± 4,11	56 ± 9,2	MCF FIBTEM (mm)	NO (n=2)	16,5 ± 3,54	50,5 ± 30,4	51 ± 32,53	+0,5 ([-7,7]- 8,7; p=0,87)	-25,25 ([-62,17]- 11,67; p=0,13)	-9 ([-82,64]- 64,64; p=0,75)	SÍ (n=4)	17 ± 3,37	25,25 ± 2,5	42 ± 29,97	Li30 (%)	NO (n=3)	100	100	99,7 ± 0,58	0 (p=1)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)	+0,8 ([-0,96]-1,13; p=0,85)	SÍ (n=4)	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5	Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83	G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)
CFT (s)	NO (n=3)	88 ± 24,25	73,67 ± 25,7	56 ± 18,52	+17 ([-21,97]- 55,97; p=0,31)	+1,33 ([-34,57]- 37,24; p=0,93)	+6,5 ([-35,26]- 48,26; p=0,71)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	105 ± 16,27	75 ± 10,83	62,5 ± 22,93				Ángulo α (°)	NO (n=3)	73,67 ± 4,51	76 ± 4,58	79,33 ± 2,52	+1,58 ([-6,81]- 9,98; p=0,65)	+2,75 ([-5,23]- 10,74; p=0,42)	+0,66 ([-4,79]- 6,13; p=0,77)	SÍ (n=4)	72,75 ± 4,11	78,75 ± 3,69	80 ± 2,94	CFR (°)	NO (n=3)	77,33 ± 3,05	76,67 ± 4,04	80,67 ± 2,52	+1,41 ([-3,81]- 6,64; p=0,52)	+2,58 ([-4,52]- 9,69; p=0,39)	-0,16 ([-4,95]- 4,61; p=0,93)	SÍ (n=4)	76,75 ± 2,36	79,25 ± 3,3	80,5 ± 2,38	MCF (mm)	NO (n=3)	67,33 ± 3,21	73 ± 6,25	74,67 ± 4,73	-4,33 ([-10,82]- 2,16; p=0,15)	-6,25 ([-14,52]- 2,02; p=0,11)	-3,41 ([-14,43]- 7,6; p=0,46)	SÍ (n=4)	63 ± 3,37	66,75 ± 1,89	71,25 ± 6,13	MCFt (s)	NO (n=3)	1887,33 ± 246	1801 ± 45,5	1507,67 ± 139,14	-232,33 ([-565,1]- 100,43; p=0,13)	-440 ([-691,79]-[- 188,21]; p=0,06)**	-83,41 ([-500,51]- 333,68; p=0,63)	SÍ (n=4)	1655 ± 86,8	1361 ± 161,34	1424,25 ± 249,63	A5 (mm)	NO (n=3)	47,33 ± 6,66	54 ± 10,44	59 ± 8,54	-3,83 ([-14,57]- 6,91; p=0,4)	-4,75 ([-19,14]- 9,64; p=0,44)	-3 ([-20,56]- 14,56; p=0,68)	SÍ (n=4)	43,5 ± 4,5	49,25 ± 4,11	56 ± 9,2	MCF FIBTEM (mm)	NO (n=2)	16,5 ± 3,54	50,5 ± 30,4	51 ± 32,53	+0,5 ([-7,7]- 8,7; p=0,87)	-25,25 ([-62,17]- 11,67; p=0,13)	-9 ([-82,64]- 64,64; p=0,75)	SÍ (n=4)	17 ± 3,37	25,25 ± 2,5	42 ± 29,97	Li30 (%)	NO (n=3)	100	100	99,7 ± 0,58	0 (p=1)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)	+0,8 ([-0,96]-1,13; p=0,85)	SÍ (n=4)	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5	Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83	G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33								
Ángulo α (°)	NO (n=3)	73,67 ± 4,51	76 ± 4,58	79,33 ± 2,52	+1,58 ([-6,81]- 9,98; p=0,65)	+2,75 ([-5,23]- 10,74; p=0,42)	+0,66 ([-4,79]- 6,13; p=0,77)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	72,75 ± 4,11	78,75 ± 3,69	80 ± 2,94				CFR (°)	NO (n=3)	77,33 ± 3,05	76,67 ± 4,04	80,67 ± 2,52	+1,41 ([-3,81]- 6,64; p=0,52)	+2,58 ([-4,52]- 9,69; p=0,39)	-0,16 ([-4,95]- 4,61; p=0,93)	SÍ (n=4)	76,75 ± 2,36	79,25 ± 3,3	80,5 ± 2,38	MCF (mm)	NO (n=3)	67,33 ± 3,21	73 ± 6,25	74,67 ± 4,73	-4,33 ([-10,82]- 2,16; p=0,15)	-6,25 ([-14,52]- 2,02; p=0,11)	-3,41 ([-14,43]- 7,6; p=0,46)	SÍ (n=4)	63 ± 3,37	66,75 ± 1,89	71,25 ± 6,13	MCFt (s)	NO (n=3)	1887,33 ± 246	1801 ± 45,5	1507,67 ± 139,14	-232,33 ([-565,1]- 100,43; p=0,13)	-440 ([-691,79]-[- 188,21]; p=0,06)**	-83,41 ([-500,51]- 333,68; p=0,63)	SÍ (n=4)	1655 ± 86,8	1361 ± 161,34	1424,25 ± 249,63	A5 (mm)	NO (n=3)	47,33 ± 6,66	54 ± 10,44	59 ± 8,54	-3,83 ([-14,57]- 6,91; p=0,4)	-4,75 ([-19,14]- 9,64; p=0,44)	-3 ([-20,56]- 14,56; p=0,68)	SÍ (n=4)	43,5 ± 4,5	49,25 ± 4,11	56 ± 9,2	MCF FIBTEM (mm)	NO (n=2)	16,5 ± 3,54	50,5 ± 30,4	51 ± 32,53	+0,5 ([-7,7]- 8,7; p=0,87)	-25,25 ([-62,17]- 11,67; p=0,13)	-9 ([-82,64]- 64,64; p=0,75)	SÍ (n=4)	17 ± 3,37	25,25 ± 2,5	42 ± 29,97	Li30 (%)	NO (n=3)	100	100	99,7 ± 0,58	0 (p=1)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)	+0,8 ([-0,96]-1,13; p=0,85)	SÍ (n=4)	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5	Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83	G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																				
CFR (°)	NO (n=3)	77,33 ± 3,05	76,67 ± 4,04	80,67 ± 2,52	+1,41 ([-3,81]- 6,64; p=0,52)	+2,58 ([-4,52]- 9,69; p=0,39)	-0,16 ([-4,95]- 4,61; p=0,93)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	76,75 ± 2,36	79,25 ± 3,3	80,5 ± 2,38				MCF (mm)	NO (n=3)	67,33 ± 3,21	73 ± 6,25	74,67 ± 4,73	-4,33 ([-10,82]- 2,16; p=0,15)	-6,25 ([-14,52]- 2,02; p=0,11)	-3,41 ([-14,43]- 7,6; p=0,46)	SÍ (n=4)	63 ± 3,37	66,75 ± 1,89	71,25 ± 6,13	MCFt (s)	NO (n=3)	1887,33 ± 246	1801 ± 45,5	1507,67 ± 139,14	-232,33 ([-565,1]- 100,43; p=0,13)	-440 ([-691,79]-[- 188,21]; p=0,06)**	-83,41 ([-500,51]- 333,68; p=0,63)	SÍ (n=4)	1655 ± 86,8	1361 ± 161,34	1424,25 ± 249,63	A5 (mm)	NO (n=3)	47,33 ± 6,66	54 ± 10,44	59 ± 8,54	-3,83 ([-14,57]- 6,91; p=0,4)	-4,75 ([-19,14]- 9,64; p=0,44)	-3 ([-20,56]- 14,56; p=0,68)	SÍ (n=4)	43,5 ± 4,5	49,25 ± 4,11	56 ± 9,2	MCF FIBTEM (mm)	NO (n=2)	16,5 ± 3,54	50,5 ± 30,4	51 ± 32,53	+0,5 ([-7,7]- 8,7; p=0,87)	-25,25 ([-62,17]- 11,67; p=0,13)	-9 ([-82,64]- 64,64; p=0,75)	SÍ (n=4)	17 ± 3,37	25,25 ± 2,5	42 ± 29,97	Li30 (%)	NO (n=3)	100	100	99,7 ± 0,58	0 (p=1)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)	+0,8 ([-0,96]-1,13; p=0,85)	SÍ (n=4)	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5	Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83	G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																
MCF (mm)	NO (n=3)	67,33 ± 3,21	73 ± 6,25	74,67 ± 4,73	-4,33 ([-10,82]- 2,16; p=0,15)	-6,25 ([-14,52]- 2,02; p=0,11)	-3,41 ([-14,43]- 7,6; p=0,46)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	63 ± 3,37	66,75 ± 1,89	71,25 ± 6,13				MCFt (s)	NO (n=3)	1887,33 ± 246	1801 ± 45,5	1507,67 ± 139,14	-232,33 ([-565,1]- 100,43; p=0,13)	-440 ([-691,79]-[- 188,21]; p=0,06)**	-83,41 ([-500,51]- 333,68; p=0,63)	SÍ (n=4)	1655 ± 86,8	1361 ± 161,34	1424,25 ± 249,63	A5 (mm)	NO (n=3)	47,33 ± 6,66	54 ± 10,44	59 ± 8,54	-3,83 ([-14,57]- 6,91; p=0,4)	-4,75 ([-19,14]- 9,64; p=0,44)	-3 ([-20,56]- 14,56; p=0,68)	SÍ (n=4)	43,5 ± 4,5	49,25 ± 4,11	56 ± 9,2	MCF FIBTEM (mm)	NO (n=2)	16,5 ± 3,54	50,5 ± 30,4	51 ± 32,53	+0,5 ([-7,7]- 8,7; p=0,87)	-25,25 ([-62,17]- 11,67; p=0,13)	-9 ([-82,64]- 64,64; p=0,75)	SÍ (n=4)	17 ± 3,37	25,25 ± 2,5	42 ± 29,97	Li30 (%)	NO (n=3)	100	100	99,7 ± 0,58	0 (p=1)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)	+0,8 ([-0,96]-1,13; p=0,85)	SÍ (n=4)	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5	Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83	G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																												
MCFt (s)	NO (n=3)	1887,33 ± 246	1801 ± 45,5	1507,67 ± 139,14	-232,33 ([-565,1]- 100,43; p=0,13)	-440 ([-691,79]-[- 188,21]; p=0,06)**	-83,41 ([-500,51]- 333,68; p=0,63)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	1655 ± 86,8	1361 ± 161,34	1424,25 ± 249,63				A5 (mm)	NO (n=3)	47,33 ± 6,66	54 ± 10,44	59 ± 8,54	-3,83 ([-14,57]- 6,91; p=0,4)	-4,75 ([-19,14]- 9,64; p=0,44)	-3 ([-20,56]- 14,56; p=0,68)	SÍ (n=4)	43,5 ± 4,5	49,25 ± 4,11	56 ± 9,2	MCF FIBTEM (mm)	NO (n=2)	16,5 ± 3,54	50,5 ± 30,4	51 ± 32,53	+0,5 ([-7,7]- 8,7; p=0,87)	-25,25 ([-62,17]- 11,67; p=0,13)	-9 ([-82,64]- 64,64; p=0,75)	SÍ (n=4)	17 ± 3,37	25,25 ± 2,5	42 ± 29,97	Li30 (%)	NO (n=3)	100	100	99,7 ± 0,58	0 (p=1)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)	+0,8 ([-0,96]-1,13; p=0,85)	SÍ (n=4)	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5	Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83	G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																								
