

Infusión de albúmina en hemorragia subaracnoidea

Trabajo de Grado

Título:

Efecto de un protocolo de infusión de albúmina sobre la isquemia cerebral tardía en
pacientes con hemorragia subaracnoidea: estudio cuasiexperimental con controles
históricos

Andrés Gempeler Rojas, MD, MSc

Trabajo de grado presentado a la Facultad de Medicina como requisito parcial para optar al
Grado de Maestría en Epidemiología Clínica
Pontificia Universidad Javeriana
Mayo, 2022

Miembros del comité de trabajo de grado

Experto clínico:

Jorge Humberto Mejía Mantilla

Departamento de Cuidado Intensivo, Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.

Tutor metodológico:

Diego Andrés Rosselli Cock

Departamento de epidemiología clínica y bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Tutor estadístico:

Martín Alonso Rondón Sepúlveda

Departamento de epidemiología clínica y bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

RESUMEN

- **Objetivo:** Evaluar el efecto de un protocolo de manejo con infusión temprana y continua de albúmina sobre la incidencia de isquemia cerebral tardía (ICT), la mortalidad y el estado neurológico, comparado con el manejo estándar, en pacientes adultos con hemorragia subaracnoidea (HSA).
- **Diseño:** estudio cuasi-experimental con controles históricos, basado en historias clínicas electrónicas.
- **Lugar:** Unidad de cuidado intensivo del Hospital Universitario Fundación Valle del Lili, Cali, Colombia.
- **Población:** Adultos de ambos sexos con HSA confirmada por tomografía computarizada del cerebro o punción lumbar, con hospitalización en la unidad de cuidados intensivos.
- **Intervención:** en 2014 ocurrió la implementación de un protocolo institucional de manejo de HSA con infusión continua de albúmina durante los primeros 5 días para optimizar el manejo hemodinámico de todos los pacientes y prevenir complicaciones como la isquemia cerebral tardía. Se contó con dos periodos de atención a pacientes con HSA,
- **Medición:** se recogió información sobre características clínicas de base y cointervenciones. Se comparó la frecuencia isquemia cerebral tardía, mortalidad en UCI y luego de 6 meses, el uso de líquidos y los desbalances hidroelectrolíticos. Se usaron análisis multivariados primarios y de sensibilidad que controlaron confusión y consideraron la presencia de riesgos en competencia para estimar el efecto del protocolo de manejo.

- **Resultados:** 189 pacientes fueron analizados. La intervención se asoció con una reducción en la ocurrencia de ICT (HR= 0.52, IC95%=[0.33; 0.83], p=0.0056) y de hiponatremia (RR = 0.55, IC 95% [0.37; 0.80]). No se asoció con mayor mortalidad hospitalaria o a largo plazo, ni tampoco con mayor ocurrencia de otros desenlaces desfavorables (edema pulmonar, resangrado, hidrocefalia, hipernatremia, neumonía).

- **Conclusiones:** el beneficio observado de la intervención en este estudio sustenta la conducción de un experimento clínico aleatorizado para evaluar el efecto de la albúmina en infusión continua en el manejo en UCI de los pacientes con HSA.

CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	7
2.1. Estrategia de búsqueda.....	7
2.2. Epidemiología de la hemorragia subaracnoidea.....	8
2.3. Curso clínico, clasificación de severidad y factores pronósticos	9
2.3.1. Curso clínico.....	9
2.3.2. Clasificación de severidad	10
2.3.3. Factores pronósticos.....	10
2.4. Fisiopatología y complicaciones	11
2.5. Pilares del tratamiento de pacientes con HSA	12
2.5.1. Reanimación inicial y sitio de manejo	12
2.5.2. Aseguramiento del aneurisma roto	13
2.5.3. Nimodipino.....	14
2.6. Isquemia cerebral tardía.....	14
2.6.1. Definición y relación con vasoespasmo	14
2.6.2. Factores de riesgo	15
2.6.3. Prevención y tratamiento de isquemia cerebral tardía	16
2.7. Antecedentes y base lógica del uso de albúmina en el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea	17
3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS	23
4. MÉTODOS	25
4.2. Población.....	29
4.2.1. Población de referencia:	29
4.2.2. Población de estudio:	29
4.3. Criterios de selección:.....	29
4.3.1. Inclusión:	29
4.3.2. Exclusión:	30
4.4. Tamaño de Muestra	30
4.5. Mediciones	31
4.6. Descripción de las intervenciones.	36
4.7. Selección de la muestra.....	38
4.8. Recolección y manejo de datos	39

4.9.	Análisis estadístico	40
5.	RESULTADOS	48
5.1.	Características clínicas de los pacientes incluidos	48
5.2.	Evaluación cardíaca y dosis de albúmina en el grupo intervención.....	49
5.3.	Efecto sobre desenlaces primarios.....	50
5.4.	Desenlaces secundarios.....	54
6.	DISCUSIÓN	59
7.	CONCLUSIONES	71
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
9.	ANEXOS	83

TABLAS

Tabla 1.	Variables de estudio.....	32
Tabla 2.	Características clínicas de base y pilares del tratamiento en la población de estudio y los grupos de comparación.	48
Tabla 3.	Efecto de la intervención sobre desenlaces clínicos	53
Tabla 4.	Desenlaces clínicos secundarios	56
Tabla 5.	Líquidos administrados diarios, acumulados, y balances hídricos de los primeros cinco días	57

FIGURAS

Figura 1.	Gráfica de incidencia acumulada de ICT mortalidad en UCI.....	51
------------------	---	----

1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es un tipo de ataque cerebrovascular (ACV) hemorrágico que, por sus características etiológicas, fisiopatología e historia natural, suele considerarse y estudiarse aparte de los demás ACV. Consiste en el sangrado hacia el espacio subaracnoideo (espacio alrededor del cerebro) secundario a la ruptura espontánea de un aneurisma cerebral, por lo que también se denomina hemorragia subaracnoidea aneurismática; para diferenciarla del hallazgo de “hemorragia subaracnoidea traumática”. Tiene una incidencia mundial de 6 a 15 casos por cada 100,000 habitantes, por lo que representa entre 2% y 7% del total de ACV según estimaciones de la OMS (1). No obstante, la HSA afecta principalmente a individuos entre la quinta y séptima década de la vida, y se asocia con discapacidad severa y mortalidad altas (~45% y ~35%, respectivamente). Por esto último, a pesar de ser menos frecuente que otros ACV, la HSA representa una carga de enfermedad y costos similares (2).

Su tratamiento consiste en el control quirúrgico o endovascular temprano del aneurisma roto para prevenir resangrado (aseguramiento del aneurisma), y en la prevención de otras complicaciones que pueden afectar negativamente el desenlace neurológico y vital de los pacientes (3). Aparte del resangrado -cuya ocurrencia se asocia a una mortalidad cercana al 75%-, la isquemia cerebral tardía (ICT) es la complicación más temida en los pacientes con HSA (4). Esta se refiere al deterioro clínico diferido (luego de las primeras 72 horas desde el sangrado inicial) para el que se han descartado otras causas de deterioro neurológico como resangrado, complicaciones quirúrgicas, edema cerebral, hidrocefalia o efecto de

medicamentos administrados (5). Este déficit neurológico tardío era previamente llamado “vasoespasma clínico”, por la observación de la reducción del diámetro de arterias cerebrales en la mayoría de pacientes que presentaban un deterioro neurológico posterior a la lesión cerebral aguda en ausencia de otra explicación para el mismo. Sin embargo, el fenómeno no estaba claramente definido (4,6,7). El cambio a una definición nueva se debió a que estudios posteriores en pacientes con HSA reportaron la ocurrencia de vasoespasma (reducción del diámetro de arterias cerebrales) en ausencia de manifestaciones clínicas; así como la presencia de deterioro neurológico e infarto cerebral en ausencia de vasoespasma arterial (8).

Desde su definición alrededor de 2009, y su aceptación amplia, son varios los estudios que han reportado a la ICT como la complicación más frecuente en pacientes con HSA (4,7,9), con una incidencia de 30% a 40% durante la estancia en la unidad de cuidado intensivo (UCI); donde se hace el manejo integral de los pacientes afectados. La ICT afecta la recuperación de los pacientes y constituye una lesión cerebral adicional que empeora los desenlaces neurológicos y la mortalidad, tanto durante la estancia hospitalaria como a largo plazo (7). Esta complicación ocurre típicamente entre los días 3 y 14 luego del sangrado inicial, con un pico de incidencia alrededor de los días 7 y 9, por lo que los pacientes con HSA son tratados y monitorizados en una UCI durante este periodo (3,4). Hay evidencia de una etiología multifactorial para la ICT, que incluye falla de la microcirculación cerebral por la interacción de fenómenos circulatorios, inflamatorios y trombóticos; y se cree que la variabilidad genética y/o fisiológica también influye, por determinar diferentes grados de tolerancia a la isquemia entre los pacientes (3,10) Consecuentemente, para prevenir la ICT se han propuesto y evaluado varias estrategias y medicamentos para diferentes objetivos terapéuticos, aunque

aún no se ha establecido consistentemente el beneficio clínico de alguno en particular para prevenir o tratar este evento tardío (3).

Las guías de manejo más recientes de HSA de la American Heart Association (AHA) son de 2012, y las de la Asociación Europea de ACV (ESA) de 2013 (3,11). Ambas guías señalan que la HSA ha sido un campo de investigación de crecimiento rápido y diverso durante la última década, y consecuentemente, recomiendan que los médicos enfrentados a tratar a los pacientes con HSA usen las guías solo como un punto de partida, luego del cual se deben emplear las herramientas que se consideren adecuadas para hacer todo lo posible por mejorar el desenlace de los pacientes.

Una línea de investigación en la prevención de ICT involucra la estrategia de administración de fluidos y el tipo de fluidos usados como parte del mantenimiento de la circulación total y cerebral durante la estancia en UCI. Este aspecto tiene el potencial de incidir directamente en la frecuencia de ICT por su etiología multifactorial, en la que la circulación cerebral juega un papel fundamental (10). Durante el siglo XX se propuso la “terapia triple H” en pacientes con HSA; una combinación de inducir hipertensión, hemodilución e hipervolemia; que pretendía disminuir el riesgo de eventos trombóticos y asegurar una circulación cerebral efectiva para evitar el deterioro neurológico posterior a la HSA (8). Sin embargo, esta triada ha sido cuestionada y reevaluada durante las dos últimas décadas, en las que se ha sugerido el efecto deletéreo de algunos componentes de la triada; principalmente la hemodilución, que tiene como consecuencia la disminución en la capacidad de transporte de oxígeno a los tejidos, por lo que debería evitarse en pacientes con riesgo de isquemia. La estrategia de

manejo de líquidos y el tipo de líquidos a utilizar para la prevención de la ICT son entonces un campo de investigación en crecimiento y de gran interés para el manejo de pacientes con HSA (1).

La albúmina humana (AH) para uso como coloide es uno de los tipos de fluidos que ha despertado interés. La administración de albúmina para facilitar la reanimación hídrica en los pacientes con HSA es controversial debido a que no se ha demostrado su efecto en experimentos clínicos fase III, y algunos estudios en pacientes con otras enfermedades neurológicas críticas han sugerido riesgos potenciales asociados a su uso (12,13). En estudios preclínicos con modelos animales de HSA, la albúmina ha mostrado efectos neuroprotectores, relacionados con disminución de marcadores inflamatorios y aumento de marcadores de neuroplasticidad, sugiriendo beneficios a corto y largo plazo (14-16). Un estudio retrospectivo de 140 pacientes con HSA publicado en 2004 sugirió mejores desenlaces a 3 meses con el uso de albúmina, y reportó una tendencia a menor frecuencia medida de “vasoespasmos” (previo a definición de ICT) en el grupo que recibió albúmina (17).

En 2012 se publicó un experimento clínico fase II para evaluar la seguridad de diferentes dosis de albúmina en pacientes con HSA (18). Este reportó que dosis hasta de 1.25 g/kg/día y hasta por 7 días son seguras, sin asociarse a complicaciones que limiten el uso del medicamento, aunque sí reportó la ocurrencia de edema pulmonar en 3 pacientes (11%); de los cuales 2 estaban en una rama de intervención de 2.5 g/kg/día. Se adjudicó como causal definitiva de este evento adverso a la albúmina en uno de ellos, y probable en los otros dos.

Sin embargo, este no tuvo poder para evaluar el efecto de albúmina sobre otros desenlaces clínicos de interés a mediano y largo plazo (18).

De acuerdo con una encuesta internacional realizada en 2014, donde participaron 362 intensivistas de instituciones hospitalarias de todo el mundo, en su mayoría instituciones académicas con más de 500 camas, 83% reportaron no incluir la albúmina en los protocolos oficiales de manejo de pacientes con HSA. Sin embargo, 46% refirieron usar la albúmina en pacientes con HSA fuera del protocolo de manejo (13). Existe un protocolo de investigación para un experimento clínico fase III en busca de financiación para evaluar el efecto de la intervención en HSA en Estados Unidos, pero por el volumen de pacientes que se requiere, dicho estudio debe ser multicéntrico, y sumado al precio elevado de la albúmina, se trata de un estudio costoso y poco factible de realizar (presupuesto que supera los 25 millones de dólares). Ante esta limitación conocida, una revisión reciente, publicada en 2020 sobre los tratamientos en HSA, señala que es necesario el desarrollo de experimentos clínicos que evalúen el efecto de la AH en el manejo de la HSA (1).

En la Fundación Valle del Lili (FVL), un hospital de cuarto nivel en Cali, Colombia, se instauró desde 2014 un protocolo de manejo hospitalario de HSA que indica una evaluación cardiovascular inicial, la infusión continua de albúmina durante los primeros cinco días de estancia en UCI y la preferencia por guiar el manejo de líquidos con herramientas de monitoría hemodinámica (gasto cardíaco, presiones centrales o índices de precarga y sobrecarga) en lugar de guiarlo por balances hídricos. Actualmente, todo paciente con HSA recibe este protocolo, pero previo a su implementación, no se aplicaba AH como parte del

manejo estándar. Este antecedente dio lugar a la posibilidad de desarrollar el proyecto de investigación aquí presentado, que buscó evaluar el efecto de un protocolo de manejo con infusión continua de AH sobre la incidencia de ICT y otros desenlaces clínicos importantes para los pacientes con HSA en estudio cuasiexperimental con controles históricos basado en registros clínicos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Estrategia de búsqueda

Para la revisión de literatura que informó el desarrollo de este trabajo, se revisó la biblioteca personal de los autores y se llevaron a cabo varias búsquedas en la base de datos MEDLINE, a través del meta-buscador Pubmed. Se llevaron a cabo varias búsquedas porque existía interés específico en diferentes aspectos de la patología y la metodología, como lo son: la epidemiología, curso clínico, guías de manejo actual, factores pronósticos, desenlaces, métodos para el análisis estadístico y riesgo de sesgo en estudios de cuidado intensivo o en presencia de riesgos competitivos. Para estas búsquedas se usó el término “subarachnoid hemorrhage” todos sus sinónimos identificados en combinación con los términos de interés que se acaban de describir. También se usó el buscador Google Scholar para identificar referencias adicionales sobre dichos aspectos específicos para el desarrollo de este documento.

A continuación, se muestra la estrategia de búsqueda usada para la identificación de literatura sobre el manejo de líquidos y del uso de albúmina en pacientes con HSA; el aspecto de mayor interés y para el que se hizo la revisión de todos los resultados, por revisión de título y resumen para determinar su utilidad para informar adecuadamente el marco teórico, la interpretación de resultados y la discusión de los mismos.

Estrategia con términos MeSH y conectores: (("Subarachnoid Hemorrhage"[Mesh]) OR ("Intracranial Aneurysm"[Mesh]) OR ("Aneurysm, Ruptured"[Mesh])) AND ("Albumins"[Mesh] OR "Colloids"[Mesh] OR "Fluid Therapy"[Mesh] OR "Rehydration Solutions"[Mesh] OR "Saline Solution"[Mesh] OR "Hemodilution"[Mesh] OR "Blood Volume"[Mesh] OR "Plasma Volume"[Mesh] OR "Crystalloid Solutions"[Mesh] OR "Early Goal-Directed Therapy"[Mesh] OR hypervolemia)

Esta búsqueda se llevó a cabo por última vez en Mayo de 2021, y obtuvo 707 resultados, sin filtros adicionales.

