



*Facultad de Medicina*  
*Universidad de la República*  
ESCUELA DE GRADUADOS

PROGRAMA DE POSGRADO ACADÉMICO EN CIENCIAS  
MÉDICAS (PRO.IN.BIO)

TESIS DE MAESTRÍA

**“EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA  
SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA  
ANEURISMÁTICA EN EL URUGUAY”.**

*Dra. Alejandra Jaume Favaro.*

**Director Académico:**

- PhD, Dr. Juan E. Gil, Profesor Agregado, Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina.

**Tutores de Especialidad:**

- Dr. Edgardo Spagnuolo, Profesor Adjunto, Ex-Jefe del Servicio de Neurocirugía, Hospital Maciel.

- Dr. Fernando Martínez, Profesor Agregado, Servicio de Neurocirugía, Hospital de Clínicas.

Proinbio  
Escuela de Graduados – Facultad de Medicina  
UDELAR

**DOCUMENTO PARA ELABORAR ACTA EMITIDA POR BEDELÍA DE LA ESCUELA DE GRADUADOS**

**TESIS DE MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS**

Título: "Epidemiología de la hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática en el Uruguay"

De: **Dra. Alejandra Jaume**

DIA: 27 de junio 2022

Hora: 9

MODALIDAD SEMI VIRTUAL.

- presencial piso 2 del hospital de Clinicas, anfiteatro de Neurología.
- virtual. plataforma zoom.

**INTEGRACIÓN DEL TRIBUNAL:**

Presidente Prof. Agdo. Dr. Carlos Ketzoian  
Vocales: PhD Jorge Mura y Leandro Moraes

**Director Académico:**

Dr. Juan Gil

**Tutores especialidad:**

Dres. Edgardo Spagnuolo y Fernando Martínez

Fallo del Tribunal Nota<sup>1</sup> EXCELENTE Escala numérica<sup>2</sup>: 12.

JUICIO COMPLEMENTARIO ESCRITO (HASTA UN MÁXIMO DE 300 PALABRAS)

EL TRIBUNAL ENTIENDE QUE LA CALIFICACION DE 12 EN LA ESCALA NUMÉRICA NO DEBE SER INTERPRETADA COMO INVESTIGACIÓN ATRIBADA SINO POR EL CONTRARIO COMO UN ESTÍMULO A CONTINUAR PROFUNDIZANDO ESTA LÍNEA DE INVESTIGACIÓN A MÁS LARGO PLAZO.

FIRMA DE LOS INTEGRANTES DEL TRIBUNAL.

- ⑩ <sup>1</sup> Excelente. Muy satisfactorio. Satisfactorio. Aceptable y No aprobado.
- ⑩ <sup>2</sup> Utilizar escala de 1 al 12

Prof. Dr. Jorge Mura C.

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo agradecer a un grupo de personas que me alentaron desde el comienzo de mi carrera para formarme, permitiendo que este trabajo fuera posible.

En primer lugar, a mi familia, mis padres, que desde pequeña me enseñaron valores de vida, entendiendo la medicina como una vocación al servicio de la sociedad; comprendiendo la vida como un trabajo constante y permanente sobre uno mismo y sobre el mundo que nos rodea, con el objetivo de crecer personalmente y transformar la realidad tanto desde el punto de vista humano como científico-técnico. Apostando a la superación de la calidad asistencial y social de los pacientes, como a la profundización del concepto de salud concebido integralmente y desde una perspectiva crítica que promueve la renovación de la función médica.

En especial a mi marido, que me apoyó desde el inicio de mi carrera de manera incondicional, y con quien hemos construido juntos la opción de familia, que hoy se concreta en nuestras dos hijas. Hijas, que además de significar una profunda alegría me “obligan” hoy, a ser un ejemplo de un camino de vida a seguir.

Además, un agradecimiento especial a dos personas: al Dr. Juan Gil que me alentó a desarrollarme en la veta de la investigación científica, impulsándome a escribir, acompañándome en todo momento en el proceso del desarrollo de esta tesis; y, al Dr. Edgardo Spagnuolo, por enseñarme de manera generosa y desinteresada todo lo que he aprendido de esta subespecialidad neuroquirúrgica. Su apoyo constante resultó fundamental para lograr la realización de este trabajo.

También agradezco al Dr. Saul Wajskopf, que fue mi profesor en el comienzo de mi residencia enseñándome a trabajar.

Al Dr. Carlos Aboal, que me acompañó durante toda mi residencia apoyándome en el día a día, para ser una mejor médica, con dedicación y entrega.

A la Dra. Andrea Devita, y el Dr. Alvaro Villar, con quienes di mis primeros pasos en la Neurocirugía, enseñándome la pasión y la dedicación por esta especialidad que, realizada de manera entregada, permite cumplir un rol positivo en la sociedad.

Al Dr. Fernando Martínez, y al Dr. Rodrigo Moragues, que me acompañaron durante mi residencia, enseñándome a tolerar las frustraciones, e impulsándome a superarme.

Al Dr. Pereda, quien me ha enseñado a ser una persona crítica y analítica, lo cual es fundamental para el desarrollo de mi trabajo y de mi persona.

Finalmente, a mis colegas de Neurocirugía (Dres. Romero, De los Santos, Pereira, Macadam), y el Dr. Negrotto de imagen, que me ayudaron diariamente con el proceso de la tesis, así como a aprender a trabajar en equipo.

***Lugar de realización del proyecto de investigación:***

Servicio de Neurocirugía, Hospital Maciel. 25 de mayo.  
CP 11000. Montevideo-URUGUAY.

***Financiación del proyecto de investigación:***

El trabajo de campo se desarrolló sin financiación.

***Publicaciones al finalizar el proyecto de investigación:***

- **Alejandra Jaume**, Juan Gil, Verónica De los Santos, Lucia Pereira, Mariana Romero, Matías Negrotto, J. Pedro Macadam, Fernando Martínez, Edgardo Spagnuolo. *Registro Nacional de la hemorragia subaracnoidea en Uruguay: descripción de los primeros 36 casos*. Revista Chilena de Neurocirugía, Volumen 46, numero 3: 131-137, 2020.
- **Alejandra Jaume Favaro**, Juan Eduardo Gil Yacobazzo, Lucia Gabriela Pereira Ramos, Mariana Lucia Romero Rodríguez, Matías Negrotto Lorenzo, Silvia Veronica de los Santos Segura, Jose Pedro Macadam Lanfranco, Edgardo Spagnuolo Dondero. *Influencia del error diagnóstico en el pronóstico de la hemorragia subaracnoidea aneurismática en Uruguay: análisis de una serie de 149 pacientes en un periodo de tiempo prepandemia y durante la pandemia SARS-Cov2*. Revista Argentina de Neurocirugía. Volumen 35, N° 2: 97-106, marzo 2021.

## **INDICE**

Resumen-----	pág 7
1 – Introducción-----	pág 9
2 – Objetivos	
A. Objetivo General-----	pág 12
B. Objetivos Específicos-----	pág 12
3 – Marco Teórico	
A. Epidemiología de la Hemorragia Subaracnoidea-----	pág 14
B. Tipos de Aneurismas-----	pág 15
C. Gradación Clínica y Modalidades de Tratamiento-----	pág 18
4 – Materiales y Métodos	
A. Tipo de estudio-----	pág 22
B. Centros Asistenciales Participantes-----	pág 23
C. Variables, Recolección de datos y Seguimiento-----	pág 23
D. Análisis Estadístico-----	pág 25
E. Consideraciones Éticas-----	pág 26
5 – Resultados	
A. Características de la Población estudiada-----	pág 29
B. Evolución Clínica y Pronóstico de los pacientes-----	pág 37
C. Factores Predictores de Mortalidad-----	pág 39
D. Factores Predictores de Mala Evolución-----	pág 42
6 – Discusión-----	pág 48
7 – Conclusiones-----	pág 63
8 – Bibliografía-----	pág 65
9 – Anexos-----	pág 72

**Glosario:**

ACV: Ataque Cerebro Vascular  
ARETA: Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm  
ASSE: Administración de los servicios de salud del estado  
ATENA: Analysis of Treatment by Endovascular Approach of Nonruptured Aneurysms.  
BRAT: Barrow Ruptured Aneurysm Trial  
CARAT: Cerebral Aneurysm Rerupture After Treatment  
CEDIVA: Centro de Diagnóstico e Intervencionismo Vascular  
CEN: Centro Endovascular Neurológico Neuroquirúrgico  
CEI: Comité de Etica en Investigación  
CNEI: Comisión Nacional de Ética en Investigación  
DIGESA: Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria  
DLC: Drenaje Lumbar Continuo  
DTC: Doppler transcraneano  
DVE: Derivación Ventricular Externa  
DVP: Derivación Ventrículo-Peritoneal  
FEMI: Federación Médica del Interior  
GCS: Glasgow Come Score  
HCE: Historia Clínica Electrónica  
HCF: Hidrocefalia  
HyH: Hunt y Hess score  
HSA: Hemorragia Subaracnoidea  
HSAea: HSA espontánea aneurismática  
HSDA: Hematoma Subdural Agudo  
HTA: Hipertensión arterial  
IDITE: Instituto de Diagnóstico y Terapéutica Endovascular  
INE: Instituto Nacional de Estadística  
ISAT: International Subarachnoid Aneurysm Trial  
mRS: Score de Rankin modificado  
MSP: Ministerio de Salud Pública  
PHASES: Score for the Management of Intracranial Aneurysm  
RNM: Resonancia Nuclear Magnética  
ROU: República Oriental del Uruguay  
SUNC: Sociedad Uruguaya de Neurocirugía  
TC: Tomografía Computada  
TEV: Terapia endovascular  
WFNS: Word Federetion Neurourgery Score  
WSS: pared oscilatoria aneurismática

## RESUMEN

*Introducción:* las HSA representan el 3-5% de los ACV, siendo una patología de alto impacto en la sociedad, por su elevada morbi-mortalidad. El 80 a 85% de las HSA se deben a rotura de un aneurisma y su incidencia varía según la región entre 6 casos/100.000 habitantes-año en países como China y 22 casos/100.000 habitantes-año en países como Finlandia y Japón.

*Objetivo:* estimar la incidencia de la HSAea en Uruguay y describir sus principales características epidemiológicas.

*Métodos:* fueron incluidos en el estudio todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de HSAea, que consultaron en algún centro asistencial del país entre el 01/11/2019 y el 31/10/2020. Fueron relevadas las características clínico-epidemiológicas y comorbilidades al momento del diagnóstico, el tipo de tratamiento recibido y variables de evolución clínica durante los siguientes 6 meses. El análisis estadístico de los datos se basó en el cálculo de la incidencia acumulada en el período evaluado, descripción de las variables estudiadas y en la identificación de factores predictores de mala evolución clínica. Debido al carácter multicéntrico y nacional del estudio, debió ser sometido a evaluación por todos los CEI de las instituciones de salud participantes, por la CNEI y por el MSP.

*Resultados:* se observó un total de 211 casos incidentes en el período evaluado. La media de edad fue de 57 años con predominancia del sexo femenino (75%). La tasa de incidencia fue de 8,4 nuevos casos de HSAea cada 100,000 habitantes-año. En el 24 % de los pacientes se constató que el diagnóstico inicial estuvo mal planteado (error diagnóstico). En el 82% de los casos, el estudio vascular utilizado fue la angio-TC. La topografía aneurismática más frecuente fue: arteria comunicante anterior (27,5%), arteria cerebral media (27%), y arteria comunicante posterior (23%). Un 27% tuvieron aneurismas múltiples. En el 74% de los casos fue indicado algún tipo de tratamiento específico (43% cirugía abierta y 31% terapia endovascular), mientras al resto de los pacientes no se les pudo tratar el aneurisma por su grave situación neurológica. Hubo un 25% de complicaciones vinculadas al tratamiento recibido, observándose una mayor proporción de éstas en el caso de la cirugía abierta respecto a la terapia endovascular (42% vs. 27%;  $p=0,006$ ). La complicación más frecuente por la HSA fue la HCF aguda constatada en el 64% de los casos, seguida del vasoespasma en un 38%. De las complicaciones de la HSAea vinculadas a un eventual error diagnóstico, se pudo evidenciar el vasoespasma como único candidato. La mortalidad a los 6 meses del diagnóstico fue del 54,5%, identificándose las siguientes condiciones como predictoras independientes de un mayor riesgo de mortalidad: presencia de HSA grave desde el inicio del cuadro (HyH y WFNS 4-5), presencia de aneurismas de tipo disecante o fusiforme vs sacular, la presencia de cuello ancho o ausencia de cuello en la relación cuello-fondo del aneurisma vs cuello chico, y una edad mayor de 60 años al momento del diagnóstico.

*Conclusiones:* Este trabajo aporta las primeras cifras sobre incidencia anual de la HSAea en el Uruguay, siendo ésta comparable a lo descrito en la literatura internacional. Por otra parte, y si bien se trata de una afección grave, la sobrevida y pronóstico a corto plazo de los pacientes en nuestro país está en el límite superior de lo reportado en otras regiones del mundo.

**Palabras claves:** hemorragia subaracnoidea, aneurisma, cirugía, tratamiento endovascular.

# 1 – INTRODUCCIÓN

El ACV constituye la primera causa de morbilidad, y la tercera causa de mortalidad en el mundo<sup>1</sup>. La prevención es un pilar fundamental, dado que una vez que se produce, las consecuencias pueden ser devastadoras<sup>2</sup>.

El ACV hemorrágico representa aproximadamente el 20% de los ACV (% que puede variar entre 10 y 30 dependiendo de la serie consultada), pero su morbimortalidad es mayor con respecto al ACV isquémico<sup>3</sup>. La hemorragia HSA, representa solo el 3-5% de todos los ACV<sup>4</sup>, siendo una patología de alto impacto en la sociedad, por su elevada morbi-mortalidad. Tan es así que se plantea que 1/3 de los pacientes que sufre una HSA muere y 1/3 queda con secuelas potencialmente invalidantes, con una mortalidad global aprox. del 40%<sup>5</sup>.

Su presentación clínica es variada, por lo cual es importante la sospecha de esta patología, para lograr un diagnóstico oportuno. La HSA es más frecuente en el sexo femenino entre la cuarta y sexta década de vida<sup>6</sup>. El 80 a 85% de las HSA se deben a rotura de un aneurisma<sup>7</sup>. Los aneurismas intracraneanos pueden ser clasificados de diferentes maneras según su etiología, localización, tamaño, o morfología. Los aneurismas saculares son los más frecuentes, y está demostrado que el estrés hemodinámico sobre la pared vascular es el principal factor que incide en su desarrollo<sup>8</sup>. A su vez, todos los factores que aumenten el estrés hemodinámico o que afecten la resistencia de la pared vascular, también aumentan la incidencia de aneurismas intracraneanos, como la HTA, el tabaquismo, y enfermedades hereditarias entre otras.

La incidencia de la HSA varía según la región entre 6 casos /100.000 habitantes-año en países como China, y 22 casos /100.000 habitantes-año, en países como Finlandia y Japon<sup>9</sup>. Dicha incidencia dependería de factores genéticos predisponentes, así como de características demográficas de la población y del país en estudio<sup>10</sup>. En una publicación del 2006 (Lavovitz, et al.) no encontraron mayor riesgo de incidencia de HSA en afrodescendientes o hispanos en comparación a caucásicos<sup>11</sup>. En la región de las Américas, se ha reportado una incidencia en el entorno de los 4 casos/ 100.000 habitantes-año<sup>12</sup>.

Cabe destacarse que hasta el año 2014, en el Uruguay no se contaba con datos epidemiológicos sobre la HSA causada por aneurismas. Por tal razón, un grupo de Neurocirujanos (algunos integrantes del presente proyecto), comenzó en 2014 a estudiar las características epidemiológicas de pacientes con HSA, realizándose el primer trabajo de forma retrospectiva y ampliado posteriormente en 2015 (un año de periodo) con

datos de todas las HSAea en el Uruguay. Estos resultados fueron presentados en el VI Congreso Uruguayo de Neurocirugía en abril del 2018, donde se encontró una incidencia de HSAea de 8 casos/100.000 habitantes-año. Estos resultados no llegaron a ser publicados debido a la constatación de errores metodológicos que llevaron a detener el trabajo.