A5 (mm)	NO (n=3)	47,33 ± 6,66	54 ± 10,44	59 ± 8,54	-3,83 ([-14,57]- 6,91; p=0,4)	-4,75 ([-19,14]- 9,64; p=0,44)	-3 ([-20,56]- 14,56; p=0,68)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	43,5 ± 4,5	49,25 ± 4,11	56 ± 9,2				MCF FIBTEM (mm)	NO (n=2)	16,5 ± 3,54	50,5 ± 30,4	51 ± 32,53	+0,5 ([-7,7]- 8,7; p=0,87)	-25,25 ([-62,17]- 11,67; p=0,13)	-9 ([-82,64]- 64,64; p=0,75)	SÍ (n=4)	17 ± 3,37	25,25 ± 2,5	42 ± 29,97	Li30 (%)	NO (n=3)	100	100	99,7 ± 0,58	0 (p=1)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)	+0,8 ([-0,96]-1,13; p=0,85)	SÍ (n=4)	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5	Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83	G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																				
MCF FIBTEM (mm)	NO (n=2)	16,5 ± 3,54	50,5 ± 30,4	51 ± 32,53	+0,5 ([-7,7]- 8,7; p=0,87)	-25,25 ([-62,17]- 11,67; p=0,13)	-9 ([-82,64]- 64,64; p=0,75)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	17 ± 3,37	25,25 ± 2,5	42 ± 29,97				Li30 (%)	NO (n=3)	100	100	99,7 ± 0,58	0 (p=1)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)	+0,8 ([-0,96]-1,13; p=0,85)	SÍ (n=4)	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5	Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83	G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																																
Li30 (%)	NO (n=3)	100	100	99,7 ± 0,58	0 (p=1)	-0,5 ([-1,38]-0,38; p=0,2)	+0,8 ([-0,96]-1,13; p=0,85)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	100	99,5 ± 0,58	99,75 ± 0,5				Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83	G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																																												
Li45 (%)	NO (n=2)	100	99	97,5 ± 2,12	- 5,5 ([-20,56]- 9,56; p=0,26)	-2,5 ([-8,95]- 3,95; p=0,24)	-0,5 ([-11,25]- 10,26; p=0,86)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=2)	94,5 ± 4,95	96,5 ± 2,12	97 ± 2,83				G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57	TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																																																								
G (dynas/cm ²)	NO (n=3)	10570,67 ± 1722,74	14097 ± 4874,85	15070,33 ± 4040,96	-2031,91 ([-4902,38]- 838,54; p=0,13)	-4046,25 ([-10248,53]- 2156,03; p=0,15)	-1998,58 ([-9854,31]- 5857,15; p=0,54)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	8538,75 ± 1258,61	10050,75 ± 888,96	13071,75 ± 3974,57				TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74	MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																																																																				
TPI (s ⁻¹)	NO (n=3)	79,67 ± 40,15	140,33 ± 109,81	185,33 ± 112,51	-28,91 ([-84,87]- 27,04; p=0,24)	-57,83 ([-197,08]- 81,41; p=0,33)	-33,83 ([-248]- 180,33; p=0,7)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	50,75 ± 16,7	82,5 ± 18,57	151,5 ± 106,74				MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1	MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																																																																																
MaxV (mm/min)	NO (n=3)	15,66 ± 3,52	18,33 ± 6,81	25,33 ± 7,51	+2,08 ([-5,74]- 9,91; p=0,52)	+3,92 ([-9,21]- 17,04; p=0,48)	+0,41 ([-15,03]- 15,86; p=0,95)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	17,75 ± 4,27	22,25 ± 6,61	25,75 ± 8,1				MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06	AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																																																																																												
MaxVt (s)	NO (n=3)	94,33 ± 56,98	96,67 ± 26,31	87,67 ± 15,37	-35,83 ([-107,56]- 35,89; p=0,26)	-21,17 ([-59,6]- 17,26; p=0,22)	+1,33 ([-44,02]- 46,69; p=0,94)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	58,5 ± 7,77	75,5 ± 13,3	89 ± 27,06				AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98	AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																																																																																																								
AUC (mmxmin)	NO (n=3)	6728 ± 333,69	7239,67 ± 583,64	7376 ± 457,49	-520,75 ([-1168,99]- 127,49; p=0,094)*	-616,66 ([-1387,44]- 154,11; p=0,95)*	-272 ([-1429,26]- 885,26; p=0,57)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	6207,25 ± 327,81	6623 ± 172,58	7104 ± 662,98				AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																																																																																																																				
AR5 (mm ²)	NO (n=3)	296 ± 58,08	344,33 ± 92,42	395,67 ± 79,65	-35,75 ([-124,51]- 53; p=0,35)	-30,58 ([-152,62]- 91,45; p=0,55)	-26,91 ([-178,26]- 124,43; p=0,67)																																																																																																																																																																																
	SÍ (n=4)	260,25 ± 34,02	313,75 ± 27,28	368,75 ± 75,33																																																																																																																																																																																			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. CT: Tiempo de coagulación (desde el inicio del test hasta llegar a una amplitud de 2mm). CFT: Tiempo de formación de coágulo (tiempo entre la amplitud de 2mm hasta la amplitud de 20mm). Ángulo α: Ángulo entre la línea de base y la tangente en la curva de coagulación en el punto de amplitud de 2mm. CFR: Ratio de formación de coágulo (ángulo entre la línea de base y la tangente en la pendiente máxima). MCF: Amplitud máxima del coágulo alcanzado. MCFt: Tiempo hasta que se alcanza la amplitud máxima del coágulo. A5: Amplitud del coágulo a los 5 minutos. MCF FIBTEM: Amplitud máxima del coágulo alcanzado a base de fibrinógeno (eliminando el plaquetocrito). Li30: Índice de lisis a los 30 minutos. Li45: Índice de lisis a los 45 minutos. G: Fuerza elástica del coágulo. TPI: Índice trombotinámico potencial. MAXV: Velocidad máxima de la primera derivada de la curva. MAXVt: Tiempo hasta velocidad máxima (tiempo desde el inicio de la reacción hasta el máximo de la primera derivada). AUC: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta la MCF). AR5: Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta el minuto 5). DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 14: Descripción de la evolución de los parámetros de coagulación por CAT® en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia de hemorragia intraventricular.