2.2. Epidemiología de la hemorragia subaracnoidea

Una revisión sistemática reciente que incluyó 58 estudios de 31 países diferentes, estimó la incidencia mundial anual de HSA en 6.7 por 100,000 personas y la edad media de afección es alrededor de los 60 años (19). La patología afecta a mujeres de forma predominante, con razones de incidencia mujer:hombre de 2:1, aunque las causas de este predominio no están esclarecidas. Algunos factores de riesgo para el desarrollo de aneurismas cerebrales y su ruptura incluyen el tabaquismo, la hipertensión arterial, y algunas enfermedades de tejido conectivo asociadas a hiperelasticidad, como Ehler Danlos. Entre 1979 y 1994 se describió en Estados Unidos una disminución anual de 1% en la incidencia de HSA; un fenómeno que se puede explicar por un control más amplio y adecuado de los factores de riesgo mencionados (disminución de tabaquismo, mejor control de presión arterial, y tamizaje de aneurismas cerebrales en pacientes con enfermedades del tejido conectivo) (1,20). Asimismo, la fatalidad por HSA también disminuyó entre los años 70 y los primeros años

del siglo XXI; estimada en 57% en los años 70; 42% en los 80; y entre 26% y 43% en los primeros años del siglo XXI según el país donde se mida (Japón 27%, Estados Unidos 32%; Europa 43%)(3,21,22). En esta revisión no se identificaron reportes recientes del comportamiento de esta enfermedad a nivel nacional o para Latinoamérica.

2.3. Curso clínico, clasificación de severidad y factores pronósticos

2.3.1. Curso clínico

El curso de clínico de la HSA se ve influenciado por la gravedad de la hemorragia inicial y por la ocurrencia de complicaciones tempranas o tardías que afectan los desenlaces de los pacientes afectados. La mortalidad oscila entre 26% y 50% (1). Se ha descrito un 21% de riesgo de morir en las primeras 24 horas después del sangrado inicial, y riesgo de muerte de 37% y 44% los primeros 7 y 30 días posteriores, respectivamente (1,5,23,24).

Los pacientes que sobreviven pueden tener secuelas neurológicas graves que limitan en diversos grados la funcionalidad o estar en estado vegetativo. En general, la afección intelectual y cognitiva tiene una prevalencia de 20% luego de un año de la hemorragia inicial, y se asocia a recuperación funcional pobre y menor calidad de vida relacionada con salud (25,26). Particularmente, las dificultades comportamentales y psicosociales así como la fatiga mental, son algunos de los elementos que impiden el regreso de los sobrevivientes a sus ocupaciones previas a pesar de su independencia física, y se caracterizan por disfunción

ejecutiva, alteración de la memoria a corto plazo, impulsividad, dificultad para concentrarse y para tomar decisiones, ansiedad, depresión y fatiga (27).

2.3.2. Clasificación de severidad

La severidad de la HSA se clasifica de acuerdo a escalas clínicas y de imágenes diagnósticas. Las más usadas en la actualidad son: la escala clínica de la World Federation of Neurological Surgeons (WFNS) y la escala de Fisher modificada (28,29). La primera, evalúa la presencia de déficits neurológicos focales y la alteración del estado de conciencia evaluada con la Escala de Coma de Glasgow (GCS, de sus siglas en inglés). La escala de Fisher modificada se basa en la imagen de tomografía axial computarizada de cráneo, que clasifica la severidad de acuerdo a la extensión de HSA observada en dicha imagen. Está reportado que la escala WFNS tiene una correlación alta con la incidencia de complicaciones isquémicas tardías y vasoespasmos, que son más frecuentes ante valores más altos de la escala. También se correlaciona fuertemente con la incidencia de mortalidad. Ambas escalas se presentan en el Anexo 1 de este documento.

2.3.3. Factores pronósticos

La severidad clínica inicial es el mayor factor pronóstico de desenlace vital y neurológico a mediano y largo plazo (28,29). El resangrado del aneurisma roto, que se sospecha por el deterioro neurológico y clínico del paciente y se confirma mediante imágenes diagnósticas, es el principal factor modificador del curso clínico que lleva a un mal desenlace durante la

estancia en UCI (1). Otros factores que predicen la muerte y la discapacidad neurológica severa incluyen la edad avanzada, las enfermedades médicas pre-existentes, el edema cerebral generalizado, la hemorragia intraventricular o intracerebral, la isquemia cerebral tardía, el vasoespasmo, la hiperglicemia, la fiebre, la anemia y otras complicaciones sistémicas como la neumonía y la sepsis. (1,24,30,33).

2.4. Fisiopatología y complicaciones

Se han descrito dos fases en la fisiopatología de la HSA. Una temprana (primeras 72 horas) y una tardía (luego de 72); cada una asociada a diferentes complicaciones durante la estancia en UCI.

En la fase temprana, caracterizada por lesión cerebral temprana, la hemorragia hacia el espacio subaracnoideo causa un aumento de la presión intracraneal (PIC) que puede alterar el estado de conciencia o causar la cefalea severa característica, acompañada de signos de hipertensión intracraneal, como el vómito en proyectil. La PIC elevada impide y reduce el flujo sanguíneo cerebral y por lo tanto puede llevar a isquemia cerebral global. Estos fenómenos suelen activar el sistema nervioso simpático, que por la secreción abundante de catecolaminas da lugar al restablecimiento de la circulación cerebral, pero conlleva complicaciones sistémicas, teniendo efectos a nivel cardiaco o de la circulación pulmonar. Paralelamente, ocurre falla de la barrera hematoencefálica, que lleva a edema cerebral global en ~30% de los casos; aparte del edema citotóxico que puede existir como consecuencia de la hemorragia inicial (10,34). La sangre en el espacio subaracnoideo se vuelve irritante para

los vasos sanguíneos y se cree que afecta la microcirculación local (10). Todos estos procesos fisiopatológicos contribuyen y/o agravan la lesión cerebral temprana (1,10,34).

En la fase tardía -luego de las primeras 72 horas-, los fenómenos que continúan como el aumento de la hemoglobina, y el estrés oxidativo intensifican el daño a las células endoteliales y a los nervios perivasculares (10). Estos fenómenos se describen como los responsables de causar vasoespasmo arterial y de promover la formación de microtrombos en la circulación cerebral. Dos eventos que contribuyen al desarrollo de isquemia cerebral tardía (ICT)(10). No se tiene evidencia respecto a si los eventos de la fase temprana predisponen estos eventos de la fase tardía, pero ambos se correlacionen con el grado de severidad de la HSA (1,30). Por esto, el estudio del efecto de intervenciones aplicadas durante la fase temprana sobre la reducción de eventos tardíos indeseados, tiene un valor agregado en la investigación clínica sobre esta entidad.

2.5. Pilares del tratamiento de pacientes con HSA

2.5.1. Reanimación inicial y sitio de manejo

El manejo prehospitalario y de reanimación inicial tiene efecto sobre los desenlaces en HSA. Este tiene como objetivo principal evitar o reducir la hipoxia cerebral y sistémica. Las guías de manejo recomiendan el manejo de la hipertensión arterial aguda hasta lograr el aseguramiento del aneurisma roto, para disminuir el riesgo de resangrado. No se cuenta con umbrales de presión arterial definitivos considerados ideales (1). Existe una correlación con

mejores desenlaces en HSA y el número de camas del centro de manejo, que son explicadas por la presencia de equipos de cirugía, neurorradiología y cuidado intensivo neurológico con experiencia en el manejo de estos pacientes.

2.5.2. Aseguramiento del aneurisma roto

De acuerdo con los factores mencionados, el pilar principal del tratamiento es el aseguramiento del aneurisma roto mediante un procedimiento endovascular o quirúrgico. Actualmente, la mayoría de aneurismas rotos son asegurados mediante procedimiento endovascular con coils o divisores de flujo. Esta es un área de controversia dado que se usan en la práctica una variedad de dispositivos que no han sido estudiados en experimentos clínicos para indicaciones que no fueron tampoco incluidas en dichos experimentos, por lo que se encuentran en desarrollo estudios que evalúen el efecto de dichos dispositivos en las indicaciones adicionales a las estudiadas (ISAT); resultados que se esperan con gran interés.

Las guías de manejo recomiendan el aseguramiento temprano del aneurisma; tan temprano como sea posible. Esto debido a que mayor tiempo sin aseguramiento supone lógicamente mayor riesgo de resangrado. No obstante, el efecto del aseguramiento temprano del aneurisma no se ha podido demostrar en estudios clínicos, que son además escasos. Esto no ha tenido mayor efecto sobre la variabilidad en la práctica, pues en encuestas de médicos tratantes todos los participantes reportan el aseguramiento temprano como parte del manejo de todos los pacientes con HSA. Existen situaciones en las que no se hace dicho aseguramiento, e incluyen: pacientes en quienes no se detecta un aneurisma cerebral o

pacientes con hemorragias catastróficas asociadas a una clasificación clínica de alta severidad u otros factores predictores de mal desenlace que llevan a reorientación del esfuerzo terapéutico sin aseguramiento del aneurisma.

2.5.3. Nimodipino

Este medicamento, antagonista de receptores de calcio, junto con el aseguramiento temprano del aneurisma roto, constituyen las únicas dos intervenciones con sustento en evidencia de calidad alta, y por lo tanto hacen parte del manejo de todo paciente con HSA (3). El nimodipino se ha asociado consistentemente con mejores desenlaces neurológicos a largo plazo en experimentos clínicos aleatorizados, a pesar de no haberse detectado un efecto del mismo sobre el vasoespasmo o la isquemia cerebral tardía (1,3). Una curiosidad, ya que otros antagonistas de calcio no han mostrado este beneficio, y el mecanismo detrás del beneficio del nimodipino es, hasta ahora, desconocido (3). El beneficio de este medicamento se ha reportado para la administración oral, en dosis de 60 mg cada 4 horas durante las primeras dos semanas luego de HSA (3).

2.6. Isquemia cerebral tardía

2.6.1. Definición y relación con vasoespasmo

Debido a la definición reciente de la ICT, este es un término cuyo uso aún es infrecuente y en la práctica es usual que se use intercambiamente con el término “vasoespasmo clínico”.

No obstante, de acuerdo al consenso y las definiciones de las guías de manejo a las que se han alineado la mayoría de reportes científicos en HSA, el término “vasoespasmo” (VE) describe específicamente la disminución del diámetro de las arterias cerebrales; puede ser detectado mediante angiografía cerebral (vasoespasmo angiográfico), o mediante doppler transcraneal (vasoespasmo sonográfico). Aunque el vasoespasmo y la ICT son fenómenos asociados, se ha reportado que el 50% de pacientes con VE no desarrollan ICT, y no se ha encontrado correlación entre la severidad del VE y el riesgo de ICT y su gravedad (5).

ICT por su parte, define el deterioro neurológico diferido o tardío que se determina cuando se han excluido otras causas probables, identificado como una disminución del estado de conciencia evidenciada por disminución de 2 puntos en la GCS o por la aparición de un déficit neurológico focal. Otras causas de este deterioro neurológico que deben descartarse son: sedación medicamentosa, resangrado del aneurisma, hemorragia intracraneal asociada al procedimiento de aseguramiento de aneurisma, hidrocefalia y convulsión, principalmente. También se puede usar la tomografía de perfusión cerebral para diagnóstico oportuno de ICT. El hallazgo de un infarto en TC cerebral, señala que ocurrió ICT, aunque esta prueba no es útil en la detección de la ICT cuando aún es reversible.

2.6.2. Factores de riesgo

Se han identificado varios factores asociados al desarrollo de ICT. Los de la asociación más fuerte son el volumen de hemorragia inicial, la ubicación de la hemorragia y la velocidad de aclaramiento de la hemorragia tanto subaracnoidea como la intraventricular (si la hay) (35).

Para lograr dicho aclaramiento se han evaluado -en estudios observacionales únicamente- el drenaje ventricular, el drenaje lumbar, los fármacos fibrinolíticos de uso local (que rompen coágulos o trombos), la fenestración de la lámina terminalis, el lavado del espacio subaracnoideo o la “sacudida de cabeza” (1). Estas intervenciones para prevenir la ICT se recomiendan débilmente en algunas guías, aunque sobre la mayoría no hay una recomendación específica.

2.6.3. Prevención y tratamiento de isquemia cerebral tardía

Cuando se desarrolla ICT, existen algunas estrategias para mitigarlo o reversarlo. La recomendada consistentemente en las guías de manejo consultadas es la inducción de hipertensión, esto como primera línea de manejo, a pesar que la evidencia a favor de la intervención es de calidad moderada o baja (3,11). El arsenal de herramientas para manejo de la presión arterial y un balance de riesgos y beneficios positivo por el potencial de evitar o reversar isquemia cerebral, hacen que la inducción de hipertensión sea un pilar del manejo de la ICT. Si esta falla, se recomienda débilmente el uso de angioplastia con balón de identificarse vasoespasmos, o el uso de medicamentos vasodilatadores en infusión intraarterial, o la inducción de un estado hiperdinámico sistémico para aumentar el flujo sanguíneo cerebral (3). Debe ser evidente que por la definición de ICT, algunos de estos procedimientos o medicamentos pueden no prevenirla o revertirla ya que puede ocurrir ICT en ausencia de VE; y reducir el VE en experimentos clínicos no se ha traducido en mejores desenlaces clínicos (36). Por esto, no hay consenso entorno a qué intervenciones aplicar o no aplicar en el manejo agudo del paciente con HSA. Además, el riesgo de estos procedimientos

está probablemente sub-reportado, una preocupación que explica la ausencia de recomendación al respecto en varias guías (1,3).

Una revisión reciente sobre el manejo de la HSA resalta que una característica inherente a la ICT es su desarrollo tardío -justamente-, que permite el inicio de intervenciones neuroprotectoras previo a su ocurrencia. Se han estudiado con este fin el clazosentan, la simvastatina, el sulfato de magnesio, el nicardipino y el tirilazad; sin encontrar beneficio de alguno para prevenir ICT en ECA adecuados. Además, la revisión menciona el estudio actual de nuevas moléculas y resalta que intervenciones como el uso de la albúmina ha mostrado buenos resultados en algunos estudios de fases tempranas, deben estudiarse más y ojalá en ECA multicéntricos para sustentar su uso con evidencia de calidad alta. Aportar al sustento de evidencia para la justificación y diseño de un estudio de este tipo es uno de los objetivos del trabajo aquí presentado.

2.7. Antecedentes y base lógica del uso de albúmina en el tratamiento de la hemorragia subaracnoidea

El manejo de líquidos para la HSA tiene como objetivo evitar la hipovolemia y la hipoperfusión del SNC. La administración de volúmenes crecientes fue el pilar del tratamiento tras el control quirúrgico o endovascular del aneurisma para suplir las pérdidas debidas a la intensa actividad adrenérgica desencadenada por la caída del flujo sanguíneo cerebral en las primeras 48 horas del ictus. Es probable que dicha estrategia terapéutica sobrecargue en unas pocas horas o días un corazón aturdido (miocardiopatía asociada al

estrés) y produzca la liberación de péptidos natriuréticos. Estos inducen una respuesta fisiológica de vasodilatación sistémica, aumento de la tasa de filtración glomerular, natriuresis y poliuria para disminuir la sobrecarga. Un paciente críticamente enfermo, con circulación elevada de catecolaminas y estrés oxidativo por el ictus sufre daño de la barrera hemato-encefálica y el glucocáliz. Esto último puede agravar la lesión cerebral y se asocia al desarrollo de hiponatremia hipovolémica debido a la sobrecarga hídrica inicial y el desbalance electrolítico inducidos (37).

El estado de hipovolemia tiene la consecuencia temida de disminución del flujo sanguíneo cerebral y el riesgo de ICT consecuente. La hipovolemia hiponatémica además causa daño del glucocáliz y edema de permeabilidad. La albúmina se implementó en el protocolo de la institución para resolver el problema de mantener un volumen circulante adecuado sin tener que usar grandes volúmenes de reemplazo de cristaloides. Se pensó que la administración de pequeños volúmenes de albúmina iso-oncótica: i) Aseguraría el volumen intravascular debido a sus propiedades oncóticas (38). ii) Protegería el glucocáliz de agentes nocivos como las catecolaminas y los péptidos natriuréticos, evitando así el edema de permeabilidad y preservando la presión oncótica intravascular (39). iii) Protegería los sistemas del estrés oxidativo que puede causar apoptosis de células endoteliales microvasculares (10,37) y evitaría sus consecuencias inflamatorias. iv) Preveniría la sobrecarga del corazón con volúmenes elevados, evitando así la liberación de péptidos natriuréticos y sus consecuencias, que incluyen la hemodilución y la disminución correspondiente del transporte de oxígeno (10,37).