Surge entonces la necesidad desde la comunidad Neuroquirúrgica de realizar un trabajo multicéntrico a nivel nacional, que permitiese estudiar la epidemiología de la HSAea, aproximarse a su incidencia y conocer al menos en el corto plazo, la evolución de los pacientes portadores de esta patología, con el fin de aportar información para mejorar su diagnóstico y tratamiento precoz.

Finalmente debemos también mencionar que a los pocos meses de comenzado este trabajo, el Uruguay sufre la introducción del virus SARS-Cov2, transformándose rápidamente en una pandemia de gran impacto a todo nivel en los distintos países, determinando que se incluyeran en el trabajo algunos aspectos sanitarios a evaluar, fundamentalmente en lo relacionado a factores que pudieran alterar el diagnóstico, tratamiento y evolución de los pacientes con HSAea.

## 2 – OBJETIVOS

**A. OBJETIVO GENERAL**

Describir la epidemiología de la HSAea en Uruguay.

**B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- i. Estimar la incidencia de la HSAea en el Uruguay.
- ii. Conocer las características demográficas y epidemiológicas de los pacientes con HSAea.
- iii. Describir las características topográficas y morfo-estructurales de los aneurismas en nuestro país.
- iv. Evaluar el potencial impacto del advenimiento de la epidemia por SARS-Cov2 sobre el diagnóstico, tratamiento y evolución de los pacientes con HSAea.
- v. Conocer la evolución a corto y mediano plazo de los pacientes con HSAea, así como identificar los factores de mal pronóstico para mortalidad o mala evolución clínica..
- vi. Analizar las distintas modalidades de tratamiento de la HSAea implementadas en el período de estudio y su impacto sobre la curación del aneurisma y pronóstico de los pacientes.

## 3 – MARCO TEÓRICO

Los accidentes cerebrovasculares constituyen un verdadero problema de salud pública a nivel mundial a pesar de los extraordinarios avances que se produjeron en neurología vascular durante los últimos 40 años<sup>13</sup>.

En Uruguay las afecciones cardiovasculares ocupan el primer lugar dentro de las enfermedades crónicas con el mayor número de mortalidad anual (8300 muertes en 2020). Dentro de la mortalidad cardiovascular, el mayor grupo corresponde a enfermedades cerebro-vasculares<sup>14</sup>.

#### ***A- EPIDEMIOLOGÍA DE LA HSAea:***

Se trata de una patología de alto impacto en la sociedad, por su elevada morbi-mortalidad, sabiendo que a pesar de los avances médicos tecnológicos no se ha logrado reducir significativamente dichas cifras. De las HSA graves solo el 10% sobrevive sin secuelas motoras ni cognitivas<sup>8</sup>. Aproximadamente el 15% de los pacientes muere antes de llegar al hospital<sup>15</sup>.

Según un estudio de ACROSS Group, la mortalidad global al mes luego del diagnóstico de HSA fue del 39%<sup>16</sup>. A su vez, ataca a sectores de la población en edades productivas (mayoritariamente entre los 30 y los 60 años), lo que representa una elevadísima carga social para el sistema y destruye núcleos familiares.

La clínica de presentación es variada, pero lo más importante, es el diagnóstico rápido y oportuno, ya que muchas veces, es subdiagnosticada, hasta que se presenta con alguna complicación vinculada al sangrado, lo cual aumenta significativamente su morbi mortalidad.

El 80 a 85% de las HSA se deben a rotura de un aneurisma<sup>17</sup>. Se define aneurisma a una dilatación localizada de la pared arterial, como consecuencia esta pared se vuelve más débil con mayor riesgo de ruptura. El sitio más frecuente donde se forman es en una bifurcación arterial<sup>18</sup>. El 80% se presenta entre los 40 a 65 años, con franco predominio en el sexo femenino 2/3.

**B- TIPOS DE ANEURISMAS:**

Los aneurismas pueden ser clasificados en rotos (cuando determinan una HSA), y no rotos o grado 0 cuando se diagnostican sin la presencia de una HSA. Dentro de este último grupo se subdividen en aneurismas testigos (si se diagnostican en el contexto de una HSA por rotura de otro aneurisma), sintomáticos (si se diagnostican por determinar síntomas sin rotura), e incidentales (cuando son un hallazgo)<sup>19</sup>. Se estima la prevalencia de aneurismas no rotos entre el 1 y 4 % de la población general. El riesgo de HSA de un aneurisma no roto es aproximadamente 1,5% anual acumulable<sup>20</sup>.

También los aneurismas intracraneanos pueden ser clasificados según su: morfología, etiología, localización o tamaño

Clásicamente se dividen según su morfología en: saculares, fusiformes y disecantes <sup>17</sup>.

Los aneurismas saculares son los más frecuentes, y en su mayoría son secundarios a estrés hemodinámico aumentado, aunque pueden tener otra etiología (infecciosa, inflamatoria, traumática, o neoplásica). Hay múltiples análisis en cuanto a la patogenia de los aneurismas saculares espontáneos, pero hasta el día de hoy, la teoría más aceptada, es que los aneurismas se producen por stress hemodinámico, habiendo factores modificables (HTA, tabaquismo, y alcoholismo), que favorecen su formación. A su vez, también se piensa que la formación del aneurisma se ve favorecida por un defecto congénito de la túnica media o muscular, que determina un punto débil en dicha pared, a través de la cual se introduce la túnica o capa interna, formándose el aneurisma<sup>20</sup>. El defecto congénito (o adquirido) es una variante de la alfa 1 anti-tripsina, que cambia el balance de formación, destrucción y reparación de la pared arterial; y es por esto por lo que el tabaquismo constituye un factor de riesgo.

Los aneurismas disecantes en su mayoría son traumáticos, y por lo general consisten en una falsa luz dentro de una pared arterial lesionada.

Los aneurismas fusiformes se definen como dilataciones tortuosas y alargadas, de un segmento arterial. Son caracterizados por la ausencia de cuello definido, con participación circunferencial de toda la pared del vaso <sup>17</sup>.

Los aneurismas a su vez se pueden dividir según su tamaño en: blíster like (menos de 3mm), pequeños (de 3 a 10mm), grandes (entre 10 y 19mm), muy grandes (entre 20 y 24mm); y gigantes (igual o mayor de 25mm) <sup>21</sup>.

Los aneurismas son únicos en la mayoría de los casos, pero existe un porcentaje en que hay más de uno. Es así, que se define aneurismas múltiples a la presencia de dos o más aneurismas intracraneanos<sup>22</sup>. Lo más frecuente dentro de este grupo es que sean dos. Pero existen casos de 3, 4 o más aneurismas. El porcentaje en la población general es variable dependiendo de la raza, población, y región. Se plantea que la incidencia de aneurismas múltiples varía entre un 7% y un 30%<sup>23</sup>.

Dicho tema es relevante ya que cuando se da una HSA en un paciente con aneurismas múltiples, en la mayoría de los casos el que sangra es uno solo. Es muy importante en ese momento poder diagnosticar cual fue el aneurisma que sangro ya que es capital poder resolver seguro el aneurisma roto en agudo<sup>24</sup>.

Una variable a considerar por varios autores son las características hemodinámicas y morfo-estructurales de los aneurismas múltiples para determinar cuál pudo haber sangrado o cual tiene indicación de tratamiento. Las oscilaciones de cizallamiento de la pared oscilatoria aneurismática, y los aneurismas de mayor tamaño se asocian con ruptura en aneurismas en espejo<sup>25</sup>. La relación tamaño-cuello y el WSS bajo se asociaron de forma independiente con el estado de ruptura de aneurismas multiples<sup>26</sup>. También la presencia de irregularidades en la pared del aneurisma se demostró que es un factor de riesgo para que sangre<sup>27</sup>.

La presencia de aneurismas “de novó”, puede ser considerada como una forma de presentación de aneurismas múltiples. Dado que se estima que la tasa de crecimiento, es similar para todos los aneurismas, en caso de aneurismas múltiples, cada uno aparece en diferentes momentos en el tiempo, por lo que en el momento del diagnóstico pueden tener diferentes tamaños. Este hecho a su vez, argumentaría que la presencia de aneurismas múltiples es un factor de riesgo para la formación de nuevos aneurismas en la evolución<sup>28</sup>. Un aneurisma se define como “de novó” cuando aparece en una angiografía repetida y no se veía en un estudio previo, siendo un requisito fundamental que los estudios vasculares realizados al pacientes sean de buena calidad (en cuanto a enfoques, etc.). La incidencia anual estimada de aneurismas “de novó” es de 0,28 a 1,8%, aunque hay otros autores que mencionan hasta un 4%<sup>29</sup>.

Es por todo esto, que es de suma importancia el diagnóstico del tipo de aneurisma, así como el tamaño y angio-arquitectura de este para poder definir un correcto tratamiento. También es importante poder diagnosticar si dicho aneurisma sangró o no, dado que la HSA reviste una mayor gravedad con peor pronóstico como mencionábamos anteriormente, a diferencia de un aneurisma que no sangró.

En todo paciente en que se diagnosticó un aneurisma hay que poner en la balanza la mortalidad si sangran, el riesgo de ruptura de un aneurisma acumulable en el tiempo, y el riesgo vinculado al tratamiento seleccionado<sup>30</sup>. Se debe indicar tratamiento si la expectativa de vida es mayor a los años del riesgo de ruptura versus el riesgo por el tratamiento. Si bien el trabajo clásico de aneurismas no rotos (ISUIA)<sup>31</sup> recomienda el tratamiento conservador para aneurismas pequeños, dicho trabajo ha tenido muchas críticas por sus criterios de selección, y a la vez hay que tener en cuenta que han pasado muchos años desde ese trabajo y los avances técnicos no solo en microcirugía, sino también en neuroprotección anestésica y en microscopios de última generación, facilitan y mucho el tratamiento quirúrgico de estas lesiones, con muy bajo riesgo.

También se sabe que el crecimiento de los aneurismas ocurre en aproximadamente un 10% a los 2 años de seguimiento<sup>32</sup>. El score de PHASES<sup>33</sup> publicado en el 2014 es una clasificación más nueva que intenta determinar que aneurismas tienen indicación de tratamiento. Este analiza 6 variables: población, edad, hipertensión, si tuvo HSA o no, tamaño, y topografía del aneurisma. El punto de corte se plantea a nivel de 3 puntos, y se recomienda tratar a todos los pacientes que tienen un score de PHASES mayor a 3. De todas maneras una puntuación de PHASES  $\leq 3$  se asocia con una probabilidad baja pero no despreciable de rotura de aneurisma, y la especificidad del clasificador es baja<sup>33</sup>.

Es por todo esto, que excepto excepciones la mayoría de los aneurismas diagnosticados deben ser tratados ya que hoy en día la morbilidad del tratamiento quirúrgico está por debajo del 5% y la mortalidad menor al 2%<sup>34</sup>.

En cuanto a la morbimortalidad del tratamiento endovascular, debemos mencionar el estudio ATENA<sup>35,36</sup> que se publicó en el 2008, y mostró que los resultados del tratamiento endovascular en los aneurismas no rotos es seguro y eficaz, con una morbilidad del 1,7%, una mortalidad del 1,4%, y una oclusión satisfactoria (oclusión completa o cuello remanente) del 80,7%.

Es importante valorar el grado de oclusión ya que el resangrado es una de las complicaciones relativamente raras de los aneurismas tratados con obliteración total o casi total. El estudio CARAT<sup>37</sup> publicado en el 2008 evaluó el riesgo de resangrado en 1010 pacientes a lo largo de un período de seguimiento de 4 años. Hubo 19 rupturas a los 3 días promedio del tratamiento y el 58% de estos pacientes murieron. El riesgo de ruptura es 1,1% con oclusión completa, 2,9% con oclusión casi total (91-99% del

volumen del aneurisma), 5,9% para aneurismas parcialmente ocluidos (70-90%) y 17,6% para aneurismas con menos del 70% de su volumen ocluido.

Posteriormente en el 2020 se publicó el ARETA<sup>38</sup>, con el objetivo de analizar la recanalización después del tratamiento endovascular de un aneurisma intracraneal. La tasa de hemorragia fue del 0,0% en pacientes con aneurismas no rotos y 1,0% en pacientes con aneurismas rotos. En el análisis multivariado, dos factores se asociaron con la aparición de resangrado: la oclusión incompleta del aneurisma después del tratamiento inicial y la relación domo-cuello del aneurisma.

### ***C- GRADACIÓN CLÍNICA Y MODALIDADES DE TRATAMIENTO:***

Una vez confirmado el diagnóstico de HSAea, es fundamental determinar desde el inicio mediante las clasificaciones utilizadas para esta patología: GCS, WFNS, y, HyH, que tipo de gravedad presenta, ya que el pronóstico y la morbimortalidad están condicionadas por la gravedad del inicio del cuadro<sup>39</sup>. Habitualmente se considera HSA grave a las HSA que tienen un Hunt y Hess mayor a 3 (4 y 5), con una morbimortalidad de aprox. 50% en los primeros 30 días<sup>40</sup>. Además, según la edad, el estado clínico del paciente, los hallazgos en la TC y las características del aneurisma, es que se decide el tratamiento a realizar.

En el pasado, el clipado quirúrgico era el único tratamiento disponible para pacientes con HSAea. Sin embargo, el tratamiento endovascular se usa cada vez más desde la introducción de los coils de Guglielmi en 1990. Los resultados del ensayo internacional de aneurisma subaracnoideo (ISAT)<sup>41</sup>, uno de los ensayos controlados aleatorios más grandes que compara ambos tratamientos, ha determinado que cada vez son más los pacientes a los que se indica la TEV como primera opción. De hecho, TEV ha demostrado ser un método seguro y eficiente con mejores resultados clínicos en pacientes seleccionados. Sin embargo, abarca un mayor riesgo de recanalización y nuevas hemorragias a largo plazo. Como resultado de esto, un número creciente de pacientes con aneurismas intracraneales tratados de forma incompleta se presentan para un tratamiento quirúrgico complementario. Varios estudios han abordado la cuestión de las tasas de resultados deficientes cuando se trata de comparar TEV versus clipado quirúrgico de aneurismas rotos. El estudio ISAT<sup>42</sup> mostró que el 30.6% de los pacientes tratados con cirugía abierta tuvieron un mal resultado al año de seguimiento, mientras que solo el 23.7% de los pacientes asignados al tratamiento endovascular fallecieron o

quedaron con secuelas severas invalidantes. Sin embargo, ISAT<sup>43</sup> ha sido muy criticado por su sesgo de selección. La tasa de reclutamiento fue muy baja con más del 80% de los pacientes examinados que fueron excluidos del estudio. Además, casi el 90% de los pacientes incluidos tenían un grado favorable (WFNS clase I o II) y la gran mayoría de los aneurismas eran pequeños (menos de 10 mm de diámetro)<sup>44</sup>.

El ensayo de aneurismas rotos del Barrow (BRAT) inicialmente mostró una diferencia del 10,5% que favorecía el tratamiento endovascular para obtener mejores resultados al año de seguimiento en pacientes mayores (50 años o más) y hemorragias de alto grado (Hunt y Hess mayor que 2). En la actualización del BRAT, incluidos los resultados de 3, 5, y 10 años<sup>45,46</sup>, el riesgo de resultados deficientes había disminuido al 5,8% y ya no era significativo. También estableció que no había diferencia en los resultados de todas las variables analizadas comparando el tratamiento endovascular versus el clipado quirúrgico de los aneurismas de la circulación anterior.