CAT	HIV	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO A LA PRESENCIA DE HIV EN LOS DÍAS			
					D1	DIN	D7	
ETP (nM x min)	PPP	NO (n=5)	1463,7 ± 265,82	1595,6 ± 174,96	1397,4 ± 199,73	-90,4 ([-478,85]- 298,05; p=0,61)	-260,07 ([-944,68]- 424,55; p=0,41)	-153,5 ([-669,78]- 362,78; p=0,51)
		SÍ (n=5)	1373,3 ± 266,86	1335,53 ± 640,38	1243,9 ± 459,06			
	MP	NO (n=5)	1394,8 ± 271,71	1419,6 ± 502,05	1345,9 ± 260,16	-139,1 ([497,44]- 219,24; p=0,4)	-260,85 ([-958,7]- 437; p=0,41)	-298,4 ([-809,74]- 212,94; p=0,21)
		SÍ (n=5)	1255,7 ± 216,58	1158,75 ± 453,7	1047,5 ± 422,1			
	PRP	NO (n=5)	1348,4 ± 146,82	1323,2 ± 445,87	947,4 ± 512,59	-76,9 ([-483,23]- 329,43; p=0,67)	-403,6 ([-1068,55]- 261,35; p=0,2)	-174,7 ([-743,95]- 394,55; p=0,5)
		SÍ (n=5)	1271,5 ± 365,63	919,6 ± 465,78	772,7 ± 204,81			
LAGTIME (min)	PPP	NO (n=5)	4,84 ± 0,59	6,67 ± 1,6	9,81 ± 0,54	+1,57 ([-0,64]- 3,78; p=0,14)	+3,14 ([-0,87]- 7,16; p=0,12)	+1,27 ([-2,2]- 4,74; p=0,42)
		SÍ (n=5)	6,41 ± 2,06	9,81 ± 3,55	11,08 ± 3,32			
	MP	NO (n=5)	9,27 ± 2,79	14,8 ± 9,98	19,27 ± 5,13	+4,01 ([-0,53]- 8,55; p=0,076)*	-0,56 ([-12,63]- 11,51; p=0,92)	-3,75 ([-13,23]- 5,73; p=0,39)
		SÍ (n=5)	13,28 ± 3,41	14,24 ± 6,13	15,52 ± 7,63			
	PRP	NO (n=5)	5,94 ± 1,09	8,57 ± 3,45	11,97 ± 1,89	+0,94 ([-0,61]- 2,5; p=0,2)	+1,04 ([-3,1]-5,18; p=0,58)	-0,09 ([-4,16]-3,98; p=0,96)
		SÍ (n=5)	6,88 ± 1,04	9,61 ± 2,06	11,88 ± 3,47			
PICO (nM)	PPP	NO (n=5)	307,85 ± 59,42	320,66 ± 95,46	205,84 ± 46,81	-0,06 ([-103,61]- 103,49; p=0,99)	-61,76 ([-214,98]- 91,45; p=0,38)	+52,66 ([-69,41]- 174,74; p=0,35)
		SÍ (n=5)	307,8 ± 80,94	258,89 ± 113,84	258,5 ± 108,73			
	MP	NO (n=5)	345,77 ± 61,84	336,47 ± 161,75	240,4 ± 80,34	-73,70 ([-156,78]- 9,38; p=0,075)*	-117,36 ([-317,16]- 82,43; p=0,21)	-38,84 ([-144,85]- 67,16; p=0,42)
		SÍ (n=5)	272,07 ± 51,63	219,1 ± 106,64	201,55 ± 64,11			
	PRP	NO (n=5)	129,05 ± 24,1	105,24 ± 62,61	52,87 ± 34,17	-46,58 ([-78,77]- [-14,4]; p=0,01)**	-44,51 ([-122,94]- 33,91; p=0,23)	-2,72 ([-40,24]- 34,8; p=0,87)
		SÍ (n=5)	82,46 ± 19,83	60,72 ± 43,16	50,16 ± 12,48			
TTPICO (min)	PPP	NO (n=5)	7,17 ± 0,75	9,1 ± 2,16	13,1 ± 0,56	+1,54 ([-0,99]- 4,07; p=0,2)	+3,32 ([-1,15]- 7,79; p=0,13)	+0,57 ([-3,25]- 4,4; p=0,74)
		SÍ (n=5)	8,7 ± 2,34	12,43 ± 3,76	13,68 ± 3,66			
	MP	NO (n=5)	11,27 ± 2,97	16,97 ± 10,73	22,11 ± 5,47	+4,38 ([-0,42]- 9,18; p=0,069)*	+0,11 ([-13,07]- 13,29; p=0,99)	-3,92 ([-13,72]- 5,89; p=0,38)
		SÍ (n=5)	15,65 ± 3,58	17,08 ± 6,93	18,19 ± 7,77			
	PRP	NO (n=5)	10,24 ± 1,5	13,41 ± 4,38	18,18 ± 2,36	+1,97 ([-0,16]-4,12; p=0,066)*	+2,17 ([-2,9]- 7,26; p=0,35)	-1,49 ([-5,34]- 2,35; p=0,4)
		SÍ (n=5)	12,21 ± 1,44	15,58 ± 2,26	16,68 ± 2,88			
IV (nM/min)	PPP	NO (n=5)	134,13 ± 36,1	146,33 ± 79,78	63,81 ± 19,66	+7,54 ([-58,87]- 73,94; p=0,8)	-40,92 ([-143,40]- 61,56; p=0,38)	+42,51 ([-15,53]- 100,56; p=0,13)
		SÍ (n=5)	141,66 ± 53,32	105,4 ± 59,25	106,32 ± 52,73			
	MP	NO (n=5)	176,2 ± 46,36	187,8 ± 105,36	90,64 ± 45,27	-53,47 ([-121,81]- 14,88; p=0,11)	-93,25 ([-226,14]- 39,64; p=0,14)	-2,84 ([-68,33]- 62,64; p=0,92)
		SÍ (n=5)	122,73 ± 47,36	94,55 ± 74,19	87,8 ± 44,52			
	PRP	NO (n=5)	30,81 ± 9,23	25,61 ± 19,66	9 ± 6,53	-14,81 ([-25,69]- [-3,93]; p=0,014)**	-13,11 ([-37,92]- 11,7; p=0,26)	+1,87 ([-6,12]- 9,86; p=0,6)
		SÍ (n=5)	16,01 ± 5,11	12,5 ± 13,86	10,87 ± 4,16			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. ETP: Potencial endógeno de trombina. Lagtime: tiempo de latencia. Pico: máxima concentración de trombina alcanzada. TTPICO: tiempo al pico. IV: Índice de velocidad. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 15: Descripción de la evolución de los parámetros de inflamación convencionales en D1, D_{in} y D7.