La HSA es una enfermedad compleja con un componente vascular extenso. El compromiso macrovascular incluye la miocardiopatía por estrés, que suele presentarse al principio de la evolución del paciente. Esta situación nos lleva a un tratamiento agresivo con fármacos inotrópicos y vasoactivos. El componente microvascular de la insuficiencia vascular en la HSA es complejo y menos conocido. El glucocáliz endotelial se distorsiona seriamente después de la HSA y puede dañarse aún más con nuestras intervenciones terapéuticas (40). La albúmina es una de las herramientas disponibles para promover la reparación del glucocáliz y la homeostasis de la barrera hemato-encefálica y se ha sugerido que puede disminuir los cambios vasculares y humorales (microtrombosis) durante el tiempo de reanimación posterior a la HSA (41). Las respuestas microvasculares y humorales de la HSA guardan cierta similitud con el choque hemorrágico, por lo que los pacientes podrían beneficiarse de tales mecanismos (4).

La dosis diaria segura de AH parece estar alrededor de 1,25 g/kg de peso corporal (18). El protocolo de manejo institucional del sitio de estudio utiliza una dosis de 60 gramos por día independientemente del peso corporal para simplificación y facilidad en la aplicación del protocolo que se mantiene en el rango de dosis deseado dentro de los extremos habituales de peso en pacientes adultos. Este protocolo se ajustó durante los primeros meses de implementación con una disminución del tiempo de administración de AH ya que los efectos cardiovasculares y la incidencia de edema pulmonar se sospechó alta cuando se administraba AH por 7 días. Por dicho ajuste, se excluyeron los pacientes con HSA tratados en este periodo pues la intervención se aplicó de manera variable y no se podía asegurar la administración a todos los pacientes con HSA.

La decisión para administrar AH en infusión continua en lugar de bolos respondió a la consideración del papel principal de la albúmina en la estabilidad de la volemia y la importancia de evitar variaciones repentinas del retorno venoso. Se ha reportado consistentemente que la infusión rápida de líquidos por vía intravenosa desencadena la secreción de péptido natriurético auricular, lo que da lugar a anomalías electrolíticas, natriuresis e hipovolemia (42). La respuesta del médico sería aumentar la administración de líquidos con bolos de solución salina al 0,9%, lo que provocaría una mayor variación del retorno venoso y un círculo vicioso de natriuresis, diuresis y administración de líquidos, que se ha asociado con un empeoramiento de los resultados (43). El protocolo con infusión continua de AH y la evitación de bolos pretendió evitar el inicio de tal ciclo vicioso.

Como se mencionó anteriormente, el manejo estándar de la HSA consiste en el control quirúrgico o endovascular del aneurisma roto, el manejo de líquidos y la monitorización para detección y tratamiento de complicaciones.

La ICT se describió en 2009-2010, su definición no ha cambiado, y fue ampliamente aceptada en el gremio de cuidado intensivo neurológico. Esta ha guiado el manejo y monitorización de los pacientes con HSA en la FVL, y ha sido usada ampliamente en estudios clínicos. Algunas herramientas de monitorización como el doppler transcraneal y las imágenes diagnósticas se han usado para su detección, siendo estas consistentes durante la última década, tanto en el mundo como en la institución de ejecución del estudio (3,4,23,44,45).

En las guías de manejo de HSA de la AHA se señala el crecimiento de diferentes líneas de investigación que para la actualización de la guía -luego de 42 meses de la guía previa-, implicó la generación de 22 recomendaciones nuevas y la modificación a 9 recomendaciones previas (3). Esto se puede explicar por un cambio en el paradigma de tratamiento de la HSA por el advenimiento y desarrollo de estrategias de control de endovascular de aneurismas, el establecimiento de definiciones nuevas y la caracterización específica de las complicaciones asociadas a HSA, entre otros.

El uso de albúmina humana (AH) en el tratamiento de pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA) parece ser controversial pero común (13,46). Se ha reportado además que el uso de AH tiene un efecto neuroprotector en estudios preclínicos a corto y largo plazo con modelos animales de HSA (14,15). El beneficio principal de la intervención parece ser el de reducir las complicaciones durante la estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI) y conducir a mejores resultados clínicos. Un estudio retrospectivo de 140 pacientes con HSA informó que la administración de albúmina humana después de la HSA mejoró los resultados clínicos y redujo los costos hospitalarios (17). Como se mencionó arriba, su uso en pacientes con HSA es seguro en dosis de hasta 1,25 g / kg / día y hasta por siete días, según un experimento clínico de fase II (18). Algunos expertos sugieren no usar AH como fluidoterapia en la atención neurocrítica (12), basándose principalmente en pruebas extrapoladas de estudios realizados en pacientes con lesión cerebral traumática y ataque cerebrovascular. No obstante, estos estudios son objeto de controversia, tanto por la base lógica para administrarla, como en la concentración y dosis empleadas (46). Además, el uso

de AH se ha asociado con mayor estabilidad hemodinámica (47), lo que conduce a menores pérdidas renales de sodio y facilita el equilibrio electrolítico; dos aspectos de valor clínico alto en pacientes con HSA. Por lo tanto, la evidencia clínica de los efectos de la AH sobre la HSA es escasa y no se ha realizado ningún experimento clínico de fase III sobre el tema, principalmente debido a los altos costos de realizar un estudio con la potencia adecuada dado el costo de la albúmina y del seguimiento a largo plazo.

Los estudios clínicos en ataques cerebrovasculares mostraron un mejor resultado funcional en pacientes tratados con AH (48) pero este hallazgo no se pudo reproducir en un experimento clínico de fase III (49) en el que se administró AH en dosis única poco después del ingreso. Se reportó una incidencia de edema pulmonar mayor en el grupo con AH.

La monitorización hemodinámica parece esencial en los pacientes con HSA porque las alteraciones cardiovasculares son frecuentes en ellos (50) e impactan los resultados funcionales a largo plazo al generar complicaciones como ICT. Los protocolos de manejo de HSA basados en la monitorización hemodinámica invasiva se han asociado con mejores resultados cardíacos y neurológicos (51).

La prevención de ICT es tal vez el problema más relevante para los pacientes con HSA durante su estancia en la UCI una vez se ha asegurado el aneurisma. La hipertensión inducida es la intervención preferida en este periodo, como estrategia para tratar la ICT, aunque los umbrales específicos siguen siendo objeto de estudio (1).

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. Objetivo general:

Evaluar el efecto de un protocolo de manejo con infusión temprana y continua de albúmina sobre la incidencia de isquemia cerebral tardía, la mortalidad y el estado neurológico, comparado con manejo estándar sin albúmina, en pacientes adultos con hemorragia subaracnoidea aneurismática.

3.2. Objetivos específicos:

- Conformar y caracterizar clínicamente dos grupos de pacientes con hemorragia subaracnoidea tratados en la Fundación Valle del Lili entre: a) el 1º de Enero de 2011 y el 31 de Diciembre de 2013 - Grupo control, y b) el 1º de Julio de 2014 y el 31 de Diciembre de 2018 - Grupo intervención¹.
- Evaluar el efecto de la infusión de albúmina sobre la incidencia de isquemia cerebral tardía y la mortalidad durante la estancia en UCI en la población de estudio, ajustando por diferencias en características de base y cointervenciones.
- Evaluar el efecto de la intervención sobre la proporción de pacientes con discapacidad neurológica severa luego de 6 meses del sangrado en la población de estudio, ajustando por diferencias en características de base y cointervenciones durante la estancia en UCI.

3.3. Objetivos Secundarios:

- Evaluar el efecto de la intervención sobre la incidencia de edema pulmonar en pacientes con HSA durante la estancia en UCI.
- Evaluar el efecto de la intervención sobre los balances hídricos y la incidencia de hipernatremia e hiponatremia de pacientes con HSA durante la estancia en UCI.
- Describir la frecuencia de afección cardíacas (detectada mediante ecocardiograma y proBNP) al momento de ingreso a UCI en pacientes con HSA de todas las severidades y en el subgrupo de pacientes con HSA de alto grado (escala WFNS>3 ; Escala de Fisher modificada >2).
- Evaluar la asociación entre la presencia de afección cardíaca y la ocurrencia de ICT y mortalidad en pacientes con HSA de todas las severidades y en el subgrupo de pacientes con HSA de alto grado.

3.4. Hipótesis de investigación

El protocolo de manejo de HSA institucional se asocia a disminución en la ocurrencia de ICT y mortalidad en pacientes con esta enfermedad, sin asociarse a aumento de otras complicaciones relevantes para el paciente.

4. MÉTODOS

4.1. Diseño y justificación

Este fue un estudio con diseño cuasiexperimental con controles históricos, basado en registros clínicos electrónicos.

Se optó por este diseño por varias razones: En primer lugar, la suma de una incidencia poblacional baja de HSA, el alto costo de la albúmina humana, y el tamaño de muestra necesario para detectar diferencias relevantes; hizo que no fuera factible hacer un experimento clínico aleatorizado en nuestro medio. Por otra parte, en la población asequible para el estudio (población con HSA tratada en la UCI de la institución), se implementó a partir de 2014 un protocolo de manejo institucional basado en la evaluación cardíaca y el uso de infusión continua de AH. Por lo que se contaba con información fiable (registros estrictos de UCI) sobre las características clínicas, tratamientos y desenlaces de interés para un grupo de pacientes que no recibieron la intervención (2011-2014), y para otro grupo de pacientes que sí la recibió (2014-2018). Por lo que se consideró que el diseño cuasiexperimental con controles históricos ofrecía una alternativa factible para la evaluación de la intervención, con la ventaja de ser un diseño que requiere presupuesto bajo y permite su ejecución relativamente rápida.

En cuanto al aporte científico, aunque sus resultados no se consideren definitivos en torno a la pregunta de investigación, sí serán una aproximación válida a la pregunta, dado que varias limitaciones inherentes al diseño con controles históricos se reducen en este caso por las

características de la patología y los desenlaces de interés (descritas en detalle en el Marco teórico). Adicionalmente, por tratarse de una intervención compleja que se dio en la práctica clínica, el uso del diseño cuasiexperimental con controles históricos es ideal para su evaluación.

Existe un riesgo de sesgo de información inherente al diseño, debido a que usualmente varios elementos del tratamiento que influyen sobre los desenlaces de interés suelen mejorar con el paso del tiempo. De esta manera existe el riesgo de introducir un sesgo diferencial que llevaría a medir mejores desenlaces en el grupo de comparación más reciente y a sugerir un beneficio de la intervención erróneamente. No obstante, se consideró que el periodo de estudio no es lo suficientemente extenso para que este efecto sea significativo en el caso de la HSA; una patología para la que el manejo en cuidado intensivo no ha variado sustancialmente en la última década, como se pudo verificar al notar que la última publicación de guías de práctica clínica por parte de sociedades científicas fue en el 2012 en Estados Unidos y 2013 en Europa, sin cambios referentes al manejo de HSA durante la estancia en UCI con respecto a las versiones previas (2009, y 2008, respectivamente). Durante este periodo tampoco cambiaron las definiciones de ICT ni el manejo multidisciplinario adicional a la infusión de albúmina usada en el protocolo de manejo evaluado.

Durante el periodo que separa los grupos de comparación es probable que los desenlaces asociados al aseguramiento y oclusión de los aneurismas hayan mejorado gracias a la evolución de los procedimientos endovasculares, asociados con menor incidencia de

complicaciones quirúrgicas de aneurismas complejos, con un efecto potencial de disminución de la morbilidad y mortalidad. La posibilidad de este efecto de avance tecnológico sobre la mortalidad y los desenlaces neurológicos se evaluó a través de la comparación de los grupos con respecto a la incidencia de resangrado. Sin embargo, este aspecto del tratamiento no se relaciona con el desenlace primario de interés para este estudio -la ICT- y pudo ser controlado mediante análisis ajustados y/o multivariados en la evaluación de los desenlaces con los que sí se asocia: mortalidad y desenlace neurológico a 6 meses.

Un aspecto que sí ha mejorado probablemente con el tiempo es la disponibilidad y uso de herramientas diagnósticas para detección de fenómenos que conllevan a una búsqueda más activa de la ICT en UCI. Estos incluyen la mayor disponibilidad de doppler transcraneal y de imágenes diagnósticas, incluida la angiografía cerebral. Por lo que el paso del tiempo podría influir sobre la detección de ICT al aumentar el riesgo de detectarla en el grupo de intervención, tratado más recientemente. Esta consideración introduce un riesgo de sesgo de información diferencial que podría ocultar un beneficio de la intervención en estudio, o sugerir un efecto deletéreo; ambas equivocadamente. Sin embargo, la validez de hallazgos sugerentes de un beneficio de la intervención no se ve afectada por el sesgo mencionado. Por el contrario, la detección de un beneficio incluso en presencia de este riesgo de sesgo diferencial, fortalece la confianza en dicho hallazgo. No obstante, en caso de no encontrar diferencias o encontrar un efecto deletéreo de la intervención, no se podría descartar el efecto de este riesgo de sesgo como una explicación probable.

Otro riesgo de sesgo a considerar deriva de la fuente de la información recolectada. Ambos periodos se evaluaron a partir de historias clínicas, por lo que la posibilidad de obtener datos

completos para todos los pacientes podía verse limitada. Para sobreponerse a este problema el estudio recogió información sobre variables que se registran rutinariamente en el sistema electrónico de información clínica de la FVL: SAP. Este contiene registros clínicos desde el año 2011, razón por la que esta es la fecha más antigua en la que se consideró incluir pacientes para el grupo de controles históricos, pues para fechas anteriores no se podía asegurar la calidad de los datos. Dado que todo paciente con HSA permanece en UCI durante aproximadamente dos semanas bajo vigilancia neurológica debido al riesgo de ICT, se anticipó el contar con información de calidad buena para ambos grupos de estudio a partir de su historia clínica (el registro de datos y vigilancia neurológica en UCI es estricto). También se revisaron los reportes de imágenes diagnósticas para verificar la clasificación de severidad de acuerdo con el volumen del sangrado, una medición de exposición determinante para evaluar la comparabilidad de los grupos.

Por último, debe haber precaución al intentar evaluar una intervención mediante un diseño no aleatorizado, ya que existe el riesgo de sesgo por indicación clínica. Sin embargo, la asignación de la intervención correspondió a la instauración de un protocolo de manejo institucional; una ocurrencia que dividió a los grupos de estudio sin introducir este tipo de sesgo de selección. La instauración del protocolo dio lugar a dos grupos de pacientes que se espera que hayan tenido un mismo espectro de severidad de la enfermedad, y cuyo proceso diagnóstico y tratamiento estándar (cointervenciones) es comparable por las características del manejo ya descritas (52). Esta premisa se evaluó al comparar las características pronósticas de base y las cointervenciones recibidas durante su estancia en UCI entre los grupos. Por tanto, se planeó considerar estos elementos pronósticos en el análisis de

resultados (ver más adelante). Así, se espera que este estudio de diseño cuasiexperimental, aporte resultados relevantes al cuerpo de evidencia creciente sobre el uso de AH en HSA y que de este deriven hipótesis precisas para investigación futura.

4.2. Población

4.2.1. Población de referencia:

Pacientes adultos de cualquier sexo con HSA tratados en UCI.

4.2.2. Población de estudio:

Pacientes adultos de cualquier sexo con HSA tratados en la UCI del sitio de estudio (muestra asequible) entre los años 2011 y 2018. El sitio de estudio fue un hospital universitario de cuarto nivel de complejidad en Cali, Colombia; un centro de referencia para esta patología en el suroccidente colombiano.

4.3. Criterios de selección:

4.3.1. Inclusión:

Edad mayor de 18 años y HSA confirmada por TC cerebral o punción lumbar, tratado en la UCI.

4.3.2. Exclusión:

- Muerte en las primeras 24 horas posteriores al ingreso.
- HSA severa (WFNS 4 y 5) sin aseguramiento de aneurisma por abordaje paliativo.
- Pacientes que hubieran sido tratados durante el primer semestre de 2014; período de ajuste e implementación del protocolo de manejo institucional basado en infusión continua de AH, durante el cual no se aplicó el protocolo a todos los pacientes con HSA consistentemente y se aplicó en dosis variables, más altas que la aplicada en el grupo de intervención, que se describe más adelante.

4.4. Tamaño de Muestra

En este estudio se planeó incluir a todos los pacientes con HSA tratados en la institución que cumplieran con los criterios de selección. No obstante, previo al desarrollo del protocolo de este estudio, se quiso evaluar la factibilidad del mismo para alcanzar resultados conclusivos. Es decir, si el estudio podría detectar una diferencia relevante para la práctica clínica. Se hizo entonces un cálculo del tamaño de muestra basado en el desenlace de interés ICT, para el que interesó detectar una diferencia de proporciones entre el grupo expuesto al protocolo de manejo con AH y el grupo control. Se escogió este desenlace por considerarse un desenlace importante para los pacientes, ya que ha sido reportado como determinante del estado neurológico a largo plazo.