Es así que hasta el día de hoy se mantiene el debate de cuál es el tratamiento de primera elección. El consenso internacional luego de múltiples trabajos y discusiones es que lo más importante es tener un equipo multidisciplinario y según cada paciente decidir cuál es el tratamiento indicado<sup>47</sup>. Por ejemplo: es demostrado que, en los pacientes jóvenes, o en los pacientes que presentan en la TC una lesión ocupante de espacio, tienen indicado la cirugía para la evacuación de dicha lesión y clipado del aneurisma. Por el contrario, en los pacientes que presentan vasoespasma clínico o angiográfico, o en los pacientes con mayor edad, y mayor co-morbilidad, el tratamiento endovascular es la primera elección<sup>48</sup>. Es así, que según cada caso se debe decidir el tratamiento a realizar. Lo que sí es importante destacar, es que dicho equipo multidisciplinario debe ser un equipo formado y especializado en patología vascular, ya que lo que se ha demostrado es variabilidad en la morbi-mortalidad según la experiencia del equipo tratante.

Independientemente del tipo de tratamiento realizado, es importante la valoración del tamaño ventricular, así como la necesidad o no de colocación de drenaje lumbar continuo, o de derivación ventricular externa, ya que está demostrado que el buen manejo oportuno y rápido del sistema ventricular mejora el pronóstico<sup>49</sup>.

Finalmente debemos destacar que uno de los factores que incide en el pronóstico final de estos enfermos es el error diagnóstico. Es así, que es fundamental la educación de los médicos de los servicios de Urgencia-Emergencia, tanto centralizados como móviles, ya que habitualmente este tipo de cefalea tiene características típicas que permiten

diferenciarlas del resto, pero debe realizarse una anamnesis detallada; ya que además habitualmente se acompaña de cifras de presión arterial elevada, pudiendo tener alteraciones electrocardiográficas, siendo en varias ocasiones interpretado como un cuadro de filiación cardiovascular. En la mayoría de los casos el error diagnóstico se presenta en HSAea de leve entidad, lo cual es aún peor, porque el diagnóstico en diferido expone a los pacientes a la aparición de complicaciones prevenibles empeorando su pronóstico funcional y vital<sup>50</sup>. El error diagnóstico es un problema mundial, probablemente incentivado por el bajo número de casos de la enfermedad y por el desconocimiento muchas veces de esta.

## 4 – MATERIALES Y MÉTODOS

### **A. TIPO DE ESTUDIO:**

Se trató de un estudio prospectivo, multicéntrico a nivel nacional, que incluyó para su estudio, una cohorte de todos los pacientes mayores de 18 años, habitantes en la República Oriental del Uruguay, que presentaron diagnóstico de HSAea en el período definido para estudio.

### POBLACION

#### Crterios de inclusión:

Fueron incluidos en el estudio todos los pacientes, residentes en la ROU, mayores de 18 años con diagnóstico de HSAea entre el 01/11/2019 y el 31/10/2020.

Para la identificación de los casos, y en vistas a la exhaustividad, se procedió a:

- Captar a todos los pacientes que consultaron en los Servicios de Emergencia y fueron asistidos por HSAea en alguno de los prestadores de servicios de salud del país, tanto públicos como privados.
- Realizar una búsqueda en los sistemas electrónicos de Servicios de Admisión y sistemas de historia clínica electrónica (HCE) de los Servicios de Urgencia o Emergencia.
- Captar los pacientes que fueron estudiados en alguno de los Centros de Diagnóstico imagenológico (IDITE, CEDIVA, CEN), con dato clínico sugestivo de HSA o ACV hemorrágico.
- Identificar los egresos hospitalarios con diagnóstico de HSA o ACV hemorrágico en las instituciones que contaban con resumen de alta electrónico o HCE de internación.
- Identificar los pacientes fallecidos durante el período de estudio por causas relacionadas con la patología, a través de los certificados de defunción, identificando la HSA o el ACV hemorrágico entre las posibles causas de muerte declaradas en el certificado de defunción electrónico. Para tal fin, se informó del estudio a la División de Estadísticas Vitales del MSP y Dirección General de la Salud (DIGESA) del MSP, solicitando su autorización y entrega de dicha

información. Este procedimiento se realizó con el fin de minimizar el posible número de casos de HSA o ACV hemorrágico que pudieran no ser captados en el ámbito asistencial por los equipos neuroquirúrgicos, como por ejemplo el caso de pacientes que ingresan con cuadros graves o fallecidos.

### ***B. CENTROS ASISTENCIALES PARTICIPANTES:***

Es un trabajo Nacional, que abarcó tanto el sector público como privado, cuya nota descriptiva de todos los centros invitados a participar del proyecto, se presenta en el ANEXO 1.

En primer lugar, se envió a cada centro asistencial, una nota de solicitud de participación en el trabajo, y solicitando la autorización para llevarlo adelante en el centro asistencial. La nota se presenta en el ANEXO 2.

A su vez, en los centros que tenían Comité de Ética en investigación, el proyecto fue presentado. La nota se adjunta en el ANEXO 3. La investigación fue aprobada previamente por todos los Comité de Ética institucionales, así como también analizado por la CNEI, por tratarse de un estudio multicéntrico.

Además contó con el soporte y aval de la SUNC.

### ***C. VARIABLES, RECOLECCIÓN DE DATOS Y SEGUIMIENTO:***

Para cada paciente se completó una ficha de recolección de datos especialmente diseñada para este estudio, utilizando escalas de uso internacional para valoración de pacientes neurológicos y de HSA, la cual fue completada siempre por los integrantes del equipo de colaboradores.

Se analizaron las siguientes variables: fecha de nacimiento, sexo, procedencia geográfica, antecedentes personales del paciente relevantes para la patología en estudio (hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes, alcoholismo, obesidad definida como el índice de masa corporal mayor a 30Kg/m<sup>2</sup>, y antecedente personal o familiar de aneurisma), centro asistencial de ingreso, motivo de consulta, fecha de inicio de los síntomas, fecha de ingreso al centro asistencial, GCS, escala de WFNS, escala Hunt y Hess, escala de Fisher, fecha del tratamiento indicado, estudio(s) vascular realizado(s), topografía del aneurisma que sangró, presencia de otros aneurismas, tipo de aneurisma (sacular, fusiforme o disecante), relación cuello fondo del aneurisma (sin cuello, cuello chico, o cuello grande aquel que media más de 4mm), fecha de inicio del tratamiento realizado, centro asistencial donde se realizó el tratamiento, complicación vinculada a la

HSA, complicación vinculada al tratamiento indicado, mRS al alta, mRS a los 6 meses, estudio vascular de control post-tratamiento, médico que realizó el tratamiento, causa de muerte, fecha de muerte, fecha de egreso, y fecha de fin de seguimiento.

Respecto a la gradación clínica de la clasificación diagnóstica, fueron clasificados como HSA leve a los HyH-WFNS 1 y 2, HSA moderada a los HyH-WFNS 3, y HSA graves a las HyH-WFNS 4 y 5.

En cuanto al resangrado se clasificó dicha variable como la presencia de un nuevo sangrado en la TC.

El vasoespasmó fue estadiado por: clínica (caída del GSC 2 puntos, o DFN sin causas extra-neurológicas), DTC, angiografía, o TC que tuviera isquemia configurada sin relación con tratamiento realizado.

Dentro de las complicaciones vinculadas al tratamiento se clasificó como isquemia extensa relacionada al tratamiento cuando había más de un territorio, e isquemia pequeña relacionada al tratamiento cuando había solo un territorio.

Con respecto a las complicaciones por la enfermedad se definió HCF aguda cuando era menos de 3 días desde el inicio de la HSA, y HCF crónica cuando era luego de los 14 días de HSA.

A partir de las fechas recolectadas se calcularon las siguientes variables: intervalo diagnóstico (tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de HSAea); intervalo de tratamiento indicado (tiempo entre el diagnóstico de HSAea y el tratamiento indicado); intervalo tratamiento realizado (tiempo entre el diagnóstico de HSAea y el tratamiento realizado), retraso de inicio de tratamiento (tiempo entre el tratamiento indicado y el tratamiento realizado); y tiempo de internación.

También fue relevada la variable consultas previa al ingreso, definiendo error diagnóstico a la imposibilidad de reconocer esta patología en la consulta médica inicial y siguientes, otorgándole el alta a dichos pacientes. Esto fue subdividido en dos: 1) pacientes con una sola consulta, y 2) pacientes con dos o más consultas.

Se analizó el retraso en el diagnóstico, separándolo en dos grupos: 1) aquellos en los cuales el paciente no consultó, y 2) aquellos en los cuales el paciente consultó pero el diagnóstico se realizó luego de 24 horas de permanecer en un centro asistencial por demoras en estudio diagnóstico o traslado del paciente. Dichas variables también fueron analizadas en relación al período pandémico. La emergencia sanitaria fue declarada el 13 de marzo del 2020 en nuestro país, pudiendo subdividirse dicho período en dos tiempos: uno desde el 13 de marzo hasta el 31 de mayo donde correspondió a la

suspensión de toda actividad quirúrgica excepto las cirugías de urgencia-emergencia, y otro a partir del 1 de junio, denominado de “nueva normalidad”, donde se retomó la actividad quirúrgica siempre dentro de un contexto de emergencia sanitaria, con actividad casi normal. Es así, que, a los efectos de este proyecto, los pacientes fueron analizados de acuerdo con estos 3 períodos en que fueron atendidos: 1) pre-pandemia (01/11/2019-12/03/2020), 2) pandemia estricta (13/03/2020-31/05/20), y 3) nueva normalidad (01/06/2020-31/10/2020).

La ficha de recolección de datos se presenta en el ANEXO 4.

A cada paciente se le realizó una evaluación de seguimiento clínico a los 6 meses donde fue evaluado y se le registró el valor de mRS y se le indicó por parte de su médico tratante un estudio vascular de control post-tratamiento.

Se definió buena evolución a los pacientes con mRS igual o menor a 2, y se consideró mala evolución a los pacientes con mRS igual o mayor a 3.

Durante el período de estudio, se realizó también un seguimiento semanal telefónico a los distintos centros y colegas que realizaban guardias en los distintos centros asistenciales, para recordarles del estudio y brindarles el apoyo necesario para la captación de los pacientes para el estudio.

Para el ingreso de los datos recabados en una base informatizada, se utilizó una máscara de captura en el software Excel, completada siempre por la misma persona, en este caso la investigadora principal (AJ).

#### ***D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO:***

Las variables cuantitativas fueron resumidas a través de sus medias/medianas y desvío estándar o rango intercuartílico según corresponda; las variables categóricas fueron resumidas a través de proporciones o porcentajes.

Para la comparación de proporciones se utilizó la prueba de Chi-2 o test exacto de Fisher según correspondiere y en el caso de la comparación de medias entre 2 o más grupos, se utilizó el test de Student o ANOVA (o sus equivalentes no paramétricos según correspondiese).

Para estimar la sobrevida de los pacientes en la cohorte analizada, se utilizó el método de Kaplan-Meier y para la comparación estadística entre funciones de sobrevida por estratos de otra variable, se utilizó la prueba de Log-Rank.

Para la identificación de posibles factores pronósticos de mortalidad y de mala evolución clínica a los 6 meses de seguimiento post diagnóstico y tratamiento de la

HSAA, se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox. En vistas al análisis multivariado, se realizó primero una selección previa de las variables candidatas (valor-p < 0,25 en análisis univariado). Para la obtención del modelo final, se utilizó una estrategia “paso a paso descendente”.

El nivel de significación utilizado en los distintos test estadísticos, así como para la selección de las variables a retener en modelos finales en los análisis de regresión logística, fue en todos los casos de 0,05.

### ***E. CONSIDERACIONES ÉTICAS:***

A cada paciente o representante (si el paciente no tenía capacidad para consentir), se le informó sobre el estudio y se le solicitó su consentimiento para participar del mismo. Por otra parte, cabe aclarar que la realización de este trabajo no interfirió en ningún caso con la decisión terapéutica del neurocirujano actuante. El formulario de consentimiento informado se presenta en el ANEXO 5.

Para conocer la incidencia de esta patología en la población uruguaya, es necesario asegurar la exhaustividad de captación de casos de HSA y ACV hemorrágico. Para tal fin, como ya fue explicado precedentemente, se analizaron también los “egresos hospitalarios” y los “certificados de defunción” en búsqueda de diagnósticos compatibles con la patología en estudio. En el caso de los egresos hospitalarios, se solicitó a los equipos técnico-informáticos de las instituciones de salud, que entreguen a los investigadores responsables del estudio el listado anonimizado de pacientes que hayan egresado con los diagnósticos de interés en el período seleccionado. Para los certificados de defunción, se solicitó de igual forma, en forma anonimizada dicha información.

Toda la información recabada en este estudio fue confidencial y manejada según las normas éticas para estudios de investigación epidemiológica. La identidad de los pacientes fue manejada únicamente por los médicos intervinientes en el proceso asistencial. Una base de datos informatizada fue creada con el solo fin de procesar la información recabada, manteniendo en la misma, la información de los pacientes de forma no-identificada, a través de un código asignado a cada paciente, únicamente conocido por parte de los investigadores del estudio.

*Integración del equipo investigador*

- Investigador principal: Alejandra Jaume
- Director Académico: Juan Gil.
- Tutores de Especialidad: Edgardo Spagnuolo, Fernando Martínez.
- Colaboradores: Mariana Romero, Matías Negrotto, Lucia Pereira, Verónica de los Santos, y José Pedro Macadam.

## 5 – RESULTADOS

### A. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

En el período de estudio se incluyó un total de 213 pacientes. Se excluyeron 2 pacientes por tener un estudio vascular negativo para aneurisma. Es así, que el total de pacientes analizados fue de 211.

La media de edad de los pacientes fue de 57 años, con un mínimo de 20 y un máximo de 91 años.

El 55% de los pacientes eran de Montevideo y el resto del interior del país.

El 42% de los pacientes fueron atendidos en el sistema público, y los restantes en el sistema mutual.

Las principales características demográficas y antecedentes personales relevantes de la población en estudio se resumen en la tabla 1.

**Tabla 1. Características demográficas y de antecedentes personales relevantes de los 211 pacientes incluidos.**

Variables	N	(%)
Sexo femenino	158	(75)
Raza caucásica	207	(98)
Nacionalidad uruguaya	209	(99)
Hipertensión arterial	140	(66)
Diabetes	16	(7,5)
Antecedente personal o familiar de aneurisma	12	(5,5)
Obesidad (IMC > 30 Kg/m <sup>2</sup> )	24	(11)
Alcoholismo	5	(2,5)
Tabaquismo	88	(41)

Para poder calcular la incidencia se tomó como referencia el último censo realizado por el INE que fue en el 2011<sup>51</sup>. La población total contabilizada a partir del Censo 2011 fue de 3,286,314 personas, donde 1,319,108 se concentran en la capital del país.

La tasa de incidencia anual de HSAea observada en Uruguay **fue de 8,4 nuevos casos por 100.000** habitantes. La distribución de la incidencia anual según rangos de edad y sexo de los pacientes estudiados evidenció una mayor incidencia en el sexo femenino (11,2 vs. 4,1 casos por 100.000 habitantes), y entre los 60 y 69 años (18,3 casos por 100.000 habitantes). El detalle de esta distribución se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2. Tasa de Incidencia anual de HSAea según rangos de edad y sexo de los pacientes.**

<b>EDAD</b>	<b>N-H-F</b>	<b>N-H-M</b>	<b>N-H-T</b>	<b>Casos inc-F</b>	<b>Casos inc-M</b>	<b>Casos inc-T</b>	<b>Inc-F</b>	<b>Inc-M</b>	<b>Inc-T</b>
18-19	51,213	52,606	103,819	0	0	0	0	0	0
20-29	248,254	252,402	500,655	5	3	8	2,0	1,2	1,6
30-39	242,534	237,597	480,131	10	3	14	4,1	1,7	2,3
40-49	217,802	206,425	424,226	28	12	40	12,8	5,8	9,4
50-59	204,201	187,546	391,747	42	14	56	20,6	7,4	14,3
<b>60-69</b>	159,627	134,612	294,240	43	11	54	26,9	8,2	<b>18,3</b>
70-79	122,127	85,700	207,827	18	7	25	14,7	8,2	12,0
>80	73,357	37,964	111,322	12	2	14	16,3	5,22	12,6
<b>TOT</b>	<b>1,319,115</b>	<b>1,142,246</b>	<b>2,513,967</b>	<b>158</b>	<b>53</b>	<b>211</b>	<b>12,0</b>	<b>4,6</b>	<b>8,4</b>

HSAea: (hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática), N-H-F (número habitantes femenino), N-H-M (número habitantes masculino), N-H-T (número habitantes total), Casos inc-F (casos incidentes femenino), Casos inc-M (casos incidentes masculino), Casos inc-T (casos incidentes total), Inc-F (incidencia femenina), Inc-M (incidencia masculina), Inc-T (incidencia total).