	D1	DIN	D7	RANGO DE NORMALIDAD	DIFERENCIAS ENTRE DÍAS		
					D1 – DIN Dif(1-IN)	DIN – DÍA 7 Dif(IN-7)	D1 – D7 Dif(1-7)
PCR (mg/L)	23,11 ± 36,34 4,05 (RIQ 2,9-16,1) ¥ 57,14% (31,22-83,07)↑	42,04 ± 33,56 31,2 (RIQ 26,1-46,93) ¥ 100%↑	33,53 ± 46,26 15,62 (RIQ 7,7-34,4) ¥ 92,86% (79,37-100)↑	0-3	+18,93 ([-17,93]- 55,8; p=0,54)	-8,51 ([-50,62]- 33,61; p=1)	+10,42 ([-36,02]- 56,86; p=1)
PCT (ng/mL)	0,06 ± 0,07 0,03 (RIQ 0,02-0,09)	0,1 ± 0,16 0,04 (RIQ 0,04-0,06)	0,07 ± 0,07 0,04 (RIQ 0,03-0,08)	0-0,5	+0,35 ([-0,1]- 0,17; p=1)	-0,03 ([-0,11]- 0,06; p=1)	+0,01 ([-0,05]- 0,07; p=1)
VSG (mm/h)	15,85 ± 10,27 12,5 (RIQ 8-21)	40,15 ± 19,24 38 (RIQ 25-60) ¥ 78,57% (57,08-100)↑	39,85 ± 24,95 40 (RIQ 17-60) ¥ 85,71% (67,38-100)↑	0-20	+24,31 (9,01-39,61; p=0,03)**	-0,31 ([-19,62]- 19; p=1)	+24 (3,57- 44,43; p=0,02)**
Leucocitos (x10³/μL)	12,7 ± 6,38 ¥ 66,67% (42,81-90,52)↑	10,22 ± 3,38	10,42 ± 2,49	3,9-10,2	-2,48 ([-6,59]- 1,63; p=0,36)	+0,2 ([-1,58]- 1,98; p=1)	-2,28 ([-5,93]- 1,38; p=0,33)
Neutrófilos (x10³/μL)	9,73 ± 5,76 ¥ 60% (35,21-84,79)↑	7,78 ± 2,93	7,39 ± 2,24	1,5-7,7	-1,95 ([-5,77]- 1,87; p=0,55)	-0,39 ([-2,09]- 1,31; p=1)	-2,34 ([-5,62]- 0,95; p=0,22)
Troponina (ng/mL)	0,52 ± 1,07 0,03 (RIQ 0,02-0,18)	0,09 ± 0,17 0,02 (RIQ 0,02-0,05)	0,06 ± 0,11 0,02 (RIQ 0,02-0,03)	0-0,04	-0,43 ([-1,18]- 0,32; p=0,39)	-0,03 ([-0,08]- 0,03; p=0,51)	-0,46 ([-1,25]- 0,33; p=0,39)
NT-ProBNP (pg/mL)	951 ± 1709,74 200 (RIQ 93-458) ¥ 57,14% (31,22-83,07)↑	1180,36 ± 2374,86 232,5 (RIQ 72-679) ¥ 75% (50,5-99,5)↑	1005,18 ± 2044,73 124,5 (RIQ 27-464)	0-125	+229,36 ([-2269,87]- 2728,59; p=1)	-175,18 ([-538,79]- 188,43; p=0,59)	+54,18 ([-2156,45]- 2264,8; p=1)
Enolasa NS (ng/mL)	15,36 ± 5,81 14,32 (RIQ 11,9-20,19)	19,49 ± 8,99 20,74 (RIQ 12,84-25,03) ¥ 61,45% (35,09-87,99)↑	27,94 ± 19,19 19,68 (RIQ 15,58-31,21) ¥ 71,43% (47,76-95,09)↑	0-16	+4,13 ([-4,97]- 13,22; p=0,68)	+8,46 ([-10,21]- 27,12; p=0,68)	+12,58 ([-5,25]- 30,41; p=0,22)