La frecuencia reportada de ICT en diferentes estudios varía alrededor de 30%-40% (1) y se consideró que una diferencia de al menos 20% en la proporción de pacientes con isquemia

cerebral tardía entre los dos grupos de tratamiento, sería relevante para la práctica clínica. Se usó el valor de $\alpha=0.05$ (error tipo I) y $\beta=0.2$ (error tipo II), y una reducción absoluta del riesgo (RAR) de 20% o riesgo relativo (RR) de 0.33 con una frecuencia en no-expuestos de 30%. Este cálculo de tamaño de muestra con el método de Fleiss dio como resultado 124 pacientes; 62 expuestos y 62 no expuestos. Este cálculo se hizo en la calculadora virtual del software en línea Open Epi (sample size- cohort/RCT). A partir de datos propios se consideró factible contar con este número de pacientes en cada grupo para el estudio.

4.5. Mediciones

Como desenlaces primarios a evaluar se consideraron la ocurrencia de ICT según diagnóstico médico reportado en la historia clínica y la mortalidad durante la estancia en UCI. La mortalidad hospitalaria, así como el estado neurológico a 6 meses del inicio del tratamiento medido por la escala GOSe, fueron otros desenlaces de interés junto con la frecuencia de complicaciones hospitalarias como: edema pulmonar, hiponatremia, resangrado, hidrocefalia y vasoespasmos; y el volumen de líquidos administrados y eliminados diariamente durante la estancia en UCI. No se consideró el infarto cerebral al egreso (desenlace objetivo) por no contar con TC cerebral en momentos similares o al egreso para la mayoría de pacientes. No obstante, la presencia de isquemia en la TC cerebral, sí contribuyó al diagnóstico, y por ende medición de, ICT.

En la **Tabla 1**, se presentan las variables medidas para dar respuesta a los objetivos del estudio y valorar el efecto de la intervención sobre los desenlaces de interés mencionados anteriormente.

Tabla 1. Variables de estudio

	Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel Operativo	Fuente de la variable
1	Episodio	Episodio de la hospitalización	NA	NA	Historia clínica
2	Edad	Tiempo en años desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de consulta	Cuantitativa de razón, continua	Valores numéricos	Historia Clínica
3	Sexo	Sexo indicado en el documento de identidad del paciente	Cualitativa Nominal	0: Femenino 1: Masculino	Historia clínica
4	Peso	Peso en kilogramos indicado en la HC	Cuantitativa de razón, continua	Valores numéricos	Historia clínica
5	Fecha de inicio de los síntomas	Dd/mm/aa en el cual el paciente presentó el primer síntoma	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
6	Fecha de ingreso a FVL	Dd/mm/aa en el cual el paciente consultó a la institución	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
7	Fecha de egreso de FVL	Dd/mm/aa en el cual el paciente salió de la institución	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
8	Total de estancia hospitalaria	Días totales de estancia hospitalaria	Cuantitativa de razón, continua	Valores numéricos	Historia clínica
9	Fecha de ingreso a UCI	Dd/mm/aa en el cual el paciente ingresó a UCI	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
10	Fecha de egreso de UCI	Dd/mm/aa en el cual el paciente salió de UCI	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica

	Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel Operativo	Fuente de la variable
11	Total de estancia en UCI	Días totales de estancia en UCI	Cuantitativa de razón, continua	Valores numéricos	Historia clínica
12	Escala de Fisher modificada	Clasificación imagenológica del sangrado	Cualitativa ordinal	0-0 I-1 II-2 III-3 IV-4	Historia clínica Imágenes
13	Clasificación WFNS	Clasificación internacional del estado clínico neurológico	Cualitativa ordinal	I -1 II -2 III-3 IV-4 V-5	Historia clínica
14	Clasificación Hunt & Hess	Clasificación internacional de la severidad de HSA	Cualitativa ordinal	I -1 II -2 III-3 IV-4 V-5	Historia clínica
15	Angiografía	Realización de angiografía	Cualitativa nominal	0.No 1.Sí	Historia clínica
16	Tipo de Angiografía	Método utilizado para realizar la angiografía	Cualitativa nominal	0.Digital 1.TAC 2.No Aplica	Historia clínica
17	Tipo de control	Técnica para oclusión del aneurisma	Cualitativa nominal	0.Ninguno 1.Endovascular 2.Quirúrgica	Historia clínica
18	Fecha del control	Día del procedimiento de oclusión en dd/mm/aaaa	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
19	Resangrado	Hallazgo en imagen	Cualitativa dicotómica	0.No 1.Sí	Historia clínica Imagen

	Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel Operativo	Fuente de la variable
20	Fecha de resangrado	Día de resangrado en dd/mm/aaaa	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
21	Vasoespasmó	Hallazgo en DTC o angiografía	Cualitativa dicotómica	0.No 1.Sí	Historia clínica Imágenes
22	Fecha de vasoespasmó	Día en que se diagnostica por primera vez el vasoespasmó en dd/mm/aaaa	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
23	Isquemia cerebral tardía	Disminución del estado de conciencia de acuerdo al Glasgow Coma Scale o aparición de déficit neurológico focal que no es secundario a resangrado, hallazgos en imagen o medicamentos.	Cualitativa dicotómica	0.No 1.Sí	Historia clínica
24	Fecha del déficit neurológico	Día en que se detecta el deterioro neurológico en dd/mm/aaaa	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
25	Hidrocefalia	Hallazgo en imagen	Cualitativa dicotómica	0.No 1.Sí	Historia clínica Imagen
26	Desarrollo de edema pulmonar	Por definición clínica y/o radiológica	Cualitativa Dicotómica	0.No 1.Sí	Historia clínica Imágenes
27	ProBNP	Primer valor de Pro péptido natriurético	Cuantitativa de razón, continua	1,2,...n	Laboratorios
28	Hiponatremia	Valor de sodio sérico durante la estancia en UCI menor a 135 mEq/L	Cualitativa dicotómica	0.No 1.Sí	Laboratorios
29	Hipernatremia	Valor de sodio sérico durante la estancia en UCI mayor a 155 mEq/L	Cualitativa dicotómica	0.No 1.Sí	Laboratorios
30	Neumonía	Desarrollo de neumonía nosocomial	Cualitativa dicotómica	0.No 1.Sí	Historia clínica

	Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel Operativo	Fuente de la variable
					Imágenes
31	Uso de ventilación mecánica	Uso de ventilación mecánica en la UCI o cirugía	Cualitativa dicotómica	0.No 1.Si 2.Quirurgica	Historia clínica
32	Fecha de inicio VMI	Dd/mm/aa en el cual el paciente inició VMI	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
33	Fecha de finalización VMI	Dd/mm/aa en el cual el paciente se le retiró VMI	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
34	Total de días VMI	Días totales de uso de VMI	Cuantitativa de razón, continua	Valores numéricos	Historia clínica
35	FEVI%	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo por ecocardiograma, transtorácico o transesofágico	Cuantitativa de razón, continua	1 - 100%	Historia clínica
36	Monitor de gasto cardiaco	Uso de equipo de monitoría hemodinámica de gasto cardíaco	Cualitativa dicotómica	0.No 1. Sí	Historia clínica
37	Uso de albumina	Uso de albumina en el tratamiento	Cualitativa dicotómica	0. No 1. Sí	Historia clínica
38	Fecha de inicio albumina	Dd/mm/aa en el cual el paciente inició albumina	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
39	Fecha de finalización albumina	Dd/mm/aa en el cual el paciente se le retiró la albumina	Cuantitativa de razón, continua	Valores numéricos	Historia clínica
40	Total de días albumina	Días totales de uso de albumina	Cuantitativa de razón, continua	Valores numéricos	Historia clínica
41	Dosis acumulada de albúmina	Gramos de albúmina	Cuantitativa de razón, continua	1,2...n	Historia clínica
42	Balance de líquidos del día 1 al día 5	Ingresos totales menos egresos totales el día 1, 2, 3, 4 y 5	Cuantitativa de razón, continua	Valores numéricos	Historia clínica

	Variable	Definición	Tipo de variable	Nivel Operativo	Fuente de la variable
43	APACHE II de ingreso	Valor de las primeras 24 horas	Cuantitativa de razón, discreta	1, 2...n	Historia clínica Laboratorios
44	Destino	Lugar al que se envía el paciente posterior al alta	Cualitativa nominal	0.Casa, 1.Betania 2.Otra institución 3.Muerte	Historia clínica
45	Fecha de muerte	Dd/mm/aa en el cual el paciente murió	Fecha	Valores numéricos	Historia clínica
46	Estado al egreso	Vivo/muerto	Cualitativa nominal	0. Vivo 1. Muerto	Historia clínica
47	Estado vital 6 meses luego del sangrado.	Vivo/muerto	Cualitativa nominal	0. Vivo 1. Muerto	Historia clínica
48	Escala GOSe 6 meses luego del sangrado.	Escala de desenlace de Glasgow extendida (GOSe) de 8 categorías	Cualitativa ordinal	1-1 2-2 3-3 4-4 5-5 6-6 7-7 8-8	Historia clínica

4.6. Descripción de las intervenciones.

4.6.1. Intervención de interés

El protocolo de manejo institucional basado en el uso de infusión continua de AH consiste en: 1) una evaluación cardiovascular completa al ingreso, con medición pro-BNP (péptido natriurético) y ecocardiograma transtorácico; 2) infusión continua de albúmina al 5% durante los primeros cinco días después de la hemorragia para asegurar una normovolemia controlada de pequeño volumen, a una dosis de 60 g/día, acompañada de fluidoterapia y, de estar disponible, guiada por monitorización cardiovascular de termodilución transpulmonar. La infusión de albúmina al 5% se prepara en la farmacia institucional y se trata de una mezcla de 100 ml de albúmina al 20% (20 gramos de albúmina humana 200 g / L solución de Baxter®) más 300 ml de solución salina normal, que da como resultado una solución de 400 ml, isooncótica y casi isotónica para utilizar como principal líquido intravenoso a una dosis fija durante 5 días. La dosis usada de 50 ml/hora (60 g / día), se determinó asumiendo el efecto de expansión de volumen de los coloides estimado para situaciones no hipovolémicas en una relación cristaloiide:coloide de 1.4:1 (53) y el perfil de seguridad reportado por el estudio AliSAH (18). La infusión se suspende solo si la monitorización de TP demuestra la presencia de algún signo de hipervolemia o edema pulmonar.

4.6.2. Manejo estándar de la HSA

Todos los aspectos del manejo diferentes al protocolo institucional correspondieron al estándar de manejo para pacientes con HSA, tanto en el grupo control como en grupo intervención (recordar que no ha habido cambios en guías internacionales de manejo en HSA). Los aspectos que se considera que fueron los mismos para ambos grupos son: intervenciones neuroquirúrgicas o endovasculares según indicación, nimodipino oral para

mejorar desenlace neurológico en dosis 60vmg cada 4 horas por 14 días, angiografía por TC o angiografía de sustracción digital para el diagnóstico de aneurisma, uso de monitorización con doppler transcraneal (DTC) en UCI y TC en caso de deterioro neurológico (de perfusión, si se sospechaba isquemia). En el manejo de pacientes con HSA en la institución, en el periodo más reciente se han tolerado los balances de líquidos negativos si las variables de función cardiovascular indican euvoemia. En caso de aparición de ICT, se ha priorizado el aumento de la precarga y el aumento de la presión arterial sistémica.

4.7. Selección de la muestra

Se decidió incluir a todos los pacientes que cumplieran criterios de selección, con ingreso a la UCI de la Fundación Valle del Lili entre el 1º de Enero de 2011 y el 31 de Diciembre de 2018, hasta completar el tamaño de muestra calculado.

Para identificar la totalidad de pacientes elegibles se hizo solicitud al departamento de estadística de generar un listado de pacientes que hubieran tenido durante hospitalización alguno de los códigos CIE-10 usados para diagnóstico de hemorragia subaracnoidea (I60; I60.0; I60.1; I60.2; I60.3; I60.4; I60.5; I60.6; I60.7; I60.8; I60.9) y un listado de pacientes que hubieran recibido alguno de los códigos CUPS de procedimiento de aseguramiento de aneurisma quirúrgico o endovascular. Se revisaron ambos listados y se eliminaron repetidos, dando lugar a un listado que incluyó todos los pacientes potencialmente elegibles tratados durante el periodo de interés.

Al total de pacientes de este listado se aplicaron los criterios de selección. Este proceso se llevó a cabo con la revisión de historias clínicas en SAP y de paraclínicos en el sistema *enterprise*.

4.8. Recolección y manejo de datos

Se usó la plataforma en línea BD Clinic para registrar los datos recolectados a partir de historias clínicas. Esta plataforma disminuye el riesgo de errores de digitación y riesgo de pérdida de información, por lo que aumenta la calidad de la base de datos. Además, permite que solo los investigadores del estudio tengan acceso a la base de datos que está protegida por contraseña.

A cada paciente que cumplió criterios de selección se asignó un consecutivo o ID del estudio, y con este número se identificó al paciente en la base de datos en BD Clinic. La base de datos no incluyó datos de identificación de los pacientes.

Para evaluar la calidad de los datos, se hizo un análisis exploratorio para identificar datos extremos, extraños y faltantes. Para validar el proceso de extracción de los datos, se tomó una muestra aleatoria de 10% de los datos que se compararon con los documentos fuente. Se identificaron discrepancias en menos del 5% de los valores revisados, por lo que no verificaron más datos de manera aleatoria.

4.9. Análisis estadístico

Se hizo un análisis descriptivo inicial para resumir las características de la población, las intervenciones recibidas y la ocurrencia de desenlaces. Así mismo se calculó el tiempo de ocurrencia de diferentes eventos con respecto al sangrado inicial y al ingreso a UCI.

Se evaluó el efecto de la intervención sobre los desenlaces de interés considerando las características pronósticas conocidas; como la severidad clínica y radiológica, el tipo de control de aneurisma y la ocurrencia de complicaciones. Se usó el cálculo de medidas de asociación (relativas y absolutas) con estimación de intervalos de confianza de 95% para la descripción. Para el control de confusión por diferencias en estado inicial y co-intervenciones, y para la estimación de la asociación de la intervención con los desenlaces de interés, se usaron modelos multivariados. La selección de variables para dichos modelos siguió la estrategia de selección de variables con propósito para evaluar y controlar efectos de confusión descrita por Bursac y cols. (54) y por Kleinbaum y cols. (55,56).

El efecto evaluado se reporta en medidas de asociación que se usaron para cuantificar la asociación según el objetivo: diferencia de riesgo (DR) y riesgo relativo (RR) crudo y ajustado en los análisis que compararon proporciones; y razón de peligros (HR) en los análisis que compararon el tiempo al evento entre los grupos (subdistribución de hazards y hazard de causa específica). Todas las medidas de asociación calculadas se reportan con intervalos de confianza de 95% (IC95%). Para las pruebas de hipótesis se consideró 5% como

el nivel de significancia y se reporta el valor p (p). Todos los análisis se hicieron con el software RStudio versión 1.3.10.

A continuación, se describe el análisis por objetivos.

4.9.1. Caracterización clínica de los grupos de comparación

Las variables cuantitativas continuas se resumieron de acuerdo con su distribución evaluada con la prueba de Shapiro-Wilk: aquellas variables con distribución normal se describieron con promedio y desviación estándar, y aquellas con distribución no normal, con mediana y rangos intercuartílicos (RIC). Para la variable “Edad” también se reporta rango. Las variables cualitativas nominales y ordinales se resumieron con frecuencias absolutas y relativas. Se describieron todas las variables recolectadas para la población completa y también para cada grupo de comparación.

4.9.2. Evaluación del efecto de la intervención sobre la isquemia cerebral tardía y la mortalidad

Se usó la prueba de χ^2 para diferencia de proporciones y modelos de regresión logística para ajustar estas comparaciones de acuerdo con diferencias en factores pronósticos de base y cointervenciones. Se identificó la necesidad de un análisis *post-hoc* que considerara la muerte de pacientes durante la estancia en UCI (que suele ser elevada en HSA), ante el riesgo de sesgo potencial de sugerir un beneficio de la intervención en cuanto a reducción en ICT,

sin considerar que la medición de menor frecuencia de ICT podría deberse a una mayor mortalidad en el grupo con este hallazgo. La severidad inicial -que es pronóstica de mayor mortalidad- mayor en uno de los grupos, tiene riesgo de llevar a la subestimación de la incidencia de ICT por contar en el denominador a pacientes que por muerte no se encontraban a riesgo de ICT, en especial si la muerte ocurre tempranamente. Este riesgo de estimar equivocadamente la incidencia eventos que no son independientes constituye un riesgo de sesgo alto por presencia de riesgos competitivos. Para superar la limitación de conclusión entorno al resultado del desenlace principal del estudio por este sesgo potencial, se decidió emplear dos análisis adicionales que se presentan como análisis *post-hoc*.