La tasa de incidencia por procedencia se detalla en la tabla 3.

Con respecto a la fecha de inclusión de los pacientes según el período pandémico, y la estación climática, la misma se muestra en la tabla 4.

La distribución de los casos incidentes de acuerdo con las cuatro estaciones climáticas evidenció una tendencia mayor de HSAea durante los meses fríos que los de calor, como se muestra en el histograma de la figura 1, siendo los meses de mayo, junio y julio los que mostraron una mayor frecuencia.

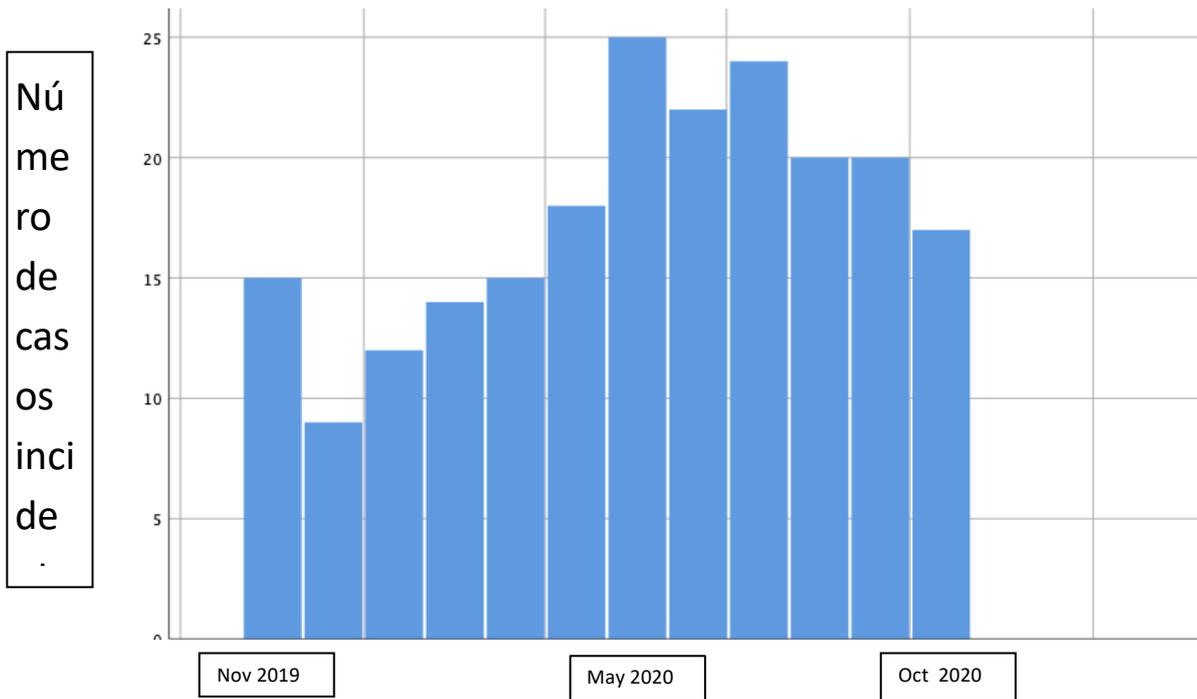
**Tabla 3. Incidencia anual acumulada de HSAea en Uruguay según departamento de procedencia del paciente.**

Departamento	Número de habitantes	Casos incidentes	Incidencia acumulada (x100.000)
Montevideo	1,319,108	117	8,8
Artigas	73,378	5	6,8
Canelones	520,187	17	3,2
Cerro Largo	84,698	3	3,5
Colonia	123,203	8	6,4
Durazno	57,088	3	5,2
Flores	25,050	3	<b>11,9</b>
Florida	67,048	1	1,4
Lavalleja	58,815	2	3,4
Maldonado	164,300	7	4,2
Paysandú	113,124	12	10,6
Río Negro	54,765	1	1,8
Rivera	103,493	7	6,7
Rocha	68,088	3	4,4
Salto	124,878	3	2,4
San José	108,309	6	5,5
Soriano	82,595	3	3,6
Tacuarembó	90,053	10	11,1
Treinta y Tres	48,134	0	0

HSAea: (hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática).

**Tabla 4: Frecuencia de casos de HSAea en relación al período pandémico y estación climática, para los 211 pacientes estudiados.**

Variables	N	(%)
Momento pandemia:		
<i>Prepandemia</i>	53	(25)
<i>Pandemia estricta</i>	51	(24)
<i>Nueva normalidad</i>	107	(51)
Estaciones:		
<i>Invierno</i>	69	(33)
<i>Resto de estaciones</i>	142	(67)



**Figura 1: Distribución del número de casos incidentes según fecha de inclusión de los 211 pacientes.**

Con respecto al “error diagnóstico”, en 24% de los pacientes se constató un error diagnóstico, de los cuales un 12% consultó una sola vez, y un 12% consultó múltiples veces previo al diagnóstico. A su vez, este error diagnóstico determinó de forma significativa un cambio en la conducta terapéutica elegida como se muestra en la tabla 5, ya que la mayoría de los pacientes con error diagnóstico tenían vasoespasmo lo que contraindica la cirugía abierta. Se evidenció que en el 45% de los casos, dicho error tuvo una implicancia directa en la conducta terapéutica elegida.

**Tabla 5: Cambio de conducta terapéutica vinculada al error diagnóstico en los 211 pacientes con HSAea.**

	No cambio la conducta N (%)	Si cambio la conducta N (%)	Total N (%)
<b>No error</b>	160 (100)	0 (0)	160 (100)
<b>Si error</b>	28 (55)	23 (45)	51 (100)
<b>Total</b>	188 (89)	23 (11)	211 (100)

**$p < 0,001$**

En el análisis del impacto de la pandemia en el “error diagnóstico”, no se observó un cambio ni incremento del error diagnóstico según el período pandémico ( $p= 0,330$ ).

Respecto al tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de HSAea, en el 57% de los casos éste fue menor de 24 horas, en el 18% fue de 24 a 48 horas, y en el 25% restante el diagnóstico fue posterior a las 48 horas luego del inicio de los síntomas.

En cuanto a la clínica de presentación de la HSAea, la distribución de los distintos síntomas y signos observados se muestran en la tabla 6, siendo la cefalea y los vómitos los de mayor frecuencia (83% y 46% respectivamente).

**Tabla 6: Principales síntomas de consulta de los 211 pacientes con HSAea.**

<b>Variables</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
Cefalea	174	(83)
Vómitos	98	(46)
Perdida de conocimiento	33	(16)
Coma	28	(13)
Depresión de conciencia	80	(38)
III par craneano	12	(6)
Crisis epiléptica	34	(16)
Déficit focal	13	(6)
Otros	9	(4)

Respecto a la clasificación diagnóstica o diagnóstico inicial, un 35% de los pacientes fueron clasificados como HSA leve por HyH y un 45% por WFNS; un 15,% y 3% de HSA moderada por HyH y WFNS respectivamente, y un 50% y 52% de HSA graves por HyH y WFNS respectivamente.

En el 99% de los pacientes el diagnóstico de HSA se confirmó con TC de cráneo, excepto en el 1% donde la TC fue normal confirmándose el diagnóstico por RNM. En cuanto a la imagen se evaluó presencia de sangre, y características de ésta, utilizando la escala de Fisher modificada descrita en la tabla 7, y, además se analizó la presencia de HCF e isquemia en la tomografía inicial ya que las mismas tienen implicancias terapéuticas. El 38% tuvo HCF en la tomografía inicial, y solo el 2% se presentó con isquemia asociada.

El estudio diagnóstico de aneurisma más frecuente usado fue la angio TC en el 82% de los casos, y luego la arteriografía que se implementó en el 49%. Dentro de los 103 pacientes que se realizaron arteriografía, en el 31% dicho estudio se solicitó porque el

tratamiento seleccionado fue endovascular. Solo en pocos casos (menos del 3%) el neurocirujano tratante consideró el estudio por angio-TC no concluyente, por lo que complementó la valoración con una arteriografía diagnóstica previo a decidir el tratamiento.

Dentro de los estudios diagnósticos, en el 14% de los pacientes se diagnosticó vasoespasmio desde el inicio del cuadro clínico, siendo el 9% vasoespasmio angiográfico, y el 5% vasoespasmio clínico. En 13% de los casos se evidenció lesión ocupante de espacio en la imagen inicial que requirió evacuación.

**Tabla 7: Escala de Fisher modificada de los 211 pacientes incluidos.**

---

<b>Variable</b>	<b>Imagen en tomografía que corresponde a cada valor</b>	<b>N</b>	<b>(%)</b>
Fisher 0	Sin evidencia de sangrado en cisternas y ventrículos	2	(1)
Fisher 1	Sangre difusa fina, sin hemorragia intraventricular	31	(15)
Fisher 2	Sangre difusa fina, con hemorragia intraventricular	7	(3)
Fisher 3	Sangre difusa gruesa, sin hemorragia intraventricular	28	(28)
Fisher 4	Sangre difusa gruesa, con hemorragia intraventricular	112	(53)

---

Si tomamos en cuenta solo los aneurismas que sangraron o “rotos”, vemos que los 3 más frecuente en similar proporción son los de: arteria comunicante anterior (27,5%), arteria cerebral media (27%), y arteria comunicante posterior (23%). Estos en su conjunto suman el 77,5% del total de aneurismas rotos. En cuanto a los del sector posterior, estos se presentaron con baja frecuencia en el 7%, siendo dentro de este subgrupo el más frecuente el del tipo basilar (4%).

Con respecto a las características morfo estructurales de los aneurismas, en el 95% de los casos fueron saculares, y en el 69% el cuello fue chico en relación con el fondo aneurismático.

La presencia de aneurismas múltiples se observó en el 27% de los pacientes, observándose un solo aneurisma testigo en el 19%, 2 aneurismas testigos en el 5%, y 3 o más aneurismas testigos en el 3% de los casos.

Con respecto al tratamiento elegido, en el 43% de los casos se procedió al tratamiento quirúrgico, en el 31% se realizó embolización del aneurisma y en el resto (26%) no se realizó ningún tipo de tratamiento del aneurisma por la situación neurológica grave del paciente al momento del diagnóstico. Cabe destacar, que dentro de los pacientes que se operaron, la decisión fue tomada en la mayoría de los casos solo por el neurocirujano actuante, en cambio en los casos de embolización fue más frecuente la decisión en conjunto del neurocirujano y equipo endovascular.

No se observó diferencia significativa en cuanto a la gravedad de la HSA al inicio del cuadro para la elección del tratamiento indicado, ya que se objetivaron similares porcentajes de HSA graves que fueron a tratamiento endovascular y cirugía.

Dependiendo de la topografía del aneurisma que sangró, sí se evidenció claramente una diferencia en el tratamiento elegido. En los pacientes que tuvieron un aneurisma de arteria cerebral media (n= 45), se realizó cirugía abierta en el 73% de los casos, y solo el 27% se embolizó. La misma tendencia se evidenció en los aneurismas de arteria comunicante posterior (n: 42) donde en la mayoría de los casos se optó por el tratamiento quirúrgico abierto (64%). Con respecto a la topografía de aneurisma de arteria comunicante anterior y aneurisma pericalloso, la tendencia de elección del tratamiento fue similar para ambas técnicas (cirugía y endovascular), realizándose cirugía en el 48% y 50% respectivamente, siendo los restantes mediante embolización. Por el contrario, se evidenció una clara tendencia a la elección del tratamiento endovascular en los aneurismas rotos del sector posterior, ya que todos los que se trataron (100%) fue mediante embolización.

También se observó una diferencia en cuanto al tratamiento elegido según los hallazgos imagenológicos. En todos los pacientes que presentaron vasoespasma angiográfico y/o clínico se decidió tratamiento endovascular y ninguno fue a cirugía convencional. Al revés sucedió con los pacientes que desde el inicio del cuadro se presentaron con una lesión ocupante de espacio, los cuales fueron casi todos, excepto uno, a cirugía convencional, para el clipado del aneurisma y la evacuación de dicha lesión.

En el 93% de los pacientes que recibieron tratamiento (cirugía o embolización), el mismo se realizó dentro de las primeras 24 horas de realizado el diagnóstico de aneurisma. El 4% se trató al segundo día de realizado el diagnóstico, y solo el 3% recibió tratamiento luego del 3 día de diagnóstico.

En cuanto a las complicaciones globales vinculadas al tratamiento realizado, hubo 52 casos (25%). Dentro de las complicaciones se incluyó: rotura intra-procedimiento del aneurisma (6%), clipado transitorio prolongado (4%), disección de vaso (0%), isquemia extensa relacionada al sitio tratado (7,5%), isquemia pequeña cerca o lejos de la topografía tratada (10%), y/o lesiones hemorrágicas (2%).

Cuando analizamos las complicaciones por separado dependiendo de la técnica terapéutica elegida, observamos que, de un total de 91 pacientes operados, el 42% sufrió complicaciones, mientras que en la técnica endovascular solo se evidenció un 27% de complicaciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,006$ ). Debemos aclarar que en la rama quirúrgica los operadores fueron 22 neurocirujanos, mientras que en la técnica endovascular fueron 7 los técnicos neuro-intervencionistas. A su vez, y del total de “médicos tratantes”, se observó un mayor número de complicaciones en los pacientes tratados por médicos que “no se dedican a patología vascular” (52%), respecto a aquellos que “se definen como cirujanos vasculares o endovasculares” (34%).

Un 75% de los pacientes presentó una al menos una complicación por la HSA. Dentro de éstas, la complicación más frecuente fue la HCF (64%), seguida de vasoespasmos (38%) y menos frecuentes el hematoma intraparenquimatoso (9%), el re-sangrado (5%) y hematoma subdural agudo (4%).

En cuanto a la HCF aguda, se observaron diferentes opciones terapéuticas al inicio del cuadro: en 69 pacientes (33%) se colocó un DLC, en 43 pacientes (21%) se realizó una DVE, en 19 pacientes (9%) no se realizó nada por gravedad, y en 3 pacientes (2%) se hizo una DVP. De los pacientes con HCF aguda solo el 9% requirió DVP por presentar HCF crónica en la evolución.

Respecto al análisis de las complicaciones que pudieron ser modificadas o incrementadas por el error diagnóstico, se demostró que el vasoespasmos tuvo una vinculación estadísticamente significativa en relación con el error diagnóstico, como se detalla en la tabla 8.

La estadía hospitalaria media de los pacientes analizados fue de 26 días, con un mínimo de 0 y un máximo de 6 meses.