Se especifica significación estadística ** (p<0,05) y * (p<0,1). PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina. VSG: Velocidad de sedimentación globular. Leucocitos: recuento de leucocitos. Neutrófilos: recuento de neutrófilos. NT-ProBNP: Fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. Enolasa NS: Enolasa neuroespecífica. Se especifica el rango (con respecto al rango de normalidad basado en los establecidos por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Paz). DÍA IN = DÍA intermedio.

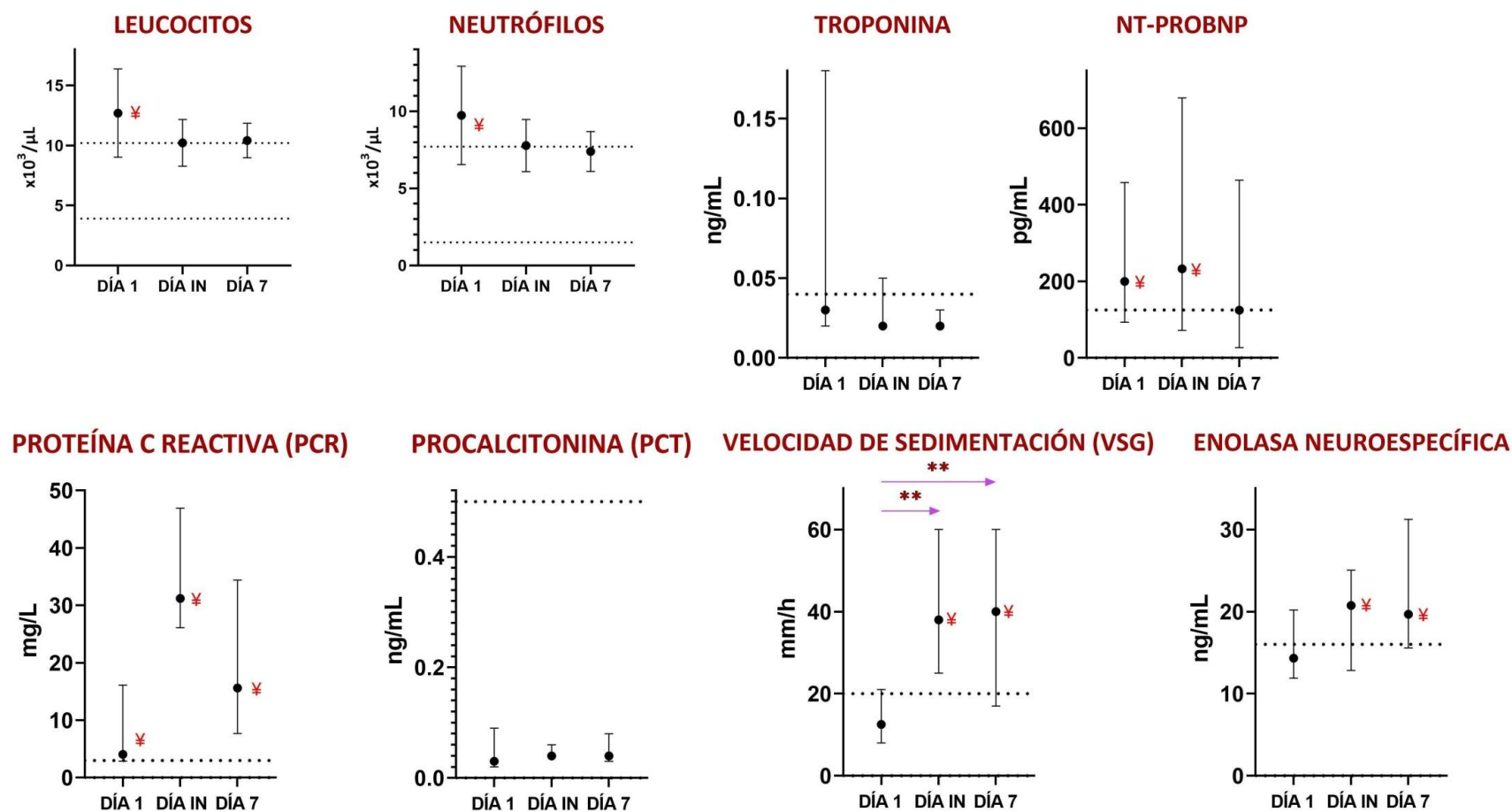


Figura Anexa 7: Descripción de la evolución de los parámetros de inflamación convencionales en D1, D_{in} y D7.

El punto negro indica media / mediana e IC 95% / rango intercuartílico. Las flechas azules indican comparación entre dos tiempos. *: p<0,1. **: p<0,05. La línea discontinua indica el rango de normalidad. †: Valor de media / mediana fuera de rango de normalidad. DÍA IN = Día intermedio. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina. VSG: Velocidad de sedimentación globular. Leucocitos: recuento de leucocitos. Neutrófilos: recuento de neutrófilos. NT-ProBNP: Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral. Enolasa NS: Enolasa neuroespecífica. Se especifica el rango (con respecto al rango de normalidad basado en los establecidos por el Servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario La Paz). DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 16: Descripción de la evolución de los parámetros de inflamación convencionales en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia o no de vasoespasmo.

	VASOESPASMO	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL VASOESPASMO EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
PCR (mg/L)	NO	20,31± 31,59	46,25 ± 40,25	21,41 ± 19,55	+9,09 ([-40,74]- 58,92; p=0,7)	-13,7 ([-59,16]- 31,76; p=0,52)	+39,39 ([-18,91]- 97,7; p=0,17)
	SÍ	29,4 ± 50,43	32,56 ± 3,38	60,8 ± 78,15			
PCT (ng/mL)	NO	0,06 ± 0,07	0,13 ± 0,19	0,08 ± 0,08	+0,01 ([-0,09]-0,1; p=0,88)	-0,08 ([-0,3]-0,14; p=0,44)	-0,01 ([-0,11]-0,09; p=0,78)
	SÍ	0,07 ± 0,06	0,05 ± 0,02	0,07 ± 0,06			
VSG (mm/h)	NO	16,89 ± 10,68	38,78 ± 20,64	30 ± 21,4	-3,39 ([-17,4]- 10,62; p=0,61)	+4,47 ([-21,94]- 30,88; p=0,72)	+32 (4,86-59,14; p=0,025)**
	SÍ	13,5 ± 10,34	43,25 ± 18,06	62 ± 17,98			
Leucocitos (x10 ³ /μL)	NO	13,51± 7,36	9,66 ± 3,36	10,2 ± 2,74	-2,84 ([-11,21]- 5,54; p=0,48)	+1,96 ([-2,41]- 6,32; p=0,35)	+0,76 ([-2,55]- 4,07; p=0,63)
	SÍ	10,68 ± 2,53	11,62 ± 3,47	10,96 ± 1,96			
Neutrófilos (x10 ³ /μL)	NO	10,59 ± 6,42	7,25 ± 2,91	7,16 ± 2,42	-2,99 ([-10,49]- 4,5; p=0,4)	+1,85 ([-1,9]- 5,6; p=0,3)	+0,82 ([-2,14]- 3,79; p=0,56)
	SÍ	7,59 ± 3,42	9,1 ± 2,93	7,98 ± 1,88			
Troponina (ng/mL)	NO	0,5 ± 1,19	0,11 ± 0,21	0,07 ± 0,14	-0,06 ([-1,59]-1,47; p=0,93)	-0,07 ([-0,31]-0,18; p=0,54)	-0,04 ([-0,19]-0,12; p=0,62)
	SÍ	0,56 ± 0,96	0,04 ± 0,04	0,04 ± 0,03			
NT-ProBNP (pg/mL)	NO	908,43 ± 1838,15	1573,71± 2965,8	1330,14 ± 2520,66	+117,07 ([-2436,74]- 2670,88; p=0,92)	-1081,71 ([-4536,14]- 2372,71; p=0,5)	-893,64 ([-3874,44]- 2087,16; p=0,52)
	SÍ	1025,5 ± 1724,74	492 ± 463,74	436,5 ± 742,57			
Enolasa NS (ng/mL)	NO	17,36 ± 6,02	19,19 ± 8,84	23,48 ± 16,43	-5,98 ([-13,14]- 1,18; p=0,09)*	+0,88 ([-11,97]- 13,72; p=0,88)	+13,38 ([-12,41]- 39,18; p=0,28)
	SÍ	11,37± 2,72	20,07 ± 10,64	36,87 ± 23,69			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina. VSG: Velocidad de sedimentación globular. Leucocitos: recuento de leucocitos. Neutrófilos: recuento de neutrófilos. NT-ProBNP: Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral. Enolasa NS: Enolasa neuroespecífica. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 17: Descripción de la evolución de los parámetros de inflamación convencionales en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia o no de daño neurológico tardío.