Análisis post-hoc

El primer análisis *post-hoc* consideró necesario un método que estimara la ocurrencia del evento a lo largo del tiempo (tiempo al evento) para considerar la presencia de riesgos competitivos. Para esto se usó la función de incidencia acumulada (FIA) en lugar del método de Kaplan-Meier, puesto que al no cumplirse el requisito de independencia en la ocurrencia de los eventos de interés, este último tenía potencial de introducir sesgo también (55,57,58). Adicionalmente, la diferencia en supervivencia entre las curvas de grupos de comparación, no se evaluó con la prueba log-rank, sino con la prueba de Gray, que considera adecuadamente la presencia de riesgos competitivos a partir de la función de incidencia acumulada (57-61).

Para evaluar el efecto de la intervención considerando características pronósticas y cointervenciones, se usaron dos modelos de regresión basados en la función *hazard*, que difieren en el método de estimación de la frecuencia de los eventos de interés. Estos son la función *hazard* de causa-específica (FHCE), y la función de la subdistribución *hazard* (FSD) (57). La FHCE puede aplicarse usando un modelo de regresión de Cox, pero que considera a los pacientes que presentan el evento competitivo (muerte, en este caso) como censuras, con seguimiento hasta el momento del evento competitivo. Así, la FHCE permite la estimación del efecto de la intervención sobre la tasa instantánea de ocurrencia del desenlace primario en pacientes que están libres del evento (57,58). La FSD, por su parte, permite estimar el efecto relativo de la intervención y de covariables sobre la FIA; y permite estimar la incidencia absoluta del evento de interés para diferentes patrones de covariables (57,58). La recomendación de mayor rigurosidad científica y que permite el entendimiento más detallado del efecto de la intervención, es usar y reportar ambos modelos (FHCE y FSD), esperando obtener resultados similares (57); por lo que en este estudio se reportan e interpretan los resultados obtenidos por ambos modelos.

La segunda aproximación *post-hoc* para evaluar el efecto de la intervención en presencia de riesgos competitivos fue la creación de un desenlace compuesto: “ICT o muerte en UCI”; para evaluar en conjunto la ocurrencia de cualquiera de estos dos desenlaces de interés orientados al paciente. El uso de un desenlace compuesto para este fin tiene una indicación puntual y limitada, dado que su uso en la mayoría de preguntas de intervención puede dar lugar a distorsiones en la evaluación del efecto y sugerir beneficios falsos entorno a algunos de los desenlaces. De acuerdo con Manja y cols. (62) es adecuado usarlo únicamente cuando:

a) es plausible realmente el riesgo competitivo; es decir, el estado del arte sugiere que es plausible biológicamente que la intervención pueda aumentar de forma realista la incidencia de eventos más graves (muerte) que el evento de interés (ICT), y por lo tanto sugerir erróneamente la disminución del menos grave. b) El evento más grave (muerte) ocurre en una frecuencia suficiente de forma que si la intervención realmente aumenta su incidencia (disminuyendo sustancialmente la posibilidad de que ocurra el desenlace menos grave) el resultado sería una falsa reducción del evento menos grave (ICT). Adicionalmente, se debe considerar el gradiente de severidad de los eventos competitivos, que no debe ser grande para que el uso del desenlace compuesto sea adecuado (62). En el caso de este estudio, se consideró que la muerte debía incluirse en el desenlace compuesto porque compite con la ICT como riesgo. No necesariamente porque se esperara mayor mortalidad asociada a la intervención -aunque también es plausible- sino porque la mortalidad en pacientes con HSA es lo suficientemente alta para que el efecto de la intervención sobre la ICT sea desorientador si no se tiene en cuenta la muerte en el análisis. En particular en este estudio no aleatorizado, porque diferencias en características pronósticas de mortalidad, podrían sugerir equivocadamente una menor ocurrencia de ICT (por mayor mortalidad) en el grupo con mayor severidad clínica o radiológica. Adicionalmente, el uso de un desenlace compuesto tiene la ventaja de aumentar el poder estadístico y facilitar la interpretación del efecto de la intervención (62).

Este desenlace compuesto (ocurrencia de ICT o muerte en UCI) se evaluó mediante diferencia de proporciones en un análisis crudo con la prueba χ^2 y ajustado mediante un

modelo de regresión logística que usó las características pronósticas iniciales y cointervenciones como covariables.

No se consideraron otras estrategias, como por ejemplo el emparejamiento por puntaje de propensión, por no abordar adecuadamente el riesgo de sesgo por riesgos en competencia, implicar disminución del tamaño de muestra en caso de no lograr emparejar pacientes, y no tener ventajas identificables en este escenario sobre el modelo de regresión logística empleado en el análisis primario.

4.9.3. Efecto sobre la proporción de pacientes con discapacidad neurológica severa luego de 6 meses.

Se hizo una dicotomización de la escala de desenlace de Glasgow extendida (GOSe, anexo 2) de 8 categorías en dos puntos: desenlace indeseado = $GOSe < 5$ (análisis primario) y desenlace indeseado = $GOSe < 4$ (análisis de sensibilidad). La evaluación de este desenlace con dos puntos de dicotomización distintos como análisis de sensibilidad permite verificar la detección de un efecto de la intervención, disminuyendo la posibilidad de que el resultado sea artefacto del punto de dicotomización, además de permitir la comparación con estudios en la literatura donde se encuentran ambos puntos de corte. Este desenlace tenía una probabilidad alta de pérdidas en el seguimiento por tratarse de un estudio que no hizo una recolección prospectiva de información. Por esto, no se consideró adecuado planear un análisis de sensibilidad del peor escenario posible, debido a que se anticipaba que este análisis

mostraría siempre un daño de la intervención debido al número elevados de pérdidas esperadas.

4.9.4. Efecto sobre la incidencia de edema pulmonar, hiponatremia e hipernatremia

Se usó la prueba χ^2 para evaluar diferencia de proporciones de estos desenlaces secundarios entre los grupos. Se usó un modelo de regresión logística para considerar el efecto de factores de riesgo de edema pulmonar, como la necesidad de ventilación mecánica. El efecto de la intervención sobre trastornos hidroelectrolíticos se ajustó por la severidad clínica inicial, el único factor asociado a estos desenlaces además a la estrategia de reanimación hídrica, que en este caso se trataba de la intervención de estudio.

4.9.5. Diferencia en el volumen de líquidos administrados y los balances hídricos

Para evaluar las diferencias en volúmenes administrados se consideraron los volúmenes administrados individualmente para cada día y el acumulados hasta el quinto día (duración de la intervención). También se compararon los balances diarios (líquidos administrados menos líquidos eliminados cada día). Para todas estas comparaciones de variables continuas entre los grupos se usó la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney, debido a la distribución no normal de los valores. Se comparó también entre grupos la proporción de pacientes con balances hídricos positivos.

4.9.6. Descripción de afectación cardíaca en pacientes del grupo de intervención

Debido a que el protocolo de manejo evaluado también implicó la caracterización cardíaca de los pacientes con medición de proBNP y toma de ecocardiograma, se describen estas variables para el grupo de intervención únicamente.

4.9.7. Asociación entre la presencia de afección cardíaca y la ocurrencia de ICT y mortalidad en UCI

Se usó la prueba χ^2 para diferencia de proporciones comparando el grupo de pacientes sin afección cardíaca (definida como FEVI>50%) y el grupo de pacientes con afección cardíaca (definida como FEVI<50%) respecto a estos dos desenlaces; en el subgrupo de pacientes que contaban con información para dichas variables de afección cardíaca: únicamente pacientes en el grupo de intervención.

5. RESULTADOS

5.1. Características clínicas de los pacientes incluidos

Un total de 189 pacientes con HSA cumplieron los criterios de selección y fueron considerados para el análisis. La mediana de edad fue de 58 años (RIC 48-66), y la mayoría de pacientes fueron mujeres (72.2%). Sesenta y tres de los 189 pacientes (~1/3) fueron tratados en la UCI durante el periodo previo a la implementación del protocolo institucional de infusión de albúmina (controles históricos); y 126 pacientes fueron tratados en la UCI después de la implementación del protocolo de infusión de albúmina (grupo de intervención). La **Tabla 2** muestra las características clínicas de base y los tratamientos recibidos en cada grupo y en el total de pacientes incluidos. Hubo una mayor proporción de pacientes con hemorragia subaracnoidea de alto grado según las puntuaciones de la escala de Fisher modificada y la escala WFNS dentro del grupo de intervención. Esto implicó también mayor frecuencia de monitoría hemodinámica y necesidad de ventilación mecánica invasiva en el grupo de intervención. Ambos grupos fueron comparables con respecto a otros factores pronósticos conocidos, inclusive en cuanto al tipo de control del aneurisma, una cointervención relevante de considerar.

Tabla 2. Características clínicas de base y pilares del tratamiento en la población de estudio y los grupos de comparación.

Características clínicas de base	Total n=189	Grupo Control n= 63	Grupo Intervención n= 126
Edad, <i>media y DE.</i>	56.7 (13.0)	53.7 (11.9)	58.3 (13)

Edad, <i>mediana - RIC</i>	57	48-65	54	(47-61)	58	(51-67)
Edad, <i>rango</i>	22-93	-	22-77	-	26-93	-
Sexo femenino, <i>n (%)</i>	136	(72.0)	45	(71.4)	91	(72.2)
Escala WFNS, <i>n (%)</i>						
1	63	(33.3)	24	(38.1)	50	(39.7)
2	46	(24.3)	26	(41.3)	20	(15.9)
3	13	(6.9)	1	(1.6)	12	(9.5)
4	35	(18.5)	10	(15.9)	25	(19.8)
5	21	(11.1)	2	(3.2)	19	(15.1)
WFNS alto (4-5), <i>n (%)</i>	56	(29.6)	12	(19.0)	44	(34.9)
Escala Fisher modificada, <i>n (%)</i>						
1	16	(8.5)	9	(14.3)	7	(5.6)
2	23	(12.2)	9	(14.3)	14	(11.19)
3	41	(21.7)	14	(22.2)	27	(21.4)
4	109	(57.7)	31	(49.2)	78	(61.9)
APACHE ingreso, <i>mediana - RIC</i>	9	(6-14)	9	(6-12.5)	10	(6-15)

Tratamientos recibidos

Requerimiento de ventilación mecánica, <i>n (%)</i>	104	(55.0)	29	(46.0)	75	(59.5)
Tipo de control de aneurisma, <i>n (%)</i>						
Endovascular	94	(49.7)	31	(49.2)	63	(50.0)
Quirúrgico	80	(42.3)	28	(44.4)	52	(41.3)
Ninguno	15	(7.9)	4	(6.3)	11	(8.7)
Monitoria de gasto cardiaco, <i>n (%)</i>	130	(68.8)	36	(57.1)	94	(74.6)

DE: desviación estándar; RIC: rango intercuartílico.

5.2. Evaluación cardíaca y dosis de albúmina en el grupo intervención

Se hizo medición de pro-BNP en 91 pacientes y toma de ecocardiograma para cuantificación de FEVI en 108 de los 126 pacientes en quienes se planeó esta medición. Las dosis diaria y total de albúmina recibidas en el grupo de intervención fueron mediana = 43.9 gramos (RIC: [34.1 ; 49.3]) y mediana= 237.0 gramos (RIC:[155.5; 342]), respectivamente.

5.3. Efecto sobre desenlaces primarios

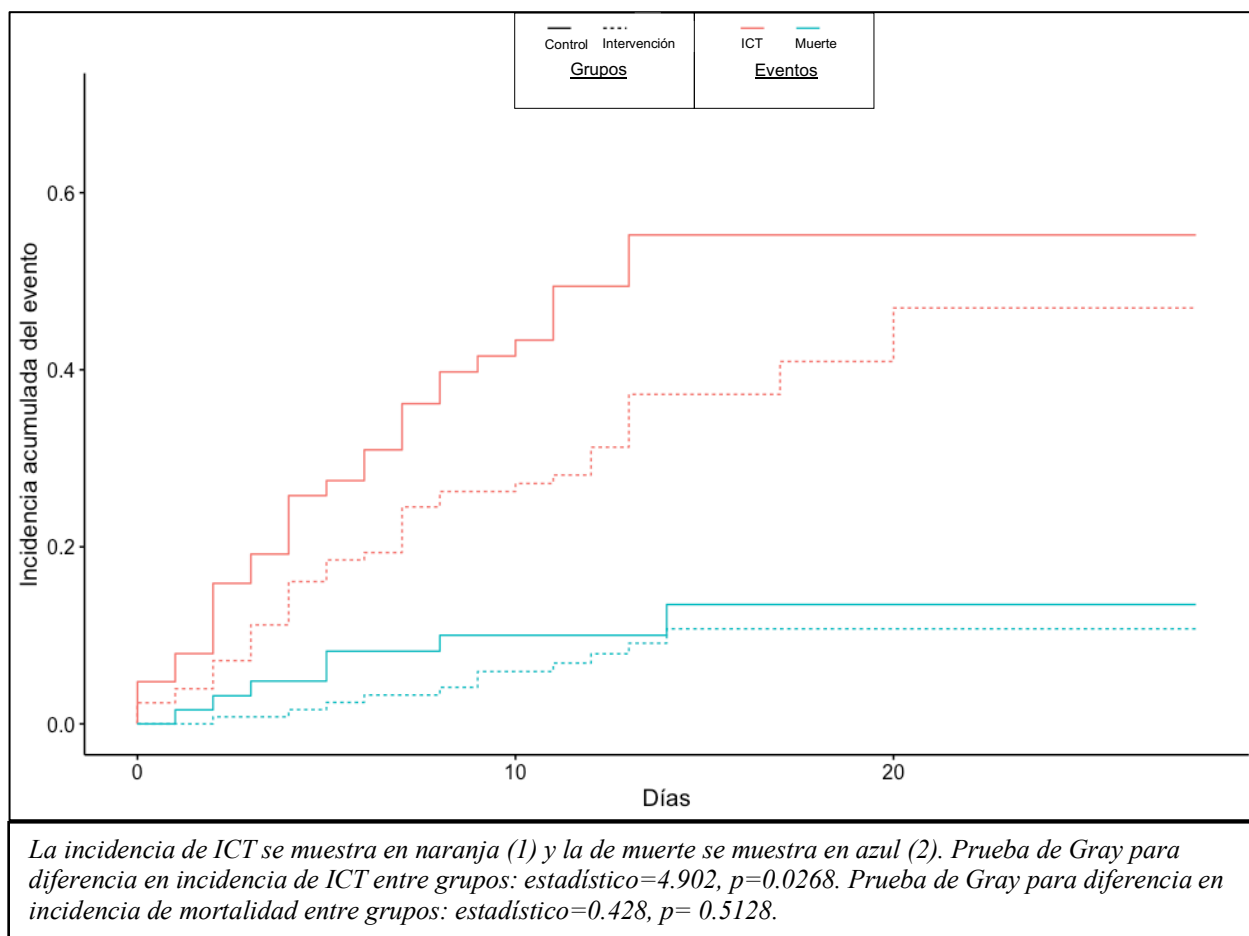
Isquemia cerebral tardía

La isquemia cerebral tardía (ICT) ocurrió en 75 pacientes (39.7%) en total, con una incidencia menor en el grupo de intervención (34.9%) que en el grupo de control (49.2%) (RR = 0.71; IC95% [0.50; 1.00]). El análisis ajustado que consideró las diferencias en la gravedad inicial entre los grupos obtuvo estimaciones que sugieren un menor riesgo de isquemia cerebral tardía asociada a la intervención RR ajustado = 0.63, IC95% [0.46; 0.88], análisis multivariado; Anexo 3), y por lo tanto un beneficio de la intervención con AH (ver Tabla 3).

El análisis *post-hoc* de función de incidencia acumulada para comparar incidencia de ICT considerando el evento competitivo *muerte*, se muestra en la **Figura 1**. En ella se observa menor incidencia acumulada de ICT en el grupo de intervención comparado con el grupo control. Sin embargo, no se observan diferencias en cuanto a la mortalidad; apreciación gráfica que coincide con los resultados de la prueba de Gray: diferencia en ICT: $p=0.027$; diferencia en muerte: $p=0.51$.

El modelo multivariado de subdistribución de peligros (en adelante *hazards*) también obtuvo un estimado de efecto benéfico de la intervención respecto a la ocurrencia de ICT, con un estimado de reducción relativa de su incidencia de 48% (HR= 0.52, IC95%[0.33; 0.83], p = 0.0057); al igual que el modelo de hazards de causa específica (HR=0.48, IC95% [0.30; 0.78], p= 0.0029). Para este último, se evaluó el supuesto de la proporcionalidad de los *hazards* a través de la prueba de *hazards* proporcionales, que mostró un valor de p=0.41, con lo que no se rechaza la hipótesis de proporcionalidad a lo largo del seguimiento. En ambos modelos, la asociación fue ajustada por la edad y los puntajes en las escalas WFNS y Fisher modificada.