**Tabla 8: Complicaciones de la HSA espontánea aneurismática vinculada al error diagnóstico.**

Variables	Error diagnóstico		Valor-p
	No (n: 160)	Si (n: 51)	
Complicaciones vinculadas a la HSA globalmente:	118	40	0,50
Complicaciones vinculadas al tratamiento:	35	17	0,09
Resangrado:	7	4	0,33
Vasoespasmo:	51	29	<b><u>0,001</u></b>

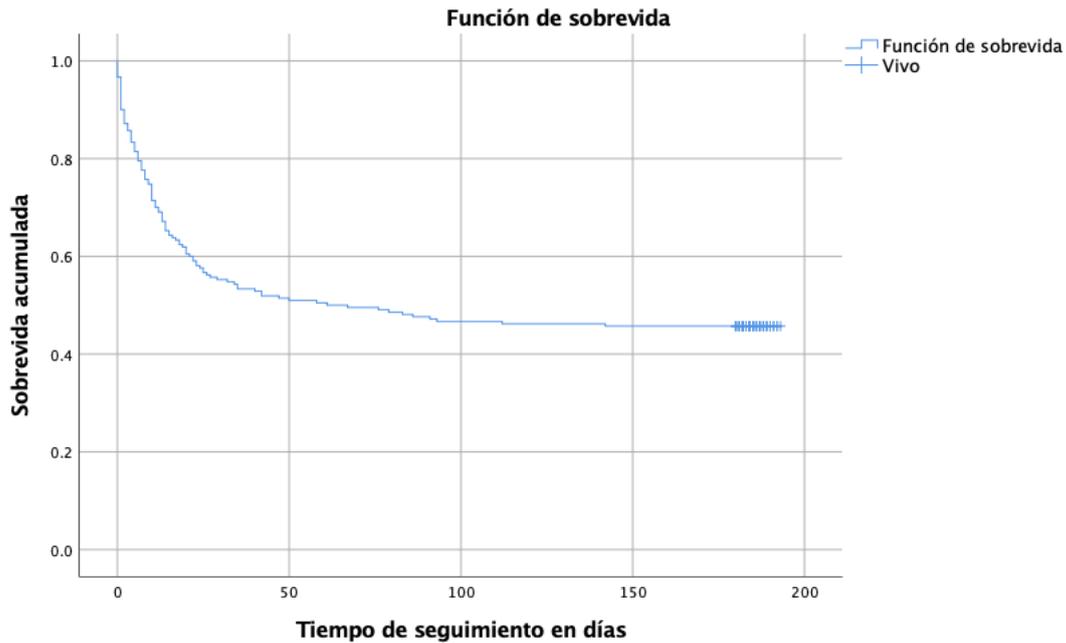
### ***B. EVOLUCIÓN CLÍNICA Y PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES.***

Se valoró la evolución clínica de los pacientes utilizando la escala mRS al momento del egreso hospitalario (alta) y luego a los 6 meses, definiéndose como “mala evolución clínica” (y peor pronóstico) a los valores de mRS mayores o iguales a 3, y como “buena evolución clínica” a los valores de mRS menores a 3.

La mortalidad observada en la cohorte a los 6 meses de seguimiento fue del 54,5% (115 pacientes), y de acuerdo al criterio definido precedentemente, el 64,5% de los casos presentó una “mala evolución clínica”. Estos hallazgos se describen con más detalle en la tabla 9.

La mediana del tiempo de supervivencia estimada fue de 70 días. La curva de la función de supervivencia acumulada, estimada a través del Método de Kaplan-Meier, se muestra en la figura 2.

De la valoración del estado neurocognitivo de los pacientes que sobrevivieron, a los 6 meses, se observó que el 30% quedó sin secuelas neurocognitivas, el 9% quedó con secuelas cognitivas leves no invalidantes y el 6,5% quedó con secuelas cognitivas severas e invalidantes, no estando relacionada la topografía del aneurisma con la presencia de secuelas cognitivas (DNS;  $p=0,061$ ).



**Figura 2: Función de sobrevivencia (Kaplan-Meier) de los 211 pacientes incluidos.**

Respecto al control vascular post-tratamiento, al 54,5% de los pacientes no se les pudo realizar ningún estudio vascular porque fallecieron y de los sobrevivientes, en un caso (0,5%) no se realizó el estudio vascular porque quedó muy agraviado (mRS=5), y a 2 pacientes (0,9%) no se los pudo estudiar por el retraso asistencial generado por la pandemia al momento del cierre del estudio. Es así, que de los 93 pacientes que tuvieron control vascular post-tratamiento: el 28,5% se estudió con arteriografía, el 12% se estudió con angio-TC, y el 4% se realizó angio-RNM.

**Tabla 9: Escala de Rankin modificada (mRS) a los 6 meses de seguimiento de los 211 pacientes analizados.**

Variable	Escala de mRS a los 6 meses	N	(%)
0	Asintomático	40	(19)
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas, capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales	21	(10)
2	Discapacidad leve, incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda	14	(6,5)
3	Discapacidad moderada, requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda	10	(5)
4	Discapacidad moderadamente severa, incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda	9	(4)
5	Discapacidad severa, confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes	2	(1)
6	Muerte	115	(54,5)

Con respecto a los resultados post-tratamiento, del total de pacientes con cirugía y controlados, el 24% mostró curación del aneurisma y sin remanente; en el 3% se evidenció un mínimo remanente aneurismático sin necesidad de re-tratamiento, y solo en un caso (0,5%) quedó un remanente aneurismático que requirió re-intervención.

En cuanto al procedimiento endovascular realizado, el 18% de los pacientes fueron controlados, y de ellos, en el 12% se observó oclusión completa del aneurisma sin remanente, en el 4% se evidenció cuello residual sin necesidad de re-tratamiento, y en el 2% se observó remanente aneurismático que requirió re-tratamiento.

Dentro de las causas “declaradas” de muerte, el 42% fue por la enfermedad en sí, el 10% estuvo vinculado a una complicación por el tratamiento elegido, y el 2% fue por causas extra-neurológicas.

### ***C. FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD.***

Fueron evaluadas todas las variables que pudieran favorecer un desenlace fatal de los pacientes, tanto durante su estadía hospitalaria como durante su control evolutivo a los 6 meses. Los resultados del análisis univariado para variables cuali y cuantitativas, se detallan en las tablas 10 y 11 respectivamente.

Se impone aclarar en este punto, que el efecto significativo mostrado por la variable “tratamiento realizado” refleja el hecho de que a los pacientes graves no se les pudo realizar el tratamiento que tendrían indicado. Cuando se realizó un sub-análisis comparando únicamente a los pacientes que fueron tratados, se pudo constatar que dicha diferencia se volvía estadísticamente no significativa, entre la cirugía y la embolización (tabla 12).

A su vez, cuando analizamos las complicaciones vinculadas al tratamiento observamos que no fue significativo en el global, pero cuando analizamos cada una de ellas por separado, la presencia de isquemia grande como complicación fue la única que mostró un efecto estadísticamente significativo ( $p= 0,002$ ). De igual forma se apreció con las complicaciones relacionadas a la HSA; al realizar un subanálisis de cada una de ellas, el vasoespasmó fue el único que mostró un efecto predictor de mortalidad ( $p= 0,005$ ).

**Tabla 10: Factores asociados a mayor mortalidad en los 211 pacientes incluidos: Análisis univariado (variables cualitativas).**

Variable	Fallecido n: 115 (%)	Vivo n: 96 (%)	Valor-p*
Sexo femenino	86 (75)	72 (75)	0,550
Procedente del Interior	49 (42)	45 (46)	0,315
Pandemia estricta	28 (24)	23 (23)	0,554
Raza afrodescendiente	3 (2)	1 (1)	0,381
Hipertensión arterial	82 (71)	58 (60)	0,064
Tabaquismo	42 (36)	46 (46)	0,063
Adicción a Drogas	5 (4)	3 (3)	0,464
Antecedente Personal y Familiar de Aneurisma	2 (1)	6 (6)	0,089
Obesidad (IMC mayor a 30 Kg/m <sup>2</sup> )	13 (11)	11 (12)	0,570
Alcoholismo	4 (3)	1 (1)	0,246
Diabetes	13 (11)	3 (3)	<b>0,021</b>
Cefaleas y vómitos como síntoma principal	48 (42)	48 (50)	0,244
Coma desde el inicio (GSC igual o menor a 8)	24 (20)	4 (4)	<b>&lt;0,001</b>
HSA grave desde inicio (WFNS y HH mayor a 3)	83 (72)	27 (28)	<b>&lt;0,001</b>
Error diagnóstico	18 (15)	33 (34)	<b>&lt;0,001</b>
Tipo de Aneurisma:			<b>0,039</b>
<i>Aneurisma Sacular</i>	105 (91)	95 (98)	
<i>Aneurisma Disecante</i>	5 (4)	0 (4)	
<i>Aneurisma Fusiforme</i>	5 (4)	1 (1)	
Relación cuello-fondo del aneurisma:			<b>0,022</b>
<i>Cuello chico</i>	71 (62)	74 (77)	
<i>Cuello grande</i>	40 (35)	22 (23)	
<i>Sin cuello</i>	4 (3)	0 (0)	
Tratamiento realizado			<b>&lt;0,001</b>
<i>Cirugía</i>	35 (30)	56 (58)	
<i>Embolización</i>	25 (22)	40 (42)	
<i>Nada por gravedad</i>	55 (48)	0 (0)	
Complicación vinculada al tratamiento	24 (21)	28 (29)	0,109
Complicación vinculada a la HSA	86 (75)	72 (75)	0,550

\*Test de Chi-cuadrado.

**Tabla 11: Factores asociados a mayor mortalidad en los 211 pacientes incluidos: Análisis univariado (variables cuantitativas).**

Variable	Fallecido Md (RIQ)	Vivo Md (RIQ)	Valor-p*
Edad (años)	61 (20)	53 (15)	<0,001
Intervalo Diagnóstico (días)	1 (2)	1 (3)	0,004
Intervalo Tratamiento Indicado (días)	0 (1)	0 (1)	0,009
Intervalo Tratamiento Realizado (días)	1 (1)	1 (1)	0,141
Retraso de inicio de tratamiento (días)	0 (1)	0 (1)	0,664
Tiempo de Internación (días)	13 (22)	28,5 (27)	<0,001

Md: Mediana. RIQ: rango intercuartílico; Intervalo Diagnóstico: tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de HSAea. Intervalo Tratamiento Indicado: tiempo entre el diagnóstico de HSAea y el tratamiento indicado. Intervalo Tratamiento Realizado: tiempo entre el diagnóstico de HSAea y el tratamiento realizado. Retraso de inicio de Tratamiento: tiempo entre el tratamiento indicado y el tratamiento realizado.

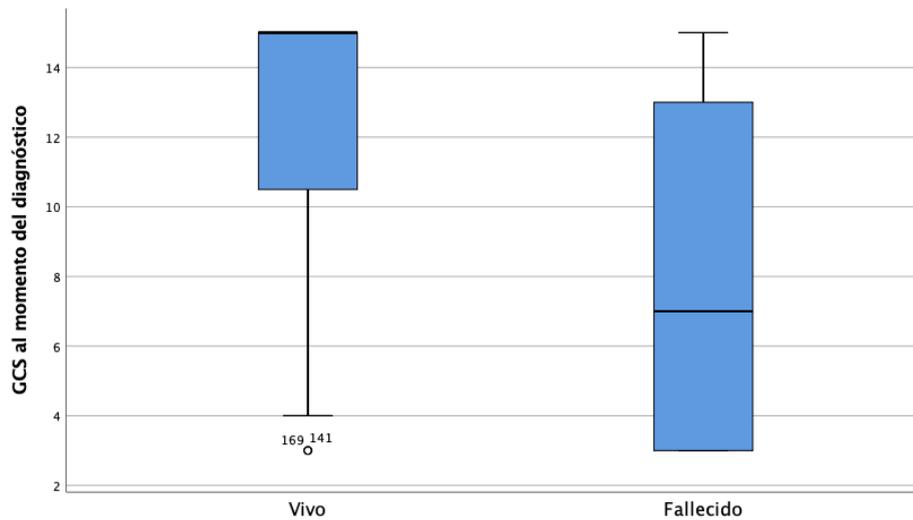
\*Test de Mann Whitney valor P

**Tabla 12: Tabla cruzada entre tratamiento realizado mediante cirugía o embolización con muerte en los 211 pacientes incluidos.**

	Cirugía N (%)	Embolización N (%)	Total N (%)
<b>Vivo</b>	56 (61,5)	40 (61,5)	96 (61,5)
<b>Muerto</b>	35 (38,5)	25 (38,5)	60 (38,5)
<b>Total</b>	91 (100)	65 (100)	156 (100)

Test de Chi-cuadrado (p=0,567)

También debemos destacar que la mortalidad en relación con el GCS desde el inicio del cuadro es significativa, ya que la media de los pacientes que sobrevivieron fue de 12,46 de GSC (IC 95%: 11,69-13,23), y de los pacientes que fallecieron fue de 7,78 de GSC (IC 95%: 6,92-8,64), con una mediana de 15 y 7 respectivamente como se evidencia en la figura 3.



**Figura 3: Distribución de los valores de Glasgow Come Score (GCS) en función de los pacientes fallecidos.**

Como resultado del análisis multivariado (identificación de los factores predictores independientes de mortalidad), el detalle del modelo final obtenido con las 4 variables identificadas y sus respectivos Hazard Ratio (HR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%), se muestra en la tabla 13.

**Tabla 13: Factores predictores independientes de mortalidad en los 211 pacientes estudiados: Análisis multivariado. Regresión de Cox.**

Variable	Valor-p*	H R (IC95%)
HSA grave desde inicio (WFNS y HH mayor a 3)	<0,001	3,488 (2,307-5,274)
Tipo de Aneurisma	0,023	2,198 (1,113-4,343)
Relación cuello-fondo del aneurisma	0,050	1,479 (0,997-2,196)
Edad mayor de 60 años.	<0,001	2,0665 (1,418-3,007)

RR: riesgo relativo; IC95%: intervalo de confianza al 95%

#### ***D. FACTORES PREDICTORES DE MALA EVOLUCIÓN CLÍNICA.***

Un total de 136 pacientes (64%) cursó con mala evolución clínica, de acuerdo a como fue definido en la sección de materiales y métodos, como la presencia durante el seguimiento, de alguno de los siguientes eventos: discapacidad moderada a severa, que requiera alguna asistencia, porque es incapaz de andar y atender satisfactoriamente sus

necesidades corporales. Con la finalidad de identificar las características de los pacientes que pudieran predecir o anticipar una “mala evolución clínica” en el corto o mediano plazo (período de seguimiento de este estudio, limitado a 6 meses desde el diagnóstico de la HSA), fueron analizadas todas sus características al momento del diagnóstico (demográficas, comorbilidades, hábitos y de presentación clínica de la HSA). El detalle de los resultados del análisis univariado se detalla en las tablas 14 y 15.

Del análisis univariado en este caso, debemos nuevamente destacar que la variable tipo de tratamiento (cirugía, embolización o ninguno por gravedad), debe interpretarse con cautela debido a que ésta traduce la diferencia entre no realizar ningún tipo de tratamiento y sí realizarlo, como vimos para el caso del análisis de mortalidad. Nuevamente aquí, luego de analizar únicamente los pacientes que fueron tratados, no se observa diferencia entre la realización de cirugía versus la embolización ( $p=0,342$ ).

Respecto a la variable “complicación vinculada al tratamiento”, evaluada como la aparición de algún tipo de complicación adjudicable al tratamiento durante el seguimiento, ésta se distribuyó de forma similar entre los pacientes con buena y mala evolución ( $p=0,505$ ). Sin embargo, cuando cada tipo de complicación fue analizada por separado, la presencia de isquemia grande sí aparecía asociada a una mala evolución de los pacientes, en el análisis univariado ( $p < 0,001$ ).

De igual forma sucedió con las complicaciones vinculadas (o adjudicables) a la HSA, que evaluadas cada una de ellas por separado, el vasoespasmó se mostró como un efecto predictor de mala evolución ( $p < 0,001$ ).