	DNT	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL DAÑO NEUROLÓGICO TARDÍO EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
Troponina (ng/mL)	NO	0,45 ± 1	0,09 ± 0,16	0,05 ± 0,1	+3,91 (0,04-7,77; p=0,048)**	+3 (0,36-5,65; p=0,03)**	+0,89 (0,09-1,67; p=0,03)**
	SÍ	4,36 ± 7,37	3,09 ± 5,32	0,94 ± 1,59			
NT-ProBNP (pg/mL)	NO	856,69 ± 1576,75	1112,77 ± 2167,1	986,62 ± 1858,33	-684,19 ([-3171,22]- 1802,84; p=0,56)	-1025,77 ([-4442,51]- 2390,97; p=0,53)	-915,12 ([-3845,12]- 2014,88; p=0,51)
	SÍ	172,5 ± 170,41	87 ± 84,85	71,5 ± 85,56			
Enolasa NS (ng/mL)	NO	16,49 ± 4,92	22,8 ± 16,45	24,22 ± 14,33	-6,85 ([-14,72]- 1,03; p=0,08)*	-10,88 ([-36,87]- 15,1; p=0,38)	+40,94 (18,22-63,65; p=0,002)**
	SÍ	9,65 ± 2,96	11,92 ± 3,62	65,16 ± 5,28			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. NT-ProBNP: Fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. Enolasa NS: Enolasa neuroespecífica. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 18: Descripción de la evolución de los parámetros de inflamación convencionales en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia o no de síndrome de Tako-Tsubo.

	TAKO-TSUBO	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL TAKO-TSUBO EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
Troponina (ng/mL)	NO	0,07 ± 0,12	0,03 ± 0,02	0,02 ± 0,004	+4,55 (1,47-7,63; p=0,007)**	+2,48 (0,03-4,93; p=0,047)**	+0,8 (0,09-1,52; p=0,03)**
	SÍ	4,62 ± 5,65	2,52 ± 4,49	0,83 ± 1,31			
NT-ProBNP (pg/mL)	NO	621,5 ± 1404,29	418,75 ± 431,95	338,92 ± 418,27	+719,83 ([-1378,38]- 2818,05; p=0,47)	+2786,25 (353,75-5218,75; p=0,03)**	+2628,42 (644,22-4612,61; p=0,013)**
	SÍ	1341,3 ± 1967,02	3205 ± 4330,29	2967,33 ± 3492,46			
Enolasa NS (ng/mL)	NO	15,64 ± 5,66	17,5 ± 8,75	29,6 ± 21,91	-0,27 ([-7,81]-7,28; p=0,94)	+19,25 ([-0,37]- 38,88; p=0,054)	+0,42 ([-27,83]-28,83; p=0,98)
	SÍ	15,37 ± 3,72	36,75 ± 29,43	30,02 ± 7,61			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. NT-ProBNP: Fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral. Enolasa NS: Enolasa neuroespecífica. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 19: Descripción de la evolución de los parámetros de inflamación convencionales en D1, D_{in} y D7 con respecto al pronóstico por GOSE.

	GOSE	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO AL GOSE (A-B) EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
PCR (mg/L)	A (n=5)	15,34 ± 20,7	67,06 ± 41,53	56,41 ± 69,15	-12,62 ([-59,5]- 34,26; p=0,57)	+ 40,66 (5,93- 75,39; p=0,026)**	+ 37,19 ([-18,19]- 92,56; p=0,17)
	B (n=8)	27,96 ± 44,14	26,4 ± 14,77	19,23 ± 18,1			
PCT (ng/mL)	A (n=5)	0,11 ± 0,08	0,17 ± 0,23	0,12 ± 0,09	+0,07 (0-0,15; p=0,049)**	+0,13 ([-0,33]-0,07; p=0,17)	+0,08 ([-0,15]-0,01; p=0,053)*
	B (n=7)	0,03 ± 0,03	0,04 ± 0,03	0,04 ± 0,02			
VSG (mm/h)	A (n=5)	17,8 ± 9,5	50 ± 12,04	54 ± 20,59	+ 3,18 ([-10,12]- 16,47; p=0,61)	+ 16 ([-6,87]- 38,87; p=0,15)	+ 23 ([-5,91]- 51,91; p=0,11)
	B (n=8)	14,63 ± 11,17	34 ± 20,96	31 ± 24,33			
Leucocitos (x10³/μL)	A (n=5)	17,06 ± 8,78	10,3 ± 4,56	11,63 ± 3,23	+ 6,78 ([-0,07]- 13,64; p=0,052)*	+0,12 ([-4,15]- 4,4; p=0,95)	+ 1,88 ([-1,04]- 4,8; p=0,19)
	B (n=9)	10,28 ± 3,04	10,17 ± 2,86	9,75 ± 1,86			
Neutrófilos (x10³/μL)	A (n=5)	14,2 ± 7,35	8,12 ± 3,75	8,78 ± 2,8	+ 6,95 (1,12- 12,78; p=0,023)**	+0,53 ([-3,16]- 4,22; p=0,76)	+ 2,16 ([-0,32]- 4,65; p=0,08)*
	B (n=9)	7,25 ± 2,73	7,59 ± 2,6	6,62 ± 1,54			
Troponina (ng/mL)	A (n=5)	0,81 ± 1,46	0,16 ± 0,27	0,1 ± 0,17	+0,51 ([-0,91]-1,93; p=0,44)	+0,12 ([-0,1]-0,34; p=0,26)	+0,07 ([-0,07]-0,22; p=0,28)
	B (n=7)	0,32 ± 0,75	0,04 ± 0,03	0,03 ± 0,02			
NT-ProBNP (pg/mL)	A (n=5)	1183,6 ± 2171,88	2185 ± 3399,82	1870 ± 2873,86	+426,43 ([-2021,22]- 2874,09; p=0,7)	+1841,83 ([-1293,38]- 4977,05; p=0,22)	+ 1585,5 ([-1114]- 4285; p=0,22)
	B (n=6)	757,17 ± 1404,84	343,17 ± 427,21	284,5 ± 619,22			
Enolasa NS (ng/mL)	A (n=5)	17,94 ± 7,98	14,18 ± 6,82	29,85 ± 22,96	+ 4,41 ([-2,89]- 11,73; p=0,21)	-9,09 ([-19,59]- 1,41; p=0,08)*	+ 3,27 ([-22,89]- 29,43; p=0,79)
	B (n=7)	13,52 ± 3,15	23,27 ± 8,77	26,58 ± 17,85			

GOSE A incluye GOSE 1, 2, 3 y 4 (muerte, estados vegetativos y discapacidad severa). GOSE B incluye GOSE 5, 6, 7 y 8 (discapacidad moderada y buena recuperación funcional). Se especifica si la diferencia (A-B) es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina. VSG: Velocidad de sedimentación globular. Leucocitos: recuento de leucocitos. Neutrófilos: recuento de neutrófilos. NT-ProBNP: Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral. Enolasa NS: Enolasa neuroespecífica. DÍA IN = DÍA intermedio.

Tabla Anexa 20: Descripción de la evolución de los parámetros de inflamación convencionales en D1, D_{in} y D7 con respecto a la presencia de hemorragia intraventricular (HIV).

	HIV	D1	DIN	D7	DIFERENCIAS CON RESPECTO A LA PRESENCIA DE HIV EN LOS DÍAS		
					D1	DIN	D7
PCR (mg/L)	NO (n=6)	4,2 ± 2,04	25,12 ± 17,02	14,95 ± 11,49	+35,12 ([-5,09]- 75,32; p=0,08)*	+31,41 ([-6,1]- 68,93; p=0,09)*	+34,51 ([-20,04]- 89,06; p=0,19)
	SÍ (n=7)	39,31 ± 44,42	56,54 ± 38,46	49,45 ± 59,4			
PCT (ng/mL)	NO (n=5)	0,02 ± 0,01	0,05 ± 0,04	0,04 ± 0,02	+0,07 ([-0,08]-0,14; p=0,07)*	+0,09 ([-0,12]-0,3; p=0,36)	+0,06 ([-0,3]-0,14; p=0,17)
	SÍ (n=7)	0,09 ± 0,07	0,14 ± 0,2	0,1 ± 0,08			
VSG (mm/h)	NO (n=6)	15,67 ± 11,55	23,67 ± 9,61	29,67 ± 27,43	+0,33 ([-12,8]-13,47; p=0,96)	+30,62 (16,74-44,5; p=0,01)**	+18,91 ([-10,43]-48,24; p=0,18)
	SÍ (n=7)	16 ± 9,98	54,29 ± 12,59	48,57 ± 20,61			
Leucocitos (x10 ³ /μL)	NO (n=7)	9,09 ± 1,96	10,12 ± 3,27	9,32 ± 1,71	+ 7,23 (0,97- 13,49; p=0,027)**	+0,19 ([-3,91]- 4,29; p=0,92)	+2,18 ([-0,5]- 4,87; p=0,102)
	SÍ (n=7)	16,31 ± 7,35	10,31 ± 3,74	11,51 ± 2,77			
Neutrófilos (x10 ³ /μL)	NO (n=7)	6,35 ± 2,36	7,46 ± 2,98	6,28 ± 1,56	+ 6,76 (1,22- 12,3; p=0,021)**	+0,64 ([-2,88]- 4,17; p=0,7)	+ 2,23 ([-0,1]-4,56; p=0,059)*
	SÍ (n=7)	13,11 ± 6,3	8,1 ± 3,08	8,51 ± 2,35			
Troponina (ng/mL)	NO (n=5)	0,02 ± 0,01	0,03 ± 0,01	0,02	+0,85 ([-0,5]-2,19; p=0,19)	+0,1 ([-0,12]-0,33; p=0,34)	+0,07 ([-0,08]-0,21; p=0,33)
	SÍ (n=7)	0,87 ± 1,33	0,13 ± 0,22	0,09 ± 0,14			
NT-ProBNP (pg/mL)	NO (n=4)	220,5 ± 168,88	224,75 ± 210,28	37 ± 17,38	+1147,93 ([-1256,33]- 3552,19; p=0,31)	+1501,68 ([-1862,27]- 4865,63; p=0,34)	+1521,43 ([-1311,08]- 4353,93; p=0,26)
	SÍ (n=7)	1368,43 ± 2073,33	1726,43 ± 2901,92	1558,43 ± 2446,64			
Enolasa NS (ng/mL)	NO (n=5)	14,2 ± 3,59	23,4 ± 8,91	17,83 ± 7,68	+1,99 ([-5,83]- 9,81; p=0,58)	-6,71 ([-18,06]- 4,65; p=0,22)	+17,34 ([-5,91]- 40,58; p=0,13)
	SÍ (n=7)	16,19 ± 7,16	16,69 ± 8,56	35,17 ± 22,13			

Se especifica si la diferencia es estadísticamente significativa ** (p<0,05) o *(p<0,1). Se expresa la diferencia con el intervalo de confianza al 95%. PCR: Proteína C reactiva. PCT: Procalcitonina. VSG: Velocidad de sedimentación globular. Leucocitos: recuento de leucocitos. Neutrófilos: recuento de neutrófilos. NT-ProBNP: Fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral. Enolasa NS: Enolasa neuroespecífica. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

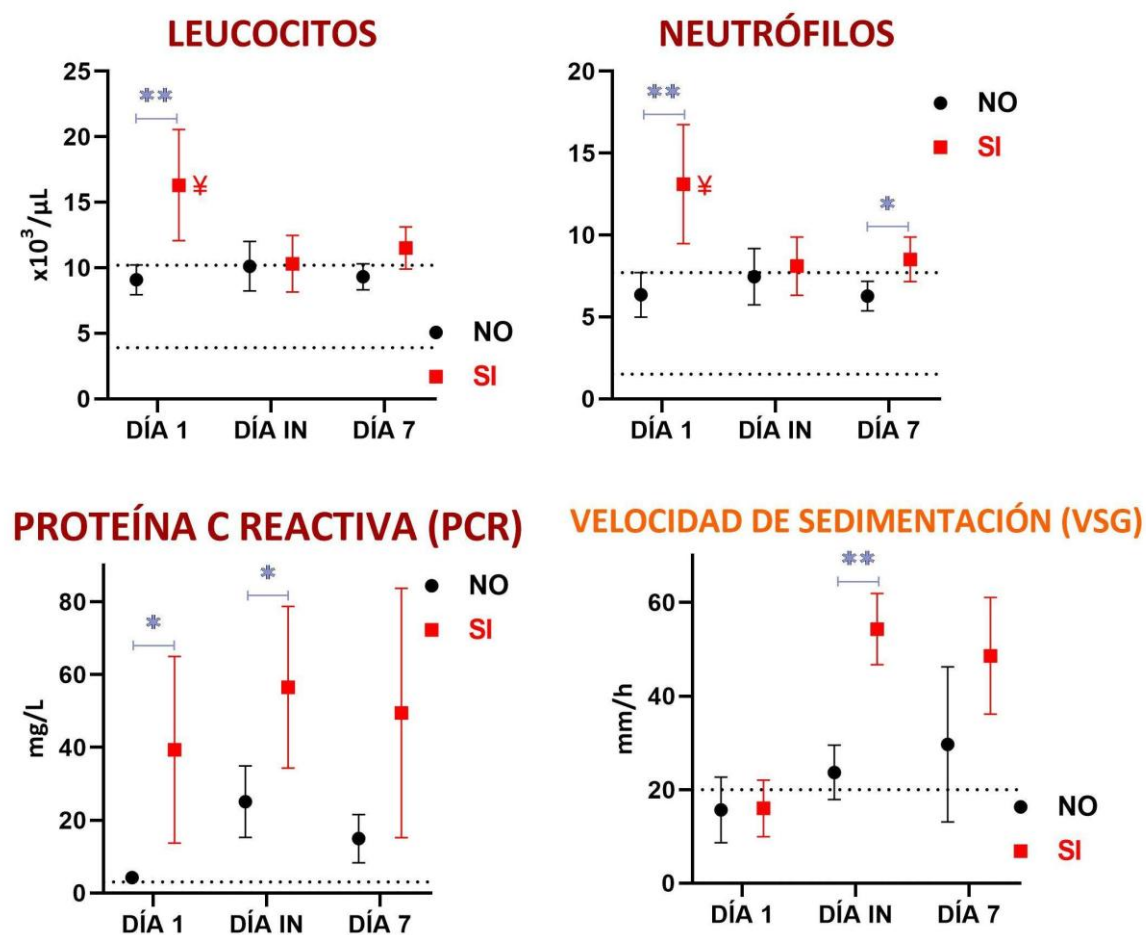


Figura Anexa 8: Descripción de la evolución de los parámetros de inflamación convencional con respecto a la presencia de hemorragia intraventricular (SI / NO).

El punto negro / cuadrado rojo indica media e IC 95%. Las líneas azules indican comparación entre dos grupos. *: $p < 0,1$. **: $p < 0,05$. La línea discontinua indica el rango de normalidad. ∓: Valor de media fuera de rango de normalidad. DÍA IN = DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 21: Evolución de los parámetros de inflamación específicos en D1, D_{in} y D7.

	D1	DIN	D7	RANGO NORMALIDAD	ONE-WAY-ANOVA
NLRP3 mRNA	8,49 ± 1,13	16,98 ± 4,22	9,26 ± 1,95	0,09-0,32	0,047**
CASPASA 1 mRNA	1,01 ± 0,48	1,91 ± 0,93	0,82 ± 0,22	0,08-0,15	0,249
NLRP3 PROTEÍNA	17,76 ± 2,17	29,30 ± 4,15	18,70 ± 2,15		0,016**
IL-1B SUERO (pg/ml)	2,39 ± 0,44	5,51 ± 1,70	7,27 ± 1,51	0 – 0,43	0,031**
IL- 18 SUERO (pg/ml)	3,75 ± 1,87	1,22 ± 0,73	1,67 ± 1,17		0,228
GSDMD SUERO (pg/ml)	3,27 ± 0,54	3,83 ± 0,64	5 ± 0,64	1,07-1,55	0,027**
TF SUERO (pg/ml)	17,86 ± 2,34	34,12 ± 8,01	33,47 ± 6,27	16,42-37,81	0,026**

Se especifica si hay diferencias entre alguno de los intervalos mediante One-Way-Anova: p<0,05** o p<0,1*. Se expresa el rango de normalidad con el intervalo de confianza al 95% en base a 20 voluntarios sanos del Hospital Universitario La Paz. NLRP3: receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. GSDMD: Gasdermin D. IL: Interleuquina. TF: Factor tisular. DIN = Día intermedio.

Tabla Anexa 22: Parámetros de inflamación específica en D1 con respecto al desarrollo posterior de vasoespasmo.

	VASOESPASMO	D1	t-STUDENT
NLRP3 mRNA	NO	7,662 ± 1,37	0,0302**
	SÍ	15,19 ± 2,525	
CASPASA 1 mRNA	NO	67,6 ± 18,52	0,0548*
	SÍ	25,69 ± 8,64	
NLRP3 PROTEÍNA	NO	21,19 ± 3,534	0,9126
	SÍ	22,08 ± 4,88	
IL-1B SUERO (pg/ml)	NO	1,805 ± 0,9787	0,9234
	SÍ	4,161 ± 3,439	
IL- 18 SUERO (pg/ml)	NO	5,514 ± 3,898	0,5292
	SÍ	0	
GSDMD SUERO (pg/ml)	NO	4,216 ± 1,043	0,6627
	SÍ	2,616 ± 0,8947	
TF SUERO (pg/ml)	NO	26,41 ± 7,963	0,2872
	SÍ	16,08 ± 4,791	

Se especifica si hay diferencias entre los grupos mediante prueba T de Student: p<0,05** o p<0,1*. NLRP3: receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. GSDMD: Gasdermin D. IL: Interleuquina. TF: Factor tisular.

Tabla Anexa 23: Parámetros de inflamación específica en D1 con respecto al desarrollo posterior de síndrome de Tako-Tsubo.

	TAKO-TSUBO	D1	t-STUDENT
NLRP3 mRNA	NO	8,14 ± 1,12	0,0009**
	SÍ	28,42 ± 7,76	
CASPASA 1 mRNA	NO	0,43 ± 0,11	0,31
	SÍ	5,25 ± 3,39	
NLRP3 PROTEÍNA	NO	22,21 ± 2,83	0,2
	SÍ	12,27 ± 7,28	
IL-1B SUERO (pg/ml)	NO	0,92 ± 0,23	0,41
	SÍ	8,26 ± 4,31	
IL- 18 SUERO (pg/ml)	NO	4,59 ± 2,66	0,99
	SÍ	0	
GSDMD SUERO (pg/ml)	NO	3,73 ± 0,58	0,57
	SÍ	4,31 ± 1,56	
TF SUERO (pg/ml)	NO	18,05 ± 1,53	0,013**
	SÍ	68,12 ± 26,12	

Se especifica si hay diferencias entre los grupos mediante prueba T de Student: p<0,05** o p<0,1*. NLRP3: receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. GSDMD: Gasdermin D. IL: Interleuquina. TF: Factor tisular.

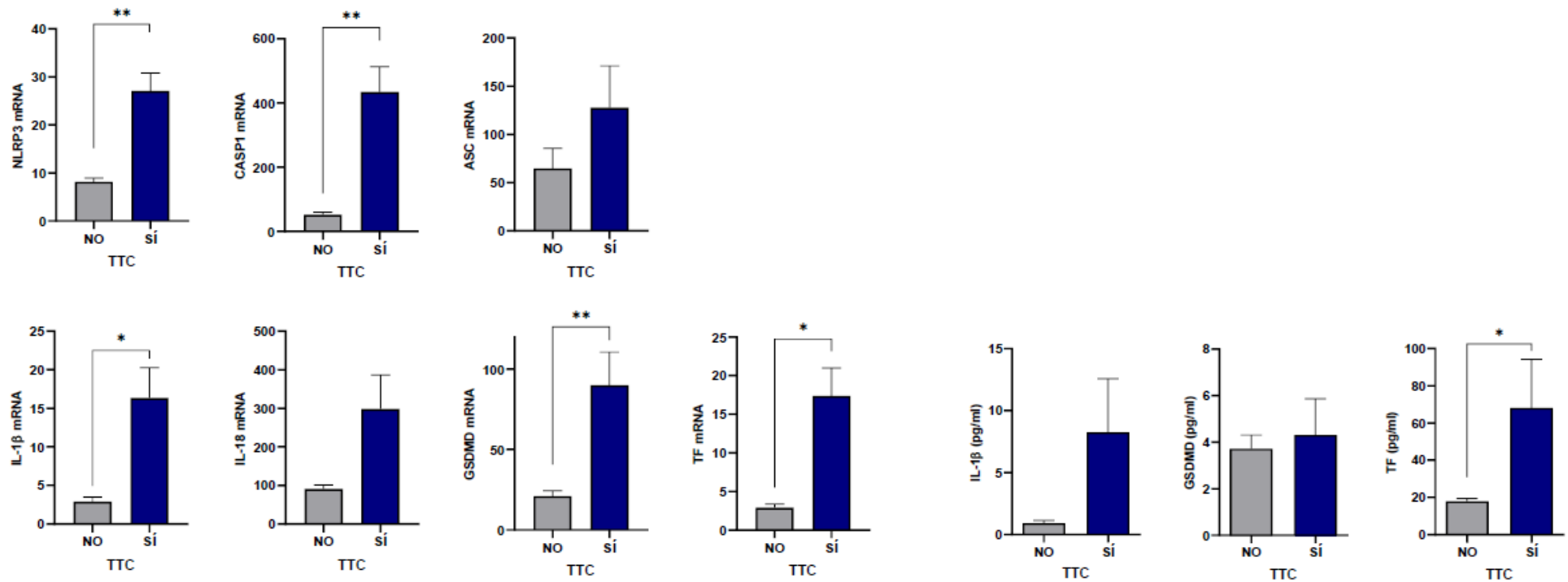


Figura Anexa 9: Parámetros de inflamación específica en D1 con respecto al desarrollo posterior de síndrome de Tako-Tsubo (TTC).

Se especifica si hay diferencias entre los grupos: p<0,05* o p<0,01**. NLRP3: receptor 3 similar al dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. ASC: proteína que contiene un dominio de reclutamiento y activación de caspasas CARD. GSDMD: Gasdermin D. IL: Interleuquina. TF: Factor tisular