Figura 1. Gráfica de incidencia acumulada de ICT mortalidad en UCI



Mortalidad

La mortalidad total en UCI fue de 19%, sin embargo, no se identificaron diferencias en el efecto de las intervenciones estudiadas sobre este desenlace (RR ajustado = 0.92, IC95% [0.51; 1.70]). Tampoco se detectaron diferencias con respecto a mortalidad hospitalaria (24.3%) entre los grupos (RR ajustado =1.23, IC 95% [0.67 ; 2.26]). Con el número de pacientes incluidos en el análisis se tenía poder estadístico adecuado (80%) para detectar una diferencia de riesgo de al menos el 20% (ver cálculo del tamaño de muestra), por lo que al menos una diferencia así de grande no parece existir respecto a este desenlace entre los grupos (ver Tabla 3).

Estado vital y neurológico seis meses después la HSA

Se pudieron obtener datos de seguimiento sobre la mortalidad y el estado neurológico para la mayoría de los pacientes seis meses después de la rotura del aneurisma; este último desenlace medido según la categoría de la escala GOSe. No hubo pérdidas en el seguimiento de mortalidad seis meses luego de la hemorragia. La estimación del efecto de la intervención sobre este desenlace también careció de poder estadístico. El análisis multivariado consideró variables pronósticas y dio como resultado de muerte a 6 meses: RR=1.23, IC95%: [0.71 ; 2.15]. Para la evaluación del estado neurológico hubo 21 pacientes (11,1% del total) perdidos en el seguimiento: seis pérdidas en el grupo de control histórico (9.5%) y 15 pérdidas en el grupo de intervención (11.9%). Los análisis bivariados y multivariados no mostraron

diferencias entre los grupos de tratamiento a los seis meses para ninguna de las definiciones de resultado neurológico desfavorable según la escala de desenlace de Glasgow extendida (GOSe<5 o GOSe <4) (ver Tabla 3).

Tabla 3. Efecto de la intervención sobre desenlaces clínicos (estimaciones crudas y ajustadas por diferencias en variables pronósticas)

Desenlaces clínicos	Grupo control		Grupo intervención		RR crudo	IC 95%	RR ajustado	IC95%
	n= 63		n= 126					
	n	%	n	%				
Isquemia cerebral tardía	31	49.2	44	34.9	0.71	0.50-1.00	0.63	0.46 - 0.88
Muerte en UCI	11	17.5	25	19.8	1.14	0.60-2.16	0.93	0.51 – 1.70
ICT o Muerte en UCI	38	60.3	55	43.7	0.72	0.55-0.96	0.65	0.50 - 0.84
Muerte hospitalaria	12	19.0	34	27.0	1.42	0.79-2.54	1.23	0.67 - 2.26
Mortalidad luego de 6 meses	13	20.6	37	29.4	1.42	0.82-2.48	1.23	0.71 – 2.15
GOSe a 6 meses <4 (21 pérdidas)	19	33.3	46	41.4	1.24	0.81-1.91	1.04	0.69 - 1.59
GOSe a 6 meses <5 (21 pérdidas)	21	36.8	48	43.2	1.17	0.79-1.75	1.02	0.69 - 1.50

**El anexo 3 muestra el análisis bivariado que informó la selección de variables para modelos multivariados, y los resultados de los mismos de donde se obtuvieron los OR ajustados.*

5.4. Desenlaces secundarios

Algunos desenlaces medidos habitualmente en estudios de HSA e importantes por su valor pronóstico, fueron medidos en este estudio para poder ajustar por su ocurrencia los análisis planeados. Estos incluyeron resangrado, hidrocefalia, neumonía y vasoespasmo. No se detectaron diferencias en el efecto de los tratamientos sobre estos desenlaces. Los hallazgos se describen en la **Tabla 4**, junto con las estimaciones del efecto sobre los desenlaces clínicos secundarios de interés para el estudio, que se interpretan a continuación.

Edema pulmonar

Este desenlace se detectó en 19 pacientes (10.1%), con una frecuencia de 4.8% en el grupo control comparado con 12.7% en el grupo de intervención ($p = DR = -7.94\%$, $IC_{95\%}[-0.09, -15.78]$ $RR = 2.66$, $IC_{95\%} [0.81; 8.81]$). Como se observa, no se detectó una diferencia entre los grupos, sin embargo, el estudio tenía un poder bajo (40.7%) para detectar diferencias de esta magnitud sobre este desenlace.

Hiponatremia e hipernatremia

Se encontró una reducción del riesgo de hiponatremia asociada a la intervención con AH; 27.0% frente a 49.2% en el grupo control, ($RR = 0.71$, $IC_{95\%} [0.55; 0.91]$). Por su parte, no se detectaron casos de hipernatremia en el grupo de control, y ocurrieron 6 en el grupo

intervención, por lo que no pudo calcularse un RR y la diferencia de riesgo medida para hipernatremia fue: DR = 4.54%, IC95% [1.04; 8.48]; que se considera estadísticamente significativa a favor del control.

Líquidos administrados y balances hídricos,

Se observó una diferencia en los líquidos administrados entre los grupos: el grupo de intervención tuvo consistentemente menores volúmenes administrados (de acuerdo a prueba de Mann-Whitney) durante los primeros días de estancia en la UCI. No obstante, tal reducción marcada en los líquidos administrados no se acompañó de diferencias en las medianas del balance de líquidos entre los grupos; como se puede observar en la **Tabla 5** Lo que se interpreta como la posibilidad de mantener balances similares con un menor volumen hídrico administrado asociado a la intervención. No obstante, es conocido que la hipernatremia es más frecuente en pacientes con mayor severidad neurológica, y la ausencia de ocurrencia de casos en el grupo control impidió el análisis ajustado de una asociación que considerara diferencias en severidad inicial entre los grupos.

Tabla 4. Desenlaces clínicos secundarios

Desenlaces secundarios	Grupo control		Grupo intervención		DR	95%CI DR	RR	95%CI RR
	n= 63		n= 126					
	n	%	n	%				
Edema pulmonar	3	4.76%	16	12.70%	7.94%	-0.09 , -15.78	2.66	0.81-8.81
Hiponatremia	31	49.21%	34	26.98%	-22.22%	-36.8, -7.64	0.38	0.19 - 0.75
Hipernatremia	0	0.00%	6	4.76%	4.76%	1.04, 8.48	Inf	NA-Inf
Vasoespasmio	27	42.86%	41	32.54%	-10.32%	-25.02, 4.38	0.64	0.33-1.26
Resangrado	9	14.29%	21	16.67%	2.38%	-8.44, 13.2	1.19	0.48 - 3.18
Hidrocefalia	18	28.57%	42	33.33%	4.76%	9.10, 18.62	1.25	0.62 - 2.58
Neumonía	9	14.29%	24	19.05%	4.76%	-6.27, 15.79	1.41	0.58 - 3.69

Tabla 5. Líquidos administrados diarios, acumulados, y balances hídricos de los primeros cinco días

Líquidos administrados	Grupo control		Grupo intervención		Diferencia*	Valor p**
	n= 63		n = 126			
	mediana	RIC	mediana	RIC		
Día 1	1530	810 - 2421	1059	525 - 1564	471	0.001
Día 2	3510	2861 - 4588	2325	1886 - 2749	1185	< 0.0001
Día 3	3896	2985 - 4710	2540	2064 - 3059	1356	< 0.0001
Día 4	3669	2996 - 4794	2553	2048 - 3210	1116	< 0.0001
Día 5	3313	2529 - 4160	2655	2112 - 3365	658	0.001
Acumulado Día 2	4915	3804 - 7012	3323	2778 - 4215	1592	< 0.0001
Acumulado Día 3	9032	7389 - 11582	6058	4897 - 7365	2974	< 0.0001
Acumulado Día 4	12889	10642 - 15439	8558	7179 - 10232	4331	< 0.0001
Acumulado Día 5	16830	14036 - 20360	11205	9596 - 13019	5625	< 0.0001
Balances hídricos						
Balance Día 2	322.5	426 - 1227	-121	-1018 - 732	444	0.015
Balance Día 3	-88	-1525 - 1055	-150.2	-798.2 - 611.8	62	0.529
Balance Día 4	-104	-1158 - 691	-295	-974 - 618	191	0.983
Balance Día 5	-109	-823 - 648	-25	-771 - 686	-84	0.921

*: diferencia entre no expuestos y expuestos (NE-E). **: valor p de la prueba Wilcoxon-Mann-Whitney. Se observan diferencias significativas en el volumen de líquidos administrados diariamente y en el volumen acumulado a cada día. Sin embargo, no hay diferencias significativas en los balances diarios entre grupos.

Asociación de la afección cardíaca con desenlaces clínicos en el grupo intervención

Se logró obtener resultado de ecocardiografía con medición de FEVI al ingreso a UCI para 108 pacientes del grupo intervención, (mediana de 0.65, RIC [0.60 0.70]). Se identificaron cinco pacientes con afección miocárdica (FEVI<50%) al ingreso a UCI; uno con HSA de bajo grado y cuatro con HSA de alto grado, de acuerdo a WFNS>3 (frecuencia afección cardíaca=4.6%, IC95% [1.5% ;10.5%]). Por esta frecuencia baja de la exposición, no se tuvo poder para evaluar su asociación con desenlaces clínicos.

La medición de proBNP estuvo disponible para 91 pacientes y su valor fue: mediana=596 (RIC:[233 ; 1300]. Entre estos 91 pacientes, 55 tuvieron HSA de bajo grado y 36 de alto grado. Los pacientes con HSA de alto grado tuvieron mediciones de proBNP significativamente mayores comparado con los pacientes de bajo grado (p= 0.00021;Wilcoxon-Mann-Whitney), consistente con la hipótesis que pacientes con mayor severidad clínica de HSA pueden tener un mayor grado de sobrecarga.

6. DISCUSIÓN

Interpretación de los resultados a la luz de las hipótesis planteadas.

Este estudio evaluó el efecto de un protocolo de manejo para pacientes con hemorragia subaracnoidea, implementado con el propósito de optimizar el mantenimiento de la euvolemia durante el período agudo luego de la hemorragia con el uso de una infusión temprana continua de albúmina durante cinco días y la permisividad con balances hídricos negativos.

Desde su diseño, el estudio tuvo como propósito informar la decisión institucional de mantener o no este protocolo de manejo con infusión de AH, y de contribuir a la justificación de desarrollar y financiar experimentos clínicos para responder a esta pregunta de investigación con mayor certeza, además de servir como un ejemplo de la forma de administración de la AH en pacientes con HSA.

La intervención se asoció con una reducción importante en la incidencia de isquemia cerebral tardía, y no se asoció a mayor ocurrencia de otros desenlaces desfavorables importantes para los pacientes con HSA. La intervención se asoció también con una reducción importante en la incidencia de hiponatremia y con un menor volumen de líquidos administrados diarios y acumulados durante los primeros cinco días de estancia en UCI. Estos resultados sustentan las hipótesis planteadas respecto al beneficio del abordaje planteado en el protocolo institucional, que evalúa el compromiso cardiovascular de los pacientes al ingreso a UCI, y

que para el mantenimiento del volumen intravascular usa la albúmina humana en infusión. Se hipotetizó que, por su efecto oncótico, la AH disminuye la pérdida renal de sodio y agua, un fenómeno que puede llevar a hipovolemia hiponatémica rápidamente en pacientes con lesión cerebral aguda. Los resultados de este estudio son consistentes con esta hipótesis.

Comparación de los resultados obtenidos con los de otros estudios, interpretando las similitudes y diferencias observadas.

Los estudios preclínicos en modelos animales de HSA han reportado mayor recuperación del rendimiento sensoriomotor y cognitivo de los animales que reciben albúmina comparado con líquidos cristaloides (15,16). Se esperaría que este efecto hubiera modificado los desenlaces a largo plazo en el presente estudio. De hecho, este efecto podría explicar por qué no se detectó una diferencia grande entre los grupos respecto a mortalidad en los análisis crudos a pesar de una mayor severidad inicial clínica y por imágenes en el grupo intervención. Este estudio tuvo limitación para evaluar los desenlaces neurológicos a 6 meses debido a pérdidas en el seguimiento y un bajo poder para detectar diferencias pequeñas entre los grupos para este desenlace.

Este estudio coincide en sus resultados con reportes previos en la literatura sobre el efecto de la albúmina humana sobre la mortalidad en HSA, que sugieren un beneficio de la misma en el tratamiento de pacientes con HSA. Suárez y cols. (17) compararon en un estudio retrospectivo a 63 pacientes en los que la albúmina era parte del tratamiento, con 77 pacientes después de que se restringiera el uso de albúmina en el protocolo de HSA de su unidad (un

estudio similar pero con una secuencia inversa al presente estudio, con la albúmina como control histórico). Encontraron una menor mortalidad y un mejor resultado funcional en el grupo de pacientes con albúmina(17). Más adelante, en un experimento clínico aleatorizado fase II, Suárez y cols. (18) encontraron que la dosis de albúmina de 1.25 g / kg de peso corporal era segura y se asoció con una tendencia hacia mejores resultados funcionales comparado con el grupo placebo. Otros reportes de estudios observacionales basados en historias clínicas que han evaluado la albúmina en HSA la usaron para inducir hipervolemia, un abordaje que no produjo mejores resultados (63) o que se asoció con peores resultados neurológicos y funcionales (64). Sin embargo, para estos reportes se propone que es el abordaje de hipervolemia el que no beneficiaba a los pacientes, y no la AH; que se usaba como una herramienta de mayor intensidad terapéutica en pacientes más graves. Como se mencionó en el marco teórico, la hipervolemia dilucional no se recomienda actualmente por asociarse con peores desenlaces clínicos en HSA (1), por lo que la asociación de la albúmina con resultados nulos o negativos en algunos reportes de pacientes con HSA podría deberse a una asociación confundida por el efecto deletéreo reportado de la hipervolemia.

Así mismo, la reducción de incidencia de ICT en el grupo de intervención puede ser resultado de otros aspectos del protocolo de manejo institucional además de la infusión continua de albúmina. Un experimento clínico aleatorizado más reciente, publicado por Anetsberger y cols. (65), que evaluó el efecto de la terapia guiada por metas de monitoría hemodinámica con termodilución transpulmonar, encontró una reducción relativa similar a la encontrada por el presente estudio para la incidencia de ICT. Por lo que sugiere que la orientación de la terapia hídrica con monitoría invasiva especializada en pacientes con HSA puede asociarse

a mejores desenlaces. Este elemento pudo haber influido en los resultados del presente estudio, dentro del cual no fue posible evaluar la similitud entre grupos respecto a los algoritmos de terapia hídrica de acuerdo con parámetros de monitoría hemodinámica; otro elemento a considerar para estudios experimentales que quieran desarrollarse en esta patología. Estos hallazgos en relación con los resultados del presente estudio permiten hipotetizar que la albúmina puede ser una mejor herramienta para alcanzar las metas hemodinámicas, que se cree que fueron similares entre los grupos.

Adicionalmente, se sabe que el soporte cardíaco optimizado puede afectar el resultado neurológico (51). Es entonces plausible que uno o varios de los componentes del protocolo de manejo institucional evaluado hayan tenido efectos individuales que sumados o en interacción dieron lugar a los resultados aquí presentados. Sin embargo, debido a que este estudio fue basado en registros clínicos, discriminar cuál o cuáles de los elementos del protocolo de manejo fueron los responsables del beneficio medido no es factible.

Análisis de posibles fuentes de error que pudieran explicar los resultados encontrados

El beneficio de la intervención es un resultado obtenido y verificado en este estudio a través de diferentes análisis y abordajes que constituyen una triangulación metodológica. Tanto el análisis ajustado de diferencia de proporciones -planeado desde el protocolo de investigación-, como los análisis *post-hoc* (el análisis de la función de incidencia acumulada sin ajuste, la diferencia de proporciones del desenlace compuesto sin ajuste, y los modelos multivariados de subdistribución de *hazards* y *hazard* de causa específica), mostraron un

beneficio importante (tamaño del efecto relativo >25%) de la intervención sobre la ocurrencia de ICT. Es por tanto improbable que dicho resultado sea un artificio de la forma de análisis de los resultados, en especial al considerar que se aplicaron los análisis adecuados para el escenario clínico y la presencia de riesgos competitivos. Como se mencionó en la justificación del diseño elegido, desde el inicio del estudio se conocía que el grupo de intervención (más reciente) estuvo sujeto a una búsqueda más juiciosa de ICT durante la estancia UCI por la mayor disponibilidad de doppler transcraneal y angiografías asociadas al paso del tiempo; un riesgo de sesgo diferencial que podría ocultar falsamente un beneficio de la intervención. Esta premisa brinda una confianza adicional sobre el beneficio encontrado para la intervención, dado que se identificó a pesar del riesgo de un error sistemático en su contra, e incluso lleva a pensar que el beneficio real de la intervención podría ser mayor al observado. Otras acciones tomadas para contrarrestar los posibles sesgos del diseño elegido para la evaluación de este problema clínico se enunciaron detalladamente en la sección de métodos, las cuales se consideran una fortaleza de este estudio que aumentan la confianza en sus resultados.