Cuando se comparó los valores de la escala de la WFNS al inicio del cuadro entre los pacientes con buena versus mala evolución, éstos fueron promedialmente menores entre los que tuvieron buena evolución (valores del mRS menores o iguales a 2), con media de 1,84 (IC 95%: 1,54-2,14), respecto a los pacientes con mala evolución (valores de mRS entre 3 y 6), con media de 3,76 (IC 95%: 3,51-4,00), y valores medianos de 1 y 4 respectivamente (figura 4).

**Tabla 14: Factores asociados a mala evolución en los 211 pacientes incluidos: Análisis univariado de variables cualitativas.**

Variable	Buena Evolución n: 75 (%)	Mala Evolución n: 136 (%)	Valor-p*
Sexo femenino	55 (73)	103 (75)	0,410
Procedente del Interior	38 (50)	56 (41)	0,118
Pandemia estricta	20 (26)	31 (23)	0,470
Raza afrodescendiente	1 (1)	3 (2)	0,553
Hipertensión arterial	44 (58)	96 (70)	<b>0,050</b>
Tabaquismo	39 (52)	49 (36)	<b>0,018</b>
Adicción a Drogas	2 (2)	6 (4)	0,412
Antecedente Personal y Familiar de Aneurisma	5 (6)	3 (2)	0,108
Obesidad (IMC mayor a 30Kg/m <sup>2</sup> )	8 (10)	16 (11)	0,501
Alcoholismo	0 (0)	5 (3)	0,108
Diabetes	2 (2)	14 (10)	<b>0,036</b>
Cefaleas y vómitos como síntoma principal	38 (50)	58 (43)	0,194
Coma desde el inicio (GSC igual o menor a 8)	1 (1)	27 (20)	<b>&lt;0,001</b>
HSA grave desde inicio (WFNS y HH mayor a 3)	13 (17)	97 (71)	<b>&lt;0,001</b>
Error diagnóstico	29 (38)	22 (16)	<b>&lt;0,001</b>
Tipo de Aneurisma:			<b>0,050</b>
<i>Aneurisma Sacular</i>	74 (98)	126 (92)	
<i>Aneurisma Disecante</i>	0 (0)	5 (4)	
<i>Aneurisma Fusiforme</i>	1 (1)	5 (4)	
Relación cuello-fondo del aneurisma:			0,053
<i>Cuello chico</i>	57 (76)	88 (64)	
<i>Cuello grande</i>	18 (24)	44 (32)	
<i>Sin cuello</i>	0 (0)	4 (2)	
Tipo de Tratamiento			<b>&lt;0,001</b>
<i>Cirugía</i>	42 (56)	49 (35)	
<i>Embolización</i>	33 (44)	32 (25)	
<i>Nada por gravedad</i>	0 (0)	55 (40)	
Complicación vinculada al tratamiento	18 (24)	34 (25)	0,505
Complicación vinculada a la HSA	53 (70)	105 (77)	0,188

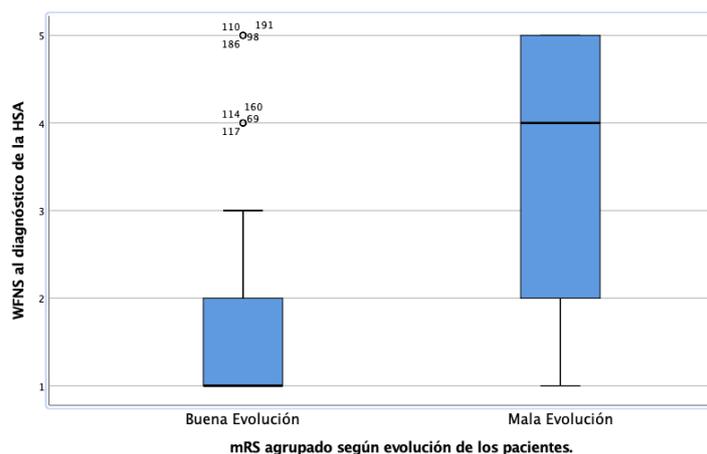
\*Test de Chi-cuadrado valor P.

**Tabla 15: Factores asociados a mala evolución clínica en los 211 pacientes incluidos: Análisis univariado de variables cuantitativas.**

Variable	Buena Evolución Mediana (rango IQ)	Mala Evolución Mediana (rango IQ)	Valor-p*
Edad (años)	52 (16)	57 (20)	<b>0,005</b>
Intervalo Diagnóstico (días)	1 (4)	0 (1)	<b>&lt;0,001</b>
Intervalo Tratamiento Indicado (días)	0 (1)	0 (0)	0,057
Intervalo Tratamiento Realizado (días)	1 (1)	1 (1)	0,322
Retraso de inicio de tratamiento (días)	0 (1)	0 (1)	0,836
Tiempo de Internación (días)	25 (15)	23 (47)	<b>&lt;0,001</b>

Md: Mediana. Intervalo Diagnóstico: tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de HSAea. Intervalo Tratamiento Indicado: tiempo entre el diagnóstico de HSAea y el tratamiento indicado. Intervalo Tratamiento Realizado: tiempo entre el diagnóstico de HSAea y el tratamiento realizado. Retraso de inicio de Tratamiento: tiempo entre el tratamiento indicado y el tratamiento realizado.

\*Test de Mann-Whitney.



**Figura 4: Distribución de los valores de World Federation of Neurological Score (WFNS) al momento del diagnóstico de la HSA, según la evolución clínica de los 211 pacientes.**

De los antecedentes personales de los pacientes, la hipertensión arterial, la diabetes y el hábito tabáquico también se mostraron en el análisis univariado, asociados a una mala evolución clínica de los pacientes (tabla 14).

Para el análisis multivariado, fueron entonces retenidas todas las variables que en el análisis univariado presentaron significancia estadística a un nivel de significación menor o igual a 0,25. Las variables identificadas como predictoras independientes de mala evolución clínica de los pacientes, se muestran en la tabla 16, con sus respectivas estimaciones del Hazard Ratio (HR) e intervalos de confianza al 95% (IC95%).

**Tabla 16: Factores predictores de mala evolución clínica en los 211 pacientes incluidos: Análisis multivariado. Regresión de Cox.**

Variable	Valor-p*	HR (IC 95%)
HSA grave desde inicio (WFNS y HH >3)	<0,001	3,844 (2,631-5,617)
Tipo de Aneurisma (dis o fus vs. sacular)	0,002	2,767 (1,436-5,333)
Isquemia grande como complicación del tratamiento	0,026	1,854 (1,077-3,193)
Edad mayor de 60 años.	<0,001	1,861 (1,316-2,632)

\*test de Wald

La edad al igual que en la mayoría de las enfermedades neurológicas tiene un rol predictor de evolución clínica, como se evidenció en el presente trabajo, siendo el punto de quiebre 60 años, lo cual es bastante menor que para otras enfermedades.

La clínica de inicio del cuadro, al igual que el tipo de aneurisma se confirmó en este trabajo como era esperado por lo reportado internacionalmente, como predictores independientes de mala evolución clínica.

Es interesante evaluar dentro de las complicaciones por el tratamiento realizado, que la isquemia grande del sitio del tratamiento dio significativo como factor predictor de mala evolución clínica, lo cual aporta información poco publicada en la literatura.

## 6 – DISCUSIÓN

Los últimos datos de población de Uruguay corresponden al año 2011 con el último censo<sup>51</sup>, observándose un total de 3.286.314 personas. Analizando los datos recabados en este estudio, en Uruguay se constata una tasa de incidencia anual de HSAea de **8,4 casos por 100.000 habitantes**. Si comparamos esta cifra con la literatura internacional se puede observar que, dependiendo de la región, la incidencia es variable, siendo por ejemplo de 4,2 casos por 100.000 habitantes-año en América Central y del Sur<sup>12</sup>, hasta de 22,0 casos por 100.000 habitantes-año en países como Finlandia y Japón<sup>10</sup>. Los datos obtenidos en este trabajo permiten por lo tanto ubicar a Uruguay dentro del rango de variación de incidencia de HSAea observados a nivel mundial, siendo de los países con menor incidencia. No se pudo realizar la estandarización de la incidencia por edad y sexo dado que en las publicaciones internacionales no se contaba con los datos necesarios para dicho cálculo.

Con respecto al departamento de procedencia de los pacientes, antes se debe mencionar que el 95% de la población del Uruguay habita en zona urbana, y el restante 5% lo hace en zona rural. Por otra parte, un total de 1.319.108 habitantes se concentran en la capital del país (Montevideo) siendo éste a su vez el departamento con menor superficie terrestre. Si comparamos ahora el porcentaje de pacientes con HSAea procedentes del interior del país (44,5%) y Montevideo (55,5%), parecería distribuirse proporcionalmente al número de habitantes y con cifras de incidencia entre departamentos que no difieren de forma significativa. Se observó también similar distribución respecto al tipo de prestador de salud donde fueron asistidos los pacientes, 42% en el ámbito público y 58% en el privado.

En este trabajo se evidenció una media de edad de pacientes con HSAea de 57 años que es comparable con lo descrito en otras series de la literatura internacional, así como también una mayor frecuencia de esta patología en el sexo femenino (75% de los casos), sabiendo que en Uruguay el sexo femenino corresponde al 52% del total de habitantes<sup>51</sup>. La HSAea es más frecuente en las mujeres entre 40 y 60 años, siendo el sexo femenino un factor de riesgo vinculado a la formación de aneurismas<sup>17</sup>.

En Uruguay el 18% de los habitantes, según el último censo de 2011, eran fumadores. Este trabajo encuentra que el 41% de los pacientes con HSAea presentaron hábito tabáquico, siendo esta proporción bastante mayor que en población general, sugiriendo como descrito en la literatura, que el hábito tabáquico podría relacionarse con una

mayor frecuencia de HSAeA por la formación de aneurismas debido a una relación aumentada de elastasa respecto a la alfa 1- antitripsina en las paredes de las arterias cerebrales, con mayor probabilidad de formación y ruptura de los aneurismas<sup>52</sup>.

Por otra parte, cerca del 40% de la población en Uruguay tiene hipertensión arterial<sup>14</sup> y en este trabajo se evidenció un porcentaje elevado de hipertensión (66%) pudiendo este hallazgo invocar, una eventual asociación entre el advenimiento de una HSA y la presencia de HTA como antecedente.

La literatura internacional reporta que la forma familiar de esta enfermedad, definida cuando dos familiares de primer grado han presentado aneurismas intracraneanos, varía entre un 7 y 10%, así como la enfermedad poliquística renal (autosómica dominante) está asociada con un 15% de prevalencia de aneurismas, siendo también otras enfermedades vinculadas a aneurismas el: síndrome de Ehlers Danlos tipo IV, Telangiectasia hemorrágica hereditaria, Neurofibromatosis tipo 1, deficiencia de alfa 1 – antitripsina, esclerosis tuberosa, Síndrome de Klinefelter, y deficiencia de alfa 1,4 – glucosidasa<sup>53</sup>. Si comparamos estos datos con lo observado en el presente trabajo, evidenciamos que tenemos el mayor porcentaje de aneurismas esporádicos (95,5%), y no forma familiar de la enfermedad. Tampoco hubo pacientes en nuestra casuística que presentaran las enfermedades mencionadas previamente.

Ya desde 1987 (Walter et al)<sup>54</sup> se viene publicando acerca del error diagnóstico en HSA y su impacto en el pronóstico final de esta patología. Es sabido que en la mayoría de los casos dicho error se produce en HSA leves, siendo la misma un factor de riesgo para el error diagnóstico<sup>55</sup>, ya que en general el síntoma principal es la cefalea la cual puede dificultar el diagnóstico, así como la presencia de síntomas inespecíficos o un equipo de salud no entrenado, retrasando entonces el diagnóstico y tratamiento de dicha enfermedad. Las cefaleas primarias y las crisis hipertensivas fueron los diagnósticos que más frecuentemente se confundieron con esta patología. En el presente trabajo se constató error diagnóstico en el 24,2% de los pacientes, y dentro de éstos, el 45% tuvo implicancias directas en la conducta terapéutica elegida. Si bien el porcentaje de error diagnóstico observado en este trabajo fue más bajo que los publicados previamente en nuestro país, que oscilaron entre 31% y 40%<sup>56,57</sup>, éste fue más alto en comparación con lo reportado internacionalmente en los últimos diez años (5,5%-14,7%)<sup>50,55</sup>. Cabe destacarse que la proporción de error diagnóstico no se vio afectada por ninguna de las

variables de interés evaluadas (edad, sexo, características clínico-epidemiológicas de los pacientes, retraso diagnóstico, período pandémico en que fue tratado).

Respecto a la implicancia pronóstica de estos pacientes frente una eventual infección por SARS-Cov2, ésta no pudo ser analizada, debido a que no pudo relevarse dicha condición clínica durante la evolución. Respecto a este punto, en este trabajo no se demostró una relación directa significativa entre menor consulta de pacientes con HSA vinculado al momento pandémico; aunque si se evidenció una tendencia mayor de menos consulta por HSA durante el período de pandemia estricta. Si comparamos este resultado con lo publicado en la literatura internacional, dicho resultado también ocurrió en otros países como fue publicado por T. Nguyen et al. en 2021<sup>58</sup>, donde se comprobó en 37 países diferentes que la consulta de HSA fue menor durante la pandemia al igual que otras enfermedades (ACV-IAM). Esto podría ser una explicación posible de porque hubo mayor porcentaje de HSA graves en el presente trabajo.

Al igual que en el resto de la literatura internacional la cefalea fue el síntoma más frecuente en nuestra casuística (83%), acompañada en casi la mitad de los casos de vómitos (46%). Las crisis epilépticas y el déficit focal neurológico se evidenciaron en un 16% y 6% respectivamente, siendo asociados en su mayoría a aneurismas con lesiones ocupantes de espacio (hematoma, y/o hemocisterna) comparable a lo publicado en diferentes trabajos internacionales<sup>17</sup>. Con respecto a la afectación del III par craneano (6%), en su totalidad fue por compresión local vinculado a la topografía del aneurisma, y en la mayoría de los casos fue un aneurisma de arteria comunicante posterior como se reporta en la literatura<sup>59</sup>.

En cuanto al estado clínico al inicio del cuadro, en el presente trabajo se evidenció un alto porcentaje de HSA graves tanto por la clasificación de HyH (65%) como de la WFNS (55%). Dichos porcentajes son mayores que los reportados en la literatura internacional, donde un 20-30% de las HSA son clasificadas como graves desde el inicio del cuadro<sup>60,61</sup>. Esto es de suma importancia para en un futuro estudiar si nuestro país tiene algún factor predisponente para HSA de mayor gravedad, ya que el estado clínico inicial es uno de los principales factores pronósticos, evidenciándose en trabajos publicados un pronóstico desfavorable de más del 40% en las HSA graves, descendiendo a menos del 20% con HSA leves (grados I-II)<sup>62</sup>.

El diagnóstico de HSA en el presente trabajo, al igual que en la literatura internacional, se confirmó en casi la totalidad de los casos, mediante una TAC de cráneo sin contraste, valorando dicha HSA mediante la escala de Fisher modificada. Se evidenció un 81% de pacientes con HSA Fisher 3-4, sabiendo que, a mayor número de la escala de Fisher, mayor es el riesgo de presentar vasoespasmos<sup>20</sup>. La incidencia de complicación por vasoespasmos oscila entre 40-70% (vasoespasmos angiográficos), pero el déficit neurológico secundario se presenta entre el 17 al 40% de todas las HSAe y la mitad de estos pacientes desarrolla infartos cerebrales<sup>63</sup>. A su vez, se analizó la presencia de HCF e isquemia en la tomografía inicial ya que las mismas tienen implicancias terapéuticas y pronósticas, como se reportó en el trabajo de Hostettler et al<sup>64</sup>, siendo la HCF una variable predictiva dentro de un score (HATCH) para predecir eventos adversos y pronósticos; o, en el trabajo de Frontera et al<sup>65</sup>, donde los pacientes con clínica de vasoespasmos o isquemia cerebral diferida se relacionaron más con secuelas severas y muerte.

El estudio vascular de elección en el 82% de los casos fue la angio-TC, siendo un estudio de acceso rápido, no invasivo, de menor costo, con alta sensibilidad (93%) y especificidad (88%)<sup>66</sup> para poder realizar el diagnóstico de aneurisma y definir la conducta terapéutica, excepto en aneurismas de base de cráneo (segmento clinoides y cavernoso), aneurismas de menos de 3 mm, o aneurismas del sector posterior donde la arteriografía sigue siendo el “gold” estándar<sup>67</sup>.

Con respecto a la topografía del “aneurisma roto”, se observó que en la mayoría de los casos (77,5%), fue a nivel de las arterias comunicante anterior, cerebral media y comunicante posterior, en similar proporción entre éstas, al igual que en otros trabajos publicados<sup>28</sup>. Estos hallazgos podrían sugerir que los aneurismas del sector anterior tienen más tendencia a romperse. Por el contrario, los aneurismas del sector posterior, en este trabajo se presentaron con baja frecuencia (7%), en comparación con lo reportado en la bibliografía internacional, con una frecuencia que varía entre 6 y 22%<sup>18</sup>.

La frecuencia de aneurismas múltiples publicado en diferentes trabajos internacionales es variable, desde un 7% a un 30%<sup>68</sup>, evidenciándose en este trabajo un 27%, lo que nos permite decir que en Uruguay tendríamos una proporción alta en relación a lo reportado en la literatura. Se desconoce la patogenia de los aneurismas múltiples pero se plantea que puede estar asociado a factores genéticos como la variación del gen Sox

17<sup>69</sup> o a determinadas condiciones patológicas como los trastornos vasculares del colágeno, el mixoma auricular y el síndrome de IgE<sup>70</sup>. La presencia de aneurismas múltiples no ha demostrado tener mayor riesgo de sangrado en comparación con aneurismas únicos según la literatura<sup>71</sup>. Lo que si se evidenció en un trabajo<sup>72</sup> es una mayor frecuencia de aneurismas múltiples en mujeres (20%) que en hombres (12%), y peores resultados quirúrgicos en pacientes mayores de 70 años con aneurismas múltiples (12%) en comparación con los que tenían un único aneurisma (6%).

Con respecto al tratamiento de la HSAea, en nuestro trabajo se observó que al 74% de los casos se les indicó algún tipo de tratamiento (43% con cirugía abierta y 31% con terapia endovascular). Al restante 26% de los pacientes no se les realizó ningún tipo de tratamiento del aneurisma debido a la grave situación neurológica al momento del diagnóstico. Cabe destacarse que la mortalidad en este último grupo de pacientes fue mucho mayor que en el resto, por lo que nos permitiría plantear como hipótesis, la posibilidad de ser más agresivos a la hora de indicar algún tipo de tratamiento al momento del diagnóstico, independientemente de la gravedad del paciente. Este un aspecto a evaluar quizás en futuros trabajos sobre esta temática. Por otra parte, en nuestro país habría una tendencia mayor a indicar el tratamiento quirúrgico convencional en comparación con la terapia endovascular, a diferencia de otras series donde el tratamiento endovascular tiene porcentajes de indicación mayores<sup>73</sup>. Esto último podría explicarse en nuestro país, porque estas 2 opciones terapéuticas no están incluidas de la misma manera en la canasta de prestaciones cubiertas por nuestro sistema nacional integrado de salud.

Por otra parte, hasta el día de hoy no se ha demostrado fehacientemente cuál de ambas técnicas terapéuticas es mejor, no existiendo aún consenso internacional al respecto. En 2013, un meta-análisis publicado en la revista STROKE<sup>73</sup>, comparando los resultados de cirugía abierta con clips vs terapia endovascular con coils, plantea que la terapia con “coils” tendría mejor resultado clínico al año en comparación al “clipado”, siendo el beneficio mayor en aquellos pacientes con HSA leve, pero con mortalidad al año similar para ambos tratamientos. También evidenció mayor riesgo de resangrado en los pacientes embolizados, así como mayor riesgo de vasoespasmos en los sometidos a cirugía, sin diferencias entre ambas técnicas respecto a la HCF que requirió DVP, y el infarto isquémico. Debemos aclarar que en este meta-análisis estuvo incluido el BRAT al año, y no los resultados de los 10 años publicado en el 2019<sup>46</sup>, donde no evidencian

diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas entre ambas técnicas, siendo los resultados similares tanto en la cirugía como en el tratamiento endovascular.

Como se describe en la literatura internacional el tratamiento precoz del aneurisma una vez realizado el diagnóstico es fundamental, dado que evita complicaciones con alta morbi-mortalidad como es el resangrado<sup>18</sup>. En el presente trabajo se evidenció que el 97% de los pacientes recibieron el tratamiento dentro de las 48 horas de realizado el diagnóstico, y solo el 3% tuvo un tratamiento en diferido. Es interesante cuando se analiza el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, evidenciándose intervalos menores en el caso de las HSA graves respecto a las leves, seguramente debido a una mayor percepción del riesgo por parte del equipo asistencial que condiciona a una mayor celeridad para el estudio y tratamiento del paciente.

Con respecto a la técnica elegida, en este trabajo se observó que la topografía del aneurisma influye en la elección del tipo de procedimiento a realizar, ya que todos los pacientes con aneurisma del sector posterior fueron sometidos a tratamiento endovascular, mientras que la gran mayoría de los pacientes con aneurismas de arteria cerebral media (73%) y comunicante posterior (64%) fueron intervenidos quirúrgicamente. En el caso de los pacientes con aneurismas de arteria comunicante anterior y pericalloso, no hubo diferencias respecto al tipo de procedimiento elegido. Ahora bien, al comparar los pacientes según el hallazgo imagenológico, los pacientes que presentaron vasoespasmos fueron embolizados mientras que los pacientes con lesiones ocupantes de espacio fueron a cirugía, siendo estos resultados comparables con la literatura internacional<sup>10</sup>.

En el presente trabajo pone en evidencia que un 25% de los pacientes presentó complicaciones vinculadas al tratamiento del aneurisma, dentro de las que se destacan la rotura del aneurisma intraprocedimiento (6%), el clipado transitorio prolongado (4%), isquemia extensa relacionada al sitio tratado (7,5%), isquemia pequeña cerca o lejos de la topografía tratada (10%) y lesiones hemorrágicas (2%). Lamentablemente estos resultados no pueden ser comparados con otras regiones o países debido a que no se han encontrado publicaciones sobre cifras de complicaciones globales por el tratamiento, sino parciales. Por ejemplo, el trabajo CARAT<sup>37</sup> solo reporta la tasa de complicación por ruptura intraprocedimiento aneurismática en HSA, ocurriendo en un 14,6% de una serie de 1010 pacientes (299 coils, y 711 clipado). El trabajo ATENA<sup>35</sup> reporta un 6,6%

de complicaciones en tratamiento endovascular y un 13,2% en tratamiento quirúrgico, pero el mismo está dirigido al tratamiento de aneurismas “no rotos” por lo que no tiene valor comparativo con nuestra casuística. Este trabajo a su vez discrimina el porcentaje global de complicaciones en el tratamiento endovascular (15,4%) de aquellas complicaciones que determinaron una modificación en el estado neurológico del paciente (5,4%), lo cual no se realizó en nuestro trabajo, ya que el porcentaje es el global de complicaciones, sin discriminar aquellos que tuvieron impacto directo en el estado clínico posterior del paciente. Este sería un punto importante para evaluar a futuro con fines comparativos.

Nuestro trabajo evidencia una proporción de complicaciones diferente entre ambas técnicas, siendo mayor en el caso de la cirugía abierta (42%) respecto a la terapia endovascular (27%). En este punto, tampoco se cuenta en la literatura internacional con trabajos que comparen la tasa de complicaciones para poder comparar nuestros hallazgos. El CARAT<sup>37</sup> reporta un porcentaje de rotura intraprocedimiento de 19% para los clipados y 5% para los tratados con coils. En ambas técnicas la morbimortalidad por la rotura intraprocedimiento fue significativamente mayor que aquellos que se trataron y no hubo dicha complicación (31% en rotura por clipado en comparación a 18% sin rotura, y 63% en rotura con coils, en comparación a 15% sin rotura), teniendo un impacto mayor en la morbimortalidad cuando se rompen en la técnica endovascular comparado con la cirugía convencional, lo cual seguramente este vinculado al mejor control del sangrado con clips en cirugía reduciendo el impacto del nuevo sangrado, y previniendo aumento de la presión intracraneana. El único trabajo prospectivo randomizado que publicó resultados comparativos a largo plazo en HSA es el BRAT<sup>46</sup>, pero el mismo compara el mRS en ambas técnicas y no describe la tasa de complicaciones de cada técnica. Debemos aclarar que el BRAT fue realizado en un único centro con cirujanos y neuro-intervencionistas dedicados a la patología vascular, no habiendo diferencias significativas en los resultados de las dos técnicas como mencionamos anteriormente. Por el contrario, en nuestro país, se analizaron todas las HSA que ingresaron a distintos centros y fueron tratados en la rama quirúrgica por el neurocirujano de guardia, a veces con poca experiencia en neurocirugía vascular, así como en la terapia endovascular por profesionales con amplia dedicación a tratamientos endovasculares. Esto seguramente es un factor que incide en los resultados mostrados, ya que cuando se depuró el porcentaje de complicaciones según neurocirujano actuante,

se observó una clara tendencia a tener mayores complicaciones en los médicos que no se dedican a patología vascular (52%), respecto a aquellos que se definen como cirujanos vasculares o endovasculares (35%). Esto si es comparable a lo reportado en la literatura internacional<sup>74,75</sup> donde se demostró que hay mejores resultados, con menor mortalidad en centros de alto volumen, sobre todo en HSA graves.

Con respecto a las complicaciones propias de la HSA, la más frecuente fue la HCF aguda (64%), siendo en la mayoría de los casos tratada inicialmente con DLC o DVE, requiriendo DVP en evolución por HCF crónica solo en el 9% de estos pacientes. El vasoespasmó estuvo presente en el 38% de los casos y el resangrado en un 5%.

También se analizaron las complicaciones de la HSAea vinculadas al eventual error diagnóstico, siendo el vasoespasmó el único asociado a éste, siendo este hallazgo comparable a lo reportado en la literatura internacional<sup>76</sup>. La presencia de complicaciones es un factor determinante en el pronóstico de los pacientes, tanto en el caso del resangrado como el vasoespasmó, que aumentan de forma significativa la mortalidad de los pacientes<sup>77</sup>. En 2007 De Oliveira y cols. analizaron 596 pacientes evaluando el riesgo de DVP según el tratamiento realizado, concluyendo que los pacientes que van a cirugía tienen menor riesgo de requerir DVP dado que se lavan los coágulos que bloquean los espacios cisternales<sup>78</sup>. Esto mismo también fue demostrado en la publicación del 2007 Dr. Mura et al.<sup>79</sup> donde se evidenció que la cirugía abierta con lavado cisternal y apertura de la lámina terminalis en las HSA graves, tenía menor requerimiento de DVP en comparación al tratamiento endovascular. Similar publicación realizó el Dr. Winkler y cols.<sup>80</sup> en 2017 donde demostraron menor requerimiento de DVP en pacientes con cirugía abierta donde se realizó apertura de lámina terminalis, y membrana de Liliequist.

En nuestro trabajo, se observó una mortalidad acumulada a 6 meses del 54%, que según las causas de muerte, se distribuyó de la siguiente manera: 42% por la propia enfermedad, 10% vinculado a una complicación del tratamiento elegido y 2% por causas extra-neurológicas. Por cierto, encontramos que la mortalidad observada en nuestro trabajo es sensiblemente mayor que la reportada en otros trabajos (30-40%)<sup>5,16</sup>. Una posible explicación sería el hecho de contar en nuestra casuística con un elevado número de pacientes con HSA graves desde el inicio del cuadro (50%) en comparación

con otras series de la literatura donde se reportan porcentajes de entre un 20 y 30% de HSA graves<sup>81</sup>.

Los factores predictores independientes de mortalidad identificados en nuestro trabajo fueron: presencia de HSA “grave” desde el inicio del cuadro (HR= 3,4; IC95%: 2,3-5,2), presencia de aneurisma de tipo disecante o fusiforme (HR= 2,1; IC95%: 1,1-4,3), presencia de cuello ancho o ausencia de cuello en la relación cuello-fondo del aneurisma (HR= 1,4; IC95%: 0,9-2,1), y presentar una edad mayor de 60 años al momento del diagnóstico (HR= 2,0; IC95%: 1,4-3,0).

Otros autores también reportan las escalas de HyH, WFNS y GSC como buenos predictores de mortalidad<sup>82,83</sup>. Julien y col.<sup>81</sup> afirman, además, a partir de su estudio prospectivo de 1532 pacientes, que la presencia de vasoespasma, HCF y hematoma intracerebral también tienen un significativo rol pronóstico. Debemos mencionar sobre este punto, que, durante el análisis para identificar potenciales factores asociados a mayor riesgo de mortalidad en nuestro trabajo, hubo una serie de variables que si bien no llegaron a mostrar un efecto estadísticamente significativo ( $p < 0,05$ ), mostraban una potencial tendencia a serlo si se hubiera contado con un efectivo (n) mayor en los subgrupos comparados (déficit de potencia estadística). Tal es el caso de: la raza (20% más de fallecidos en afrodescendientes), presencia de HTA (17% más de muertes en hipertensos), adicción a drogas (25% más muertes en adictos), Consumo patológico de alcohol (60% más de fallecidos en alcohólicos). Cabe destacarse también, que cuando se analizaron las complicaciones vinculadas al tratamiento de forma global (presencia de algún tipo vs. no presentar), esta variable no mostraba un rol predictor sobre la mortalidad de los pacientes. Pero analizando cada complicación por separado, se evidenció que la presencia de isquemia grande sí se asoció estadísticamente a una mayor mortalidad de los pacientes. De igual forma ocurrió con la presencia de vasoespasma. Se observó también que, de los pacientes que se presentaron con HSDA el 80% fallecieron, y de los que se presentaron con resangrado lo hizo el 73%, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa.

Se evaluó la evolución clínica de los pacientes de acuerdo con el valor del mRS en el control a los 6 meses del diagnóstico de la HSA. Se definió como “mala evolución clínica” a los pacientes con valores del mRS mayores o iguales a 3. Se evidenció una mala evolución clínica en el 64,5% de los casos. Si bien este porcentaje es considerado

elevado respecto a lo reportado en la literatura internacional, analizando por separado las HSA leves de las graves al inicio, observamos mala evolución clínica en un 25% y 73% respectivamente. Estos resultados sí son comparables a diferentes publicaciones, donde se reporta que las HSA leves tienen malos resultados y peor pronóstico en aproximadamente un 20%<sup>84</sup>, y las HSA graves en aproximadamente un 60%<sup>61</sup>. A su vez, se observó asociación entre valores de la WFNS al inicio del cuadro con la evolución de los pacientes, ya que la media de la clasificación de la WFNS en los pacientes que tuvieron buena evolución fue de 1,84 puntos, respecto a los pacientes con mala evolución que fue de 3,76 puntos. Cuando se realizó el análisis univariado surgían como predictores de mala evolución las variables siguientes: edad avanzada al diagnóstico (>60 años), presencia de diabetes como comorbilidad, presencia de HTA, hábito tabáquico, error al momento del diagnóstico, la presencia de coma desde el inicio del cuadro, HSA grave desde el inicio, presencia de aneurisma de tipo disecante o fusiforme, no realizar ningún tipo de tratamiento, menor intervalo diagnóstico (tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico) y menor tiempo de internación. Estas dos últimas variables se podrían explicar porque los pacientes más graves son los que más rápidamente se hace diagnóstico y antes fallecen. La presencia de obesidad tuvo a su vez una tendencia a mostrarse como potencial factor de mala evolución clínica, pero su efecto no llegó a mostrarse estadísticamente significativo.

Con respecto a las complicaciones vinculadas al tratamiento, si dio significativo la presencia de isquemia grande como predictor de mala evolución clínica ( $p < 0,001$ ). Dentro de las complicaciones vinculadas a la HSA, se evidenció estadísticamente significativo la presencia de vasoespasmos con mala evolución clínica, y una mayor tendencia a tener mala evolución, los pacientes que tuvieron HSDA, y resangrado, sin llegar a ser estadísticamente significativo, seguramente por falta de potencia estadística como mencionamos anteriormente cuando analizamos variables predictoras de mortalidad. Finalmente, cuando se realizó el análisis multivariado, los factores independientes predictores de mala evolución fueron: presencia de HSA “grave” desde el inicio del cuadro (HR= 3,8; IC95%: 2,6-5,6), presencia de aneurisma de tipo disecante o fusiforme (HR= 2,7; IC95%: 1,4-5,3), presencia de isquemia grande como complicación del tratamiento realizado (HR= 1,8; IC95%: 1,0-3,1), y presentar una edad mayor de 60 años al momento del diagnóstico (HR= 1,8; IC95%: 1,3-2,6). Van Donkelaar et al. en 2019<sup>85</sup> publicaron la escala de SAFIRE, que es un modelo preciso,

generalizable y de fácil aplicación para predecir el pronóstico en los pacientes con HSA como son la: edad, escala de Fisher, escala de WFNS, y tamaño del aneurisma. Almatter et al. en 2018<sup>86</sup> reportaron como principales factores pronósticos en la HSA la: edad, el estado clínico inicial, el resangrado, la hemorragia parenquimatosa, y la topografía de aneurisma de arteria cerebral media. En el caso de las HSA leves de inicio, Zijlmans et al. en 2018<sup>84</sup>, publicaron como factores de mal pronóstico y mala evolución a la: edad, isquemia cerebral tardía, neumonía, y meningitis. En las HSA graves, Mocco et al. en 2006<sup>61</sup> reportaron como predictores de mala evolución y mal pronóstico la: edad, escala de HyH grave en el preoperatorio, tamaño del aneurisma e hiperglicemia. Jabbarli et al. en 2016<sup>87</sup>, publicaron que la hemorragia intraventricular se asocia de forma independiente con un mal pronóstico en las HSA. El aumento de la edad, el tamaño del aneurisma y la ubicación en la circulación posterior son los principales factores de riesgo para la aparición de hemorragia intraventricular aneurismática, sin embargo; la gravedad de la hemorragia intraventricular es mayor si el aneurisma se localiza en la circulación anterior y tiene un impacto en el resultado funcional, pero no en la dependencia de DVP a largo plazo.

En cuanto a las complicaciones según el tratamiento realizado, se vio que la técnica endovascular tuvo menor tasa de complicaciones de forma estadísticamente significativa. Sin embargo, a la hora de evaluarlas como predictores de mortalidad o de mala evolución clínica, no pudo ponerse en evidencia debido a que se constató igual proporción de muertes entre los pacientes “embolizados” y “operados”.

Con respecto a los controles post-tratamiento, de los pacientes que fueron sometidos a cirugía y tuvieron control postoperatorio, se observó curación del aneurisma en un 24% de los casos, un mínimo remanente aneurismático sin necesidad de re-tratamiento en un 3%, y un remanente aneurismático que requirió re-intervención en un 0,5%. De los pacientes sometidos a embolización y controlados, se observó lo siguiente: 12% con oclusión completa del aneurisma sin remanente, 4% con cuello residual sin necesidad de re-tratamiento y 2% con remanente aneurismático que requirió ser tratados nuevamente. Al igual que en el resto de la literatura internacional el tratamiento quirúrgico mostró una mayor tasa de curación del aneurisma respecto al tratamiento endovascular, con el consiguiente menor requerimiento de controles en diferido y menor necesidad de reintervención, aunque sabiendo que cada nuevo tratamiento aumenta también el riesgo de morbi-mortalidad. El ISAT<sup>43</sup> demostró que el 17,4% de los pacientes embolizados

necesitaron re-tratamiento en comparación al 3,8% de los pacientes operados que fueron re-intervenidos. El re-tratamiento en diferido fue de 6,9 veces más probable en los pacientes tratados con coils. El BRAT a 10 años<sup>46</sup>, reportó una tasa de curación del 93% en los pacientes operados en comparación al 22% de los pacientes embolizados, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre una técnica y otra. De todas maneras, el tratamiento endovascular es seguro y eficaz, y el estudio ARETA<sup>38</sup> evaluó el riesgo de resangrado en los pacientes embolizados, siendo éste muy bajo (1%), asociado a la relación domo-cuello del aneurisma, y a la oclusión incompleta del mismo.

El seguimiento de los pacientes en el presente trabajo fue de 6 meses, pero debemos aclarar que, en la literatura internacional, se recomienda un seguimiento durante los primeros 10 años, con un estudio vascular cada 5 años (angio-TC, angio-RNM o angiografía), siendo más estricto en pacientes con factores de riesgo (sexo femenino, fumador, HTA y aneurismas múltiples)<sup>88</sup>.

Para completar la discusión, nos parece pertinente comentar algunos aspectos metodológicos de este trabajo, que consideramos de relevancia para una correcta interpretación de los resultados obtenidos y de las conclusiones que de éstos puedan extraerse.

En primer lugar, y respecto al cálculo de incidencia anual de la HSAea para el período de estudio, consideramos que, debido al carácter multicéntrico del trabajo y la metodología de captación de los casos incidentes utilizada, la posibilidad de “no captación de algún caso de HSAea” es muy baja, por lo que no se trata de una “estimación” sino del total de casos en Uruguay, razón por la cual el resultado no se acompaña de un intervalo de confianza. Si bien creemos que se fue exhaustivo en dicha captación, no se puede descartar alguna eventual “pérdida” debido a pacientes que puedan haber fallecido en domicilio, sin confirmación diagnóstica, o bien que tras haber ingresado a un centro de salud del interior del país (Servicio de Emergencia), fallezcan de forma rápida por la gravedad del cuadro y sin llegar a ser evaluados imagenológicamente para confirmación diagnóstica. Por otra parte, y sumado al punto anterior, la ausencia de autopsias sistemáticas en estos casos (y tampoco previstas como parte de este estudio), podrían explicar la eventual falta de exhaustividad.

Para prevenir o mitigar a esta eventual situación que se acaba de describir, se había previsto como parte del estudio, 2 acciones: 1. solicitar al MSP (Departamento de

Estadísticas Vitales), los certificados de defunción del período estudiado, en base a un conjunto de posibles causas de muerte atribuibles a una HSA o cuadro clínico similar. 2. Solicitar también a la División de Epidemiología del MSP, el listado de egresos hospitalarios con diagnóstico de HSA (o cuadro clínico similar según los códigos CIE-10 relacionados), para el período de estudio. Sin embargo, dichas solicitudes siguen aún pendientes de entrega por parte del MSP, debido a una redistribución de las capacidades del MSP para dar respuesta a las necesidades de información durante la epidemia del Sars-Cov2 en Uruguay. Por tal motivo, y al momento de redactar esta tesis, no estamos en condiciones de poder asegurar la exhaustividad de estos resultados.

Un hecho considerado de eventual “debilidad” del trabajo, fue no haber podido tomar la medida exacta del tamaño del aneurisma, y únicamente clasificarlo en la relación “cuello-fondo”, quedando dicho criterio a cargo del referente o co-investigador clínico actuante, quien completaba la ficha o formulario de relevamiento de datos. Este hecho, pudo haber introducido un sesgo de información (o medición), imposible de poder controlarlo luego a la hora del análisis de los datos. Esto debería quedar al equipo de investigadores en esta temática como una lección aprendida. Creemos, por lo tanto, que, para futuros trabajos, sería importante lograr tener de manera directa y exacta, la medición del aneurisma tomada exclusivamente por el médico imagenólogo que lleva adelante el estudio y realiza el informe. Debemos igualmente aclarar, que, durante la planificación de este trabajo, no se consideró dicha posibilidad debido al carácter multicéntrico del trabajo, que implicaba incluir varios estudios imagenológicos para la captación de los pacientes con HSAea (angio-TC, angio-RMN, y arteriografía), y se creyó que dicha variabilidad podría llegar a ser una limitante ya que las medidas no tienen la misma exactitud, y a la vez, son técnico-dependiente, no quedando siempre informadas.

Sería por lo tanto muy importante estandarizar a nivel país, el criterio de medición de los aneurismas, con el fin de poder unificar criterios y lograr obtener mediciones confiables y comparables entre sí, permitiendo estratificar y clasificar los aneurismas para determinar riesgos para el tratamiento, y modalidades terapéuticas, así como la integración, consolidación y análisis de datos a nivel país para estudiar esta patología.

Finalmente, otro punto metodológico a discutir es el “tiempo necesario de seguimiento” para evaluar correctamente a este tipo pacientes, principalmente si se pretende analizar

los resultados de los tratamientos realizados, ya que está descrito en la literatura que el tratamiento endovascular tiene una menor tasa de curación, pero con una mayor tasa de recanalización a largo plazo. En nuestro trabajo se planificó un seguimiento limitado a 6 meses, debido a que se enmarcaba en los estudios de Maestría de la investigadora responsable, y por tanto debía enmarcarse en 2 años globalmente, siendo un año completo de observación y captación de los casos para la incidencia. Por tal razón, y debido al seguimiento limitado a 6 meses, pensamos que el resultado clínico deseado puede estar condicionado por un menor tiempo de observación, mostrándose a favor de la terapia endovascular en comparación a la quirúrgica. Creemos por lo tanto fuertemente recomendable, asumir un seguimiento de por lo menos 2 años para poder comparar equilibradamente ambos tratamientos en términos de curación.

## 7 – CONCLUSIONES

Este trabajo aborda, por primera vez en el Uruguay, la epidemiología general de la HSAea, evaluando la incidencia de esta patología, las características clínico-epidemiológicas y sobrevida de los pacientes, tratamientos realizados y complicaciones, y así como también una aproximación a la identificación de sus principales factores pronósticos. Se destaca una incidencia anual de 8,4 casos cada 100.000 habitantes-año. Tanto la incidencia observada como las principales características epidemiológicas de los pacientes son comparables a lo descrito en la literatura internacional para esta enfermedad.

De las complicaciones atribuibles a un eventual error al momento del diagnóstico, el vasoespasmio fue el único que se mostró correlacionado con éste.

La HSA sigue siendo una enfermedad con elevada morbimortalidad asociada y en el presente trabajo pudieron identificarse como predictores independientes de mayor mortalidad, los siguientes factores: presencia de HSA “grave” desde el inicio del cuadro, presencia de aneurisma de tipo disecante o fusiforme, presencia de cuello ancho o ausencia de cuello en la relación cuello-fondo del aneurisma, y presentar una edad mayor de 60 años al momento del diagnóstico. Los factores predictores independientes de mala evolución clínica demostrados fueron: presencia de HSA “grave” desde el inicio del cuadro, presencia de aneurisma de tipo disecante o fusiforme, presencia de isquemia grande como complicación del tratamiento realizado, y presentar una edad mayor de 60 años al momento del diagnóstico

Este trabajo ha aportado un mayor conocimiento de la epidemiología general de la HSAea en el Uruguay, de forma inédita en el país, como primer estudio epidemiológico a nivel nacional. Creemos de considerable interés, poder continuar con esta investigación incrementando la cohorte analizada y evaluar a su vez, el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, en búsqueda de factores que no hayan sido posibles evaluar en esta instancia, o bien que el corto período de observación haya condicionado la observación de alguno de los eventos adversos estudiados.

## 8 – BIBLIOGRAFÍA

1. Warlow C, Gijn J, Dennis M, Wardlaw J, Bamford J, Hankey G, et al Stroke Practical Management. Tercera Edición, 2008, Cap 9, Pag 457-502.
2. McDougali C, Spetzler R, Zabramski J, Partovi S, Hills N, Nakaji P, et al. The Barrow ruptured Aneurysms Trial. *J. Neurosurg* 116: 135-144, 2012.
3. Rubin D. Matched Sampling for Causal Effects. Cambridge University Press, 2006.
4. Al-Tamimi Y, Bhargava D, Feltbower R, Hall G, Goddars A, Quinn A, et al. Limbar Drainage of Cerebrospinal Fluid After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Prospective, Randomized, Controlled Trial (LUMAS). *Journal of the American Heart Association, American Stroke Association*, Enero, 2012.
5. Breiman L. Random Forests. Publication date 2001. Journal name Machine Learning, Volume 45, Issue 1, Pages 5-32. Publisher Springer Netherlands.
6. Breiman L. Classification and regression trees. Publication data 1984. Publisher Chapman & Hall/CRC.
7. Quereshi A, Suri A, Nasar A, Kirmani J, Divani A, He W, et al. Trends in Hospitalization and Mortality for Subarachnoid Hemorrhage and Unruptured Aneurysms in the United States. *Neurosurgery* 57:1-8, 2005
8. Gonzalez N, Dusick J, Duckwiler G, Tateshima S, Jahan R, Martin N, et al. Endovascular Coiling of Intracranial Aneurysms in Elderly Patients: Report of 205 Trates Aneurysms. *Neurosurgery* 66: 714-721, 2010.
9. Quiñones A, Hindosa. Schmidek y Sweet Operative Neurosurgical Techniques. Sexta Edición, volumen 2, 2012, sección vascular.
10. R. Gillum, P. Gorelick, E. Cooper: Stroke in Blacks. A Guide to Management and Prevention. 1999, pag 29-35.
11. D. Labovitz, A. Halim, B. Brent, W. Hauser, R. Sacco. Subarachnoid hemorrhage Incidence among whites, black, an Caribbean Hispanics: The Norther Manhattan Study. *Neuroepidemiology*, 2006, 26: 147-150. DOI: 10.1159/000091655.
12. De Rooij NK, Linn FH, Van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systemic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007; 78: 1365 – 1372.
13. Bousser M, Mas J: Accident vasculaire cerebral: L epidemiologieannoncee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. [CerebrovascDis.](#) 2008; 25(5):457-507. doi: 10.1159/000131083. Epub 2008 May 6.
14. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Área de Epidemiología y Estadística. Uruguay. Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el Uruguay 2020. Montevideo: CHSC, 2020.
15. Van der Schaaf; Algra A. Endovascular coiling versus neurosurgical clipping for patients with aneurysmal subarachnoidal hemorrhage (Review). *The Cochrane data base of systematic review* 200).
16. Epidemiology of aneurysmal subarachnoid hemorrhage in Australia and New Zealand: incidence and case fatality from the Australasian Cooperative Research on Subarachnoid Hemorrhage Study (ACROSS). *Stroke*. 2000; 31: 1843 – 1850.
17. Vivancos J, et al. Guía de actuación clínica en la hemorragia subaracnoidea. Sistemática diagnóstica y tratamiento. *Neurología*. 2012. doi:10.1016/j.nrl.2012.07.009.
18. C. Cognard, A. Dorfler, M. Forsting, W. Kuker, L. Pierot, L. Spelle, I. Szikora, I. Wanke. *Intracranial Vascular Malformations and Aneurysms*. 2 edición, 2008.
19. P. Lasjaunias, K. Ter. Brugge, A. Berenstein: *Surgical Neuroangiography*. Segunda edición, 2006, tomo 2.1, 217-333.

20. H. R. Winn: Youmans, Neurological Surgery. Sextaedición, 2011, Vol 4, Section XII, Chapter 378, pag 3953-3971.
21. Spetzler,R; Riina,H; Lemole,M. Giantaneurysms. Neurosurg 49: 902-908, 2001.
22. Guo,S; Xing,Y,Surgical Treatment of Multiple Intracranial Aneurysms. Turkish Neurosurgery 2014, 24: 208-213.
23. Bhogal,P; Almatter,M; Hellstern,V; et al. Difference in aneurysm characteristics between ruptured and unruptured aneurysms