Se debe resaltar el efecto de las diferencias pronósticas de base entre los grupos en los resultados obtenidos, ya que se identificaron pacientes de mayor severidad en el grupo de intervención. La severidad clínica y radiológica se asocia con mayor inestabilidad hemodinámica y riesgo de ICT, y por ende suele requerir tratamiento agresivo con fluidoterapia y fármacos. A pesar de la mayor severidad del grupo de intervención, los análisis sin ajuste de diferencias en función de incidencia acumulada, reducción del desenlace compuesto (muerte+ICT), y reducción en incidencia de hiponatremia y en volumen de

líquidos administrados, fueron favorables para la intervención. Por las diferencias de base se podría esperar lo contrario, por lo que estos hallazgos aumentan confianza sobre el beneficio del protocolo de manejo evaluado en este estudio.

Se identificó como una limitación importante del estudio la evaluación del efecto de la intervención sobre la incidencia de edema pulmonar, que no tiene una definición operativa en la literatura y que para este estudio fue definido solo por el diagnóstico de los médicos tratantes registrado en la historia clínica, y no por criterios clínicos o paraclínicos estandarizados. Esto da lugar a la posibilidad de sesgos de mala-clasificación diferencial y no diferencial. El primero, por las creencias previas de médicos tratantes entorno al efecto deletéreo potencial de la albúmina humana en pacientes críticamente enfermos y la sugerencia de su asociación con el edema pulmonar, pudo llevar a que se buscara más activamente edema pulmonar en el grupo de intervención, sugiriendo un falso incremento de este evento en el grupo de intervención; aunque no se identificó diferencia significativa en la aparición de este desenlace entre los grupos de tratamiento. El segundo, no diferencial, puede ocurrir por mala clasificación del desenlace en ambos grupos ante la falta de una definición operativa estandarizada para el edema pulmonar en este diseño basado en registros clínicos, cuya consecuencia sobre la estimación del efecto no es predecible, y podría sugerir falsamente que no hay diferencias entre los grupos o que sí las hay. El edema pulmonar es una amenaza real en el tratamiento de la HSA (66); es más frecuente en casos severos y cuando el sistema cardiovascular está afectado en el momento del ingreso (67). La ocurrencia global de edema pulmonar fue baja, por lo que no se tuvo poder estadístico para detectar diferencias en este evento entre los grupos. Sin embargo, la incidencia de EP en este estudio

estuvo dentro del rango esperado y no aumentó la mortalidad ni la duración de la estadía en la UCI.

Otra limitación de este estudio fue la falta de disponibilidad de seguimiento paraclínico de la función renal, ya que la falla renal puede influir en los efectos hemodinámicos e hidroelectrolíticos que media la intervención.

Identificación de nuevas hipótesis a partir de los resultados obtenidos.

Como la intervención con un efecto benéfico involucra diferentes elementos que pueden o no contribuir al beneficio medido, surgen hipótesis respecto al efecto de cada uno de estos elementos que deberán evaluarse en uno o más experimentos clínicos aleatorizados: 1) La albúmina humana en infusión continua a dosis de 60g/día tiene un efecto favorable sobre el mantenimiento de la euvolemia que permite mantener la estabilidad hemodinámica, la circulación cerebral y la reabsorción renal de agua y electrolitos, que se traduce en la reducción de isquemia cerebral tardía, trastornos hidroelectrolíticos y estados neurológicos desfavorables a corto y largo plazo. 2) La evaluación cardíaca permite orientar el manejo de líquidos y fármacos como vasoactivos o inotrópicos para reducir la incidencia de isquemia cerebral tardía y estados neurológicos desfavorables a corto y largo plazo. 3) El manejo de líquidos y de vasoactivos e inotrópicos guiado por metas de monitoría hemodinámica con termodilución transpulmonar permite optimizar la perfusión cerebral, lo que puede llevar a mejor desenlace. 4) El uso de albúmina en infusión continua durante la estancia en UCI es costo-efectiva desde la perspectiva del sistema de salud colombiano. 5) Existe una relación

causal entre los fenómenos fisiopatológicos tempranos y la ocurrencia de complicaciones tardías; entre los primeros se podrían evaluar nuevos objetivos terapéuticos para las segundas.

Implicación y utilidad de los resultados para la práctica clínica y para la investigación.

El uso de ICT como desenlace primario debe considerarse en la traducción de estos resultados a la práctica clínica. Aunque se espera que la disminución de ocurrencia de ICT se traduzca en mejores desenlaces neurológicos y vitales en pacientes individuales, este estudio detectó una reducción importante en la incidencia de ICT pero no detectó diferencias en los desenlaces a largo plazo. Esto puede deberse a la naturaleza del estudio que se basó en historias clínicas en las que, para la evaluación a largo plazo, ocurrieron 21 pérdidas en el seguimiento que redujeron el poder estadístico para detectar un efecto de la intervención. Es improbable un sesgo por pérdidas en el seguimiento, porque las pérdidas fueron balanceadas entre los grupos (~10% para ambos).

Otra explicación factible que no excluye la anterior, es que la intervención sobre la ICT tenga un efecto para mejorar el estado neurológico a largo plazo que se mezcla (confunde) con el efecto de otros elementos del tratamiento, como complicaciones luego de la hospitalización, y especialmente, la rehabilitación neurológica; que no podían medirse en este estudio, y hacen que se tenga menor poder para detectar un efecto de la intervención evaluada. Adicionalmente, al evaluar este desenlace mediante la dicotomización de la escala GOS-e (de 8 categorías), un beneficio puede no ser detectados por tratarse de efectos modestos o de

tránsito entre categorías de la escala que no atraviesan el punto de corte de la dicotomización que permite detectar diferencia de proporciones; un efecto que buscó compensarse al usar dos puntos de dicotomización diferentes (4 y 5 en la escala GOSe). Estudios futuros deben considerar usar un desenlace diferente a la dicotomización simple de la escala de desenlace para considerar el riesgo de desenlace adverso inicial de cada paciente, y evaluar el efecto de la intervención con este riesgo como referencia; pues detectar un efecto mediante dicotomización de escalas requiere de un efecto tan grande que tal vez es poco plausible.

Los resultados de este estudio son útiles por brindar un sustento directo para la continuidad del protocolo institucional de manejo de HSA basado en la infusión continua de albúmina, ya que, por lo discutido hasta ahora, se tiene confianza en los beneficios observados en este estudio que lo evaluó. Los resultados preliminares han sido discutidos con los médicos de cuidado intensivo y han sido bien recibidos y han disipado algunas de las reservas entorno al protocolo institucional. Para lectores interesados en el manejo en UCI de pacientes con HSA, estos resultados son útiles porque reportan el beneficio de un conjunto de elementos diagnósticos y terapéuticos que se asocian con la disminución considerable de la ICT -la complicación más temida en HSA luego del aseguramiento del aneurisma- y de trastornos hidroelectrolíticos.

Por otra parte, dado el beneficio observado sobre el desenlace primario que genera entusiasmo entorno al manejo de pacientes con HSA y que ha dado lugar a las hipótesis descritas entorno al rol de la albúmina, los resultados de este estudio serán útiles para sustentar la financiación de experimentos clínicos aleatorizados que evalúen con mayor

precisión el rol de la albúmina en infusión continua y otros elementos del protocolo de manejo en pacientes con HSA. Al momento de redactar este documento se cuenta con el apoyo del sitio de estudio para diseñar y conducir un experimento clínico aleatorizado multicéntrico que cumpla este objetivo.

Los resultados observados permiten señalar que los estudios futuros sobre manejo de líquidos en pacientes con HSA deben evaluar prioritariamente aquellos desenlaces importantes para los pacientes; aquellas características o variables que reflejan cómo siente, funciona o sobrevive un paciente. Como son el efecto de las intervenciones sobre la mortalidad y el estado neurológico a largo plazo. La ICT se usó en este estudio por: 1) ser uno de los desenlaces más frecuentemente medido en los estudios de HSA, 2) ser el evento sobre el que se esperaba un efecto directo de la intervención y para el que se contaba con información de buena calidad para garantizar la confianza de los resultados. En un estudio aleatorizado futuro será valioso contar con imágenes de TC cerebral al egreso de la UCI para todos los pacientes sobrevivientes como una fuente adicional de información para determinar ocurrencia de ICT y medir la frecuencia de infarto cerebral.

Beneficios específicos de la investigación en términos científicos, tecnológicos, metodológicos o sociales.

En la investigación en hemorragia subaracnoidea existe un interés especial por determinar si los fenómenos tempranos de la fisiopatología de la enfermedad influyen en el desarrollo o severidad de fenómenos tardíos, como la ICT (1). Como ambos tipos de fenómenos se

asocian fuertemente con la severidad inicial de la hemorragia, es difícil hacer esta distinción. La intervención evaluada se administró durante los primeros cinco días luego de la hemorragia, por lo que podría llamarse una intervención “temprana”. Esta, a pesar de ser temprana, se vio asociada con la reducción de un fenómeno característicamente tardío, comparado con el estándar de manejo previo. Por lo que este estudio también es útil para sustentar parcial y modestamente la asociación causal que se acaba de describir; un hallazgo que se resalta por sus implicaciones para la identificación de nuevos objetivos terapéuticos en los pacientes con HSA.

En cuanto a beneficios metodológicos, este reporte provee una explicación detallada de los análisis que fueron necesarios -y las razones- para la evaluación del efecto de la intervención en un entorno clínico complejo donde con frecuencia hay presencia de riesgos competitivos. La evaluación de dicho efecto a través de diferentes métodos de análisis estadístico, a su vez con diferentes supuestos, es un abordaje científicamente riguroso que disminuye el riesgo de error e incrementa la confianza en los resultados si estos son consistentes -como fue el caso en este estudio-. Este es uno de los aprendizajes más valiosos, cuya importancia y conceptos básicos los autores esperan haber transmitido al lector. Otro resultado útil para la planeación y desarrollo de la investigación clínica en HSA, es la identificación y discusión de las limitaciones de este estudio, que señala desafíos importantes a considerar en la planeación de futuros estudios y en la apreciación de sus resultados.

Como beneficios sociales y tecnológicos de este trabajo se resalta que los resultados de la evaluación del efecto del protocolo institucional de manejo serán un sustento valioso para

dicho protocolo, cuya implementación había sido cuestionada frecuentemente en el pasado, y que, en presencia de estos resultados favorables, se espera que su continuidad siga beneficiando a pacientes con HSA en la ciudad y región de la institución de estudio.

7. CONCLUSIONES

El protocolo de manejo institucional de HSA en el sitio de estudio redujo la incidencia de isquemia cerebral tardía en más de una tercera parte, y la de hiponatremia en cerca de dos terceras partes.

El uso de albumina humana en pacientes con HSA no se asoció con incremento en la mortalidad ni en la incidencia de las complicaciones graves que afecten los desenlaces. Para algunas variables, como en el caso de edema pulmonar no se contó con suficiente poder estadístico para detectar diferencias de menor magnitud pero que podrían ser relevantes para la práctica clínica.

Los resultados observados de este estudio justifican la conducción de un experimento clínico aleatorizado para evaluar el efecto de la albúmina en infusión continua en el manejo en UCI de los pacientes con HSA.

El diseño cuasiexperimental basado en controles históricos representa una aproximación metodológica alternativa para evaluar el efecto de intervenciones complejas en las que un experimento clínico aleatorio no es factible en un solo centro, particularmente en enfermedades de baja ocurrencia como la HSA.

La evaluación del efecto de un protocolo de manejo institucional a través de un estudio cuasi experimental como éste, supone una aproximación analítica rigurosa que permite controlar los sesgos potenciales y generar resultados fiables.

El análisis *post-hoc* basado en riesgos competitivos permitió validar los hallazgos obtenidos en los análisis multivariados, aumentando así la confianza en los resultados del estudio.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Maher M, Schweizer TA, Macdonald RL. Treatment of spontaneous subarachnoid hemorrhage: Guidelines and gaps. *Stroke*. 2020;1326-32.
2. Rivero-Arias O, Gray A, Wolstenholme J. Burden of disease and costs of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) in the United Kingdom. *Cost Eff Resour Alloc*. 2010;8:112.
3. 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*. 2012;43(6):1711-37.
4. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(1):44-58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2013.246>
5. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391-5.
6. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: The emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007;3(5):256-63.
7. 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*. 2014;85(12):1343-53.

8. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, Van Der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJH, Rinkel GJE. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009;51(12):813-9.
9. Diringer MN, Bleck TP, Hemphill JC, Menon D, Shutter L, Vespa P, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Recommendations from the neurocritical care society's multidisciplinary consensus conference. *Neurocrit Care*. 2011;15(2):211-40.
10. van Lieshout JH, Dibué-Adjei M, Cornelius JF, Sloty PJ, Schneider T, Restin T, et al. An introduction to the pathophysiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Rev*. 2018;41(4):917-30.
11. 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*. 2013;35(2):93-112.
12. Oddo M, Poole D, Helbok R, Meyfroidt G, Stocchetti N, Bouzat P, et al. Fluid therapy in neurointensive care patients: ESICM consensus and clinical practice recommendations. *Intensive Care Med*. 2018;44(4):449-63. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5086-z>
13. Suarez JJ, Martin RH, Calvillo E, Zygun D, Flower O, Wong GK, et al. Human albumin administration in subarachnoid hemorrhage: Results of an international survey. *Neurocrit Care*. 2014;20(2):277-86.
14. Wang L, Li M, Xie Y, Xu L, Ye R, Liu X. Preclinical efficacy of human Albumin in

- subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience*. 2017;344:255-64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.12.033>
15. Xie Y, Liu W, Zhang X, Wang L, Xu L, Xiong Y, et al. Human albumin improves long-term behavioral sequelae after Subarachnoid hemorrhage through neurovascular remodeling. *Crit Care Med*. 2015;43(10):e440-9.
 16. Belayev L, Saul I, Huh PW, Finotti N, Zhao W, Busto R, et al. Neuroprotective effect of high-dose albumin therapy against global ischemic brain injury in rats. *Brain Res*. 1999;845(1):107-11.
 17. Suarez JI, Shannon L, Zaida OO, Suri MF, Singh G, Lynch G, et al. Effect of human albumin administration on clinical outcome and hospital cost in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;100(4):585-90.
 18. Suarez JI, Martin RH, Calvillo E, Dillon C, Bershad EM, Macdonald RL, et al. The Albumin in Subarachnoid Hemorrhage (ALISAH) multicenter pilot clinical trial: safety and neurologic outcomes. *Stroke*. 2012;43(3):683-90.
 19. Hughes JD, Bond KM, Mekary RA, Dewan MC, Rattani A, Baticulon R, et al. Estimating the global incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review for central nervous system vascular lesions and meta-analysis of ruptured aneurysms. *World Neurosurg*. 2018;115:430-447.e7.
 20. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31(5):1054-61.
 21. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in

- subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989;20(6):718-24.
22. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FHH, de Rooij NK, Rinkel GJE. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):635-42.
 23. Michael S. Critical care of subarachnoid haemorrhage. *J Neuroanesthesiology Crit Care*. 2017;4:S76-80.
 24. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315-21.
 25. Samra SK, Giordani B, Caveney AF, Clarke WR, Scott PA, Anderson S, et al. Recovery of cognitive function after surgery for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(6):1864-72.
 26. Springer M V, Schmidt JM, Wartenberg KE, Frontera JA, Badjatia N, Mayer SA. Predictors of global cognitive impairment 1 year after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2009;65(6):1041-3.
 27. Wermer MJH, Kool H, Albrecht KW, Rinkel GJE. Subarachnoid hemorrhage treated with clipping: long-term effects on employment, relationships, personality, and mood. *Neurosurgery*. 2007;60(1):91-8.
 28. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified Fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-7. Available from: <https://doi.org/10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c>

29. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of Subarachnoid Hemorrhage: Modification of the World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2004 1;54(3):566-76. Available from: <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000108862.32404.A5>
30. Aldakkan A, Mansouri A, Jaja BNR, Alotaibi NM, Macdonald RL, Noble A, et al. Predictors of delayed cerebral ischemia in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage with asymptomatic angiographic vasospasm on admission. *World Neurosurg*. 2017;97:199-204.
31. Lanzino G, Kassell NF, Germanson TP, Kongable GL, Truskowski LL, Torner JC, et al. Age and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: why do older patients fare worse? *J Neurosurg*. 1996;85(3):410-8.
32. Claassen J, Carhuapoma JR, Kreiter KT, Du EY, Connolly ES, Mayer SA. Global cerebral edema after subarachnoid hemorrhage: frequency, predictors, and impact on outcome. *Stroke*. 2002;33(5):1225-32.
33. Wartenberg KE, Schmidt JM, Claassen J, Temes RE, Frontera JA, Ostapkovich N, et al. Impact of medical complications on outcome after subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 2006;34(3):617-23; quiz 624.
34. 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*. 2018;83(1):137-45.
35. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Macdonald RL. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid

- hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;101(2):255-61.
36. Etminan N, Vergouwen MDI, Ilodigwe D, Macdonald RL. Effect of pharmaceutical treatment on vasospasm, delayed cerebral ischemia, and clinical outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2011;31(6):1443-51.
 37. Fumoto T, Naraoka M, Katagai T, Li Y, Shimamura N, Ohkuma H. The role of oxidative stress in microvascular disturbances after experimental subarachnoid hemorrhage. *Transl Stroke Res.* 2019;10(6):684-94.
 38. Mårtensson J, Bihari S, Bannard-Smith J, Glassford NJ, Lloyd-Donald P, Cioccarri L, et al. Small volume resuscitation with 20% albumin in intensive care: physiological effects: The SWIPE randomised clinical trial. *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1797-806. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5253-2>
 39. Becker BF, Jacob M, Leipert S, Salmon AHJ, Chappell D. Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: Searching for the sheddases. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):389-402.
 40. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109(4):723-40.
 41. Aldecoa C, Llau J V., Nuvials X, Artigas A. Role of albumin in the preservation of endothelial glycocalyx integrity and the microcirculation: a review. *Ann Intensive Care.* 2020;10(1):1-12. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13613-020-00697-1>
 42. Kamp-Jensen M, Olesen KL, Bach V, Schütten HJ, Engquist A. Changes in serum electrolyte and atrial natriuretic peptide concentrations, acid-base and haemodynamic

- status after rapid infusion of isotonic saline and Ringer lactate solution in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* 1990;64(5):606-10.
43. Brown RJ, Epling BP, Staff I, Fortunato G, Grady JJ, McCullough LD. Polyuria and cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *BMC Neurol.* 2015;15(1):1-7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12883-015-0446-6>
 44. 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.
 45. Geraghty JR, Testai FD. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: Beyond vasospasm and towards a multifactorial pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(12):50.
 46. Suarez JI, Martin RH, Hohmann SF, Calvillo E, Bershad EM, Venkatasubba Rao CP, et al. Human albumin use in adults in U.S. academic medical centers. *Crit Care Med.* 2017;45(1):e16-22.
 47. Mayer SA, Solomon RA, Fink ME, Lennihan L, Stern L, Beckford A, et al. Effect of 5% albumin solution on sodium balance and blood volume after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1998;42(4):758-9.
 48. Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, Tamariz D, Ginsberg MD. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke-II: neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke.* 2006;37(8):2107-14.
 49. Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD, Martin RH, Moy CS, Barsan WG, et al. High-dose albumin treatment for acute ischaemic stroke (ALIAS) Part 2: a randomised,

- double-blind, phase 3, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2013;12(11):1049-58.
50. Murthy SB, Shah S, Rao CPV, Bershad EM, Suarez JI. Neurogenic stunned myocardium following acute subarachnoid hemorrhage: Pathophysiology and practical considerations. *J Intensive Care Med.* 2015;30(6):318-25.
51. Mutoh T, Kazumata K, Terasaka S, Taki Y, Suzuki A, Ishikawa T. Early intensive versus minimally invasive approach to postoperative hemodynamic management after subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2014 May 1;45(5):1280-4.
52. Gribbons B, Herman J. True and quasi-experimental designs. - Practical Assessment, Research & Evaluation. 1997;5(14):3-5. Available from: <http://pareonline.net/getvn.asp?v=5&n=14>
53. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2247-56.
54. Bursac Z, Gauss CH, Williams DK, Hosmer DW. Purposeful selection of variables in logistic regression. *Source Code Biol Med.* 2008;3:1-8.
55. Kleinbaum, David G.; Klein M. *Survival analysis - A self-learning text - 3rd Edition.* Springer. 2011. ii. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444538154000248>
56. Bhattacharyya HT, Kleinbaum DG, Kupper LL. Applied regression analysis and other multivariable methods. *Journal of the American Statistical Association.* 1979. Vol. 74; 732 p.
57. Austin PC, Fine JP. Accounting for competing risks in randomized controlled trials: a

- review and recommendations for improvement. *Stat Med.* 2017;36(8):1203-9.
58. Austin PC, Lee DS, Fine JP. Introduction to the analysis of survival data in the presence of competing risks. *Circulation.* 2016;133(6):601-9.
59. Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Regression modeling of competing risk using R: An in depth guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(9):1388-95.
60. Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: An easy guide for clinicians. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(4):381-7.
61. Gray RJ. A Class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. *Ann Stat.* 1988;16(3):1141-54.
62. Manja V, AlBashir S, Guyatt G. Criteria for use of composite end points for competing risks—a systematic survey of the literature with recommendations. *J Clin Epidemiol.* 2017;82:4-11.
63. Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van Gijn J. Circulatory volume expansion therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(4):CD000483.
64. Ibrahim GM, Macdonald RL. The effects of fluid balance and colloid administration on outcomes in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a propensity score-matched analysis. *Neurocrit Care.* 2013;19(2):140-9.
65. Anetsberger A, Gempt J, Blobner M, Ringel F, Bogdanski R, Heim M, et al. Impact of goal-directed therapy on delayed ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Randomized controlled trial. *Stroke.* 2020;51(8):2287-96.
66. Obata Y, Takeda J, Sato Y, Ishikura H, Matsui T, Isotani E. A multicenter prospective

- cohort study of volume management after subarachnoid hemorrhage: circulatory characteristics of pulmonary edema after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2016;125(2):254-63.
67. McLaughlin N, Bojanowski MW, Girard F, Denault A. Pulmonary edema and cardiac dysfunction following subarachnoid hemorrhage. *Can J Neurol Sci.* 2005;32(2):178-85.
68. Mejía JA, Niño de Mejía M, Ferrer Z, Cohen D. Vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracerebral. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2007;35(2):143-62.
69. Wilson JTL, Pettigrew LEL, Teasdale GM. Structured interviews for the glasgow outcome scale and the extended Glasgow outcome scale: Guidelines for their use. *J Neurotrauma.* 1998;15(8):573-80.

9. ANEXOS

Anexo 1. Escalas de severidad de hemorragia subaracnoidea

Escala modifica de Fisher (severidad según imagen diagnóstica)

<u>Puntaje</u>	<u>Descripción</u>
1	HSA delgada focal o difusa, sin hemorragia intraventricular
2	HSA delgada focal o difusa, con hemorragia intraventricular
3	HSA gruesa focal o difusa, sin hemorragia intraventricular
4	HSA gruesa focal o difusa, con hemorragia intraventricular

Adaptado de: Jennifer A. Frontera y cols., Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale, Neurosurgery, Volume 59, Issue 1, July 2006, Pages 2127.

Referencia: (28).

Escala WFNS (severidad según nivel de conciencia y déficit neurológico)

Grados	Escala de Glasgow	Presencia de defecto motor
I	15 puntos	No
II	13-14 puntos	No
III	13-14 puntos	Sí
IV	12-7 puntos	Puede tener o no
V	7-3 puntos	Puede tener o no

Tomado de: Juan A Mejía C y cols.. *Vasoespasmio cerebral secundario a hemorragia*

subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracerebral. Rev. colomb. anestesiología. 2007, vol.35, n.2.

Referencia: (68)

Anexo 2. Escala de desenlaces de Glasgow extendida (GOSe)

<u>Puntaje</u>	<u>Categoría</u>	<u>Definición</u>
1	Muerte	-
2	Estado vegetativo	Estado de inconciencia que solo tiene respuestas reflejas con periodos de apertura ocular espontánea sin interacción.
3	Discapacidad severa, baja	Estado de dependencia total para todas las actividades de la vida diaria. Requiere de asistencia personal constante. No puede ser dejado solo en las noches ni por periodos largos en el día.
4	Discapacidad severa, alta	Estado de dependencia pero en el que se puede estar solo por periodos hasta de 8 horas. No puede usar medios de transporte o hacer compras por su cuenta.

5	Discapacidad moderada, baja	Estado en el que se logra volver a un trabajo adaptado o "no competitivo". Participa difícilmente de actividades sociales o de ocio. Se tienen problemas psicológicos diarios como irritabilidad, ansiedad, cambios de ánimo o depresión.
6	Discapacidad moderada, alta	Estado en el que se logra volver al trabajo con capacidad reducida. Participa en actividades sociales o de ocio menos de la mitad a lo habitual previamente. Problemas psicológicos semanalmente.
7	Buena recuperación, baja	Estado en el que se regresa al trabajo normalmente. Participa un poco menos a lo habitual de actividades sociales o de ocio. Problemas psicológicos ocasionales.
8	Buena recuperación, alta	Recuperación completa sin problemas actuales relacionados con la lesión cerebral.

Adaptado de: Wilson JTL, Pettigrew LEL, Teasdale GM. *Structured interviews for the glasgow outcome scale and the extended glasgow outcome scale: Guidelines for their use.* J Neurotrauma. 1998;15(8):57380.

Referencia: (69)

Anexo 3. Resultados de análisis bivariado y multivariados para análisis ajustados.

1 - Análisis bivariado – Características de base y co-intervenciones asociados a ICT (DNT)

	Stratified by DNT		p	test
	0	1		
n	114	75		
Edad (median [IQR])	56.20 [48.00, 65.00]	59.00 [51.00, 65.65]	0.266	nonnorm
Sexo = Masculi0 (%)	26 (22.8)	27 (36.0)	0.070	
Peso (median [IQR])	68.00 [60.00, 75.00]	70.00 [60.00, 80.00]	0.509	nonnorm
WFNS (median [IQR])	2.00 [1.00, 3.75]	2.00 [1.00, 4.00]	0.174	nonnorm
FISHER (median [IQR])	4.00 [2.00, 4.00]	4.00 [3.00, 4.00]	0.033	nonnorm
APACHE2 (median [IQR])	9.00 [6.00, 13.00]	11.00 [6.00, 14.00]	0.060	nonnorm
Resangrado = 1 (%)	24 (21.1)	6 (8.0)	0.028	
TipoControl (%)			0.551	
Endovascular	55 (48.2)	39 (52.0)		
Ningu0	11 (9.6)	4 (5.3)		
Quirúrgico	48 (42.1)	32 (42.7)		
MonitoriaGC = 1 (%)	71 (62.3)	59 (78.7)	0.027	
VentilacionMecanicaSiNo = 1 (%)	46 (40.4)	58 (77.3)	<0.001	

2- Análisis ajustado ICT (en script DNT)

```

> modDNT <- glm(DNT ~ + Protocolo + FISHER , family = binomial(link="log"), data=BD)
> exp(coef(modDNT))
(Intercept) Protocolo1 FISHER
 0.1828727  0.6335258  1.3651355
> exp(confint.default(modDNT))
      2.5 %  97.5 %
(Intercept) 0.07912561 0.4226498
Protocolo1  0.45601771 0.8801300
FISHER      1.09038810 1.7091116

```

3- Análisis ajustado Muerte en UCI

```

> modMuerteUCI <- glm(MuerteUCI ~+ Protocolo + WFNS + TipoControl , family = binomial
(link="log"), data=BD)
> exp(coef(modMuerteUCI))
              (Intercept)          Protocolo1              WFNS          TipoControlNingu0
0.0566136          0.9278870          1.3124833          5.4679860
TipoControlQuirúrgico
2.0365020
> exp(confint.default(modMuerteUCI))
              (Intercept)          Protocolo1          WFNS          TipoControlNingu0
              2.5 %          97.5 %
(Intercept)  0.02316385  0.1383664
Protocolo1   0.50614477  1.7010436
WFNS        1.07037687  1.6093514
TipoControlNingu0  2.50363501  11.9421845
TipoControlQuirúrgico 1.03565728  4.0045491

```

4- Análisis ajustado desenlace compuesto ICT (DNT) o muerte en UCI.

```

> modDNTaMuerte <- glm(DNTaMuerte ~+ Protocolo + FISHER , family = binomial(link="log"), data=BD)
> exp(coef(modDNTaMuerte))
(Intercept) Protocolo1      FISHER
0.2369573   0.6493535   1.3429128
> exp(confint.default(modDNTaMuerte))
              (Intercept) Protocolo1      FISHER
              2.5 %      97.5 %
(Intercept) 0.1177768 0.4767385
Protocolo1  0.5016726 0.8405082
FISHER     1.1160223 1.6159309
> |

```

5- Análisis ajustado Muerte Hospitalaria

```

> modMuerteHosp <- glm(EstadoEgreso ~+ EdadCat + Protocolo + WFNS, family = binomial(link="log"), data=BD)
> exp(coef(modMuerteHosp))
              (Intercept) EdadCatmenor65          Protocolo1              WFNS
0.1726924          0.6961510          1.2340059          1.1881555
> exp(confint.default(modMuerteHosp))
              (Intercept) EdadCatmenor65          Protocolo1          WFNS
              2.5 %      97.5 %
(Intercept)  0.08045671 0.3706672
EdadCatmenor65 0.41846068 1.1581166
Protocolo1     0.67131865 2.2683275
WFNS          1.00767910 1.4009553

```

6- Análisis ajustado Muerte a 6 meses:

```

> modMuerte6m <- glm(Muerte6m ~+ Edad + Protocolo + WFNS, family = binomial(link="log"), data=BD)
> exp(coef(modMuerte6m))
(Intercept)      Edad Protocolo1      WFNS
 0.06158397 1.01560163 1.23034995 1.22773458
> exp(confint.default(modMuerte6m))
                2.5 %    97.5 %
(Intercept) 0.01916264 0.1979156
Edad        0.99752518 1.0340057
Protocolo1  0.70543085 2.1458673
WFNS       1.05592480 1.4274996

```

7- Análisis ajustado GOSe<4 a 6 meses:

```

> modG0Se <- glm(GoseD4 ~ + Protocolo + FISHER + WFNS , family = binomial(link = "log"), data=BD)
> exp(coef(modG0Se))
(Intercept) Protocolo1      FISHER      WFNS
 0.131636    1.047310    1.215878    1.157145
> exp(confint.default(modG0Se))
                2.5 %    97.5 %
(Intercept) 0.05293368 0.3273537
Protocolo1  0.69086675 1.5876549
FISHER     0.93910572 1.5742213
WFNS      1.01385018 1.3206939

```

8- Análisis ajustado GOSe<5 a 6 meses

```

> modG0Se <- glm(GoseD5 ~ + Protocolo + WFNS + FISHER, family = binomial(link = "log"), data=BD)
> exp(coef(modG0Se))
(Intercept) Protocolo1      WFNS      FISHER
 0.1609157   1.0154908   1.1575572   1.1754451
> exp(confint.default(modG0Se))
                2.5 %    97.5 %
(Intercept) 0.06965566 0.3717412
Protocolo1  0.68743272 1.5001053
WFNS       1.02110189 1.3122477
FISHER     0.92583670 1.4923486

```

9- Análisis Riesgos en Competencia:

a) Prueba de Gray (1=ICT; 2=Muerte en UCI)

```

> ## Gray's test
> ci_protocolo[["Tests"]]
      stat      pv df
1 4.9026617 0.02681533 1
2 0.4283594 0.51279504 1
>

```

- b) Abordaje Subdistribution de hazard para estimación del efecto del protocolo de manejo sobre incidencia de ICT en presencia de riesgos en competencia (muerte):

	exp(coef)	exp(-coef)	2.5%	97.5%
Protocolo	0.524	1.907	0.332	0.828
WFNS	0.992	1.008	0.852	1.154
FISHER	1.414	0.707	1.082	1.847
Edad	1.010	0.990	0.994	1.027

Num. cases = 189

- c) Abordaje Hazard de causa específica para estimación del efecto del protocolo de manejo sobre incidencia de ICT en presencia de riesgos en competencia (muerte):

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
Protocolo1	0.4856	2.0592	0.3020	0.781
WFNS	0.9927	1.0073	0.8374	1.177
FISHER	1.4212	0.7036	1.0568	1.911
Edad	1.0090	0.9911	0.9909	1.027

Concordance= 0.614 (se = 0.033)

Likelihood ratio test= 13.52 on 4 df, p=0.009

Wald test = 13.37 on 4 df, p=0.01

Score (logrank) test = 13.62 on 4 df, p=0.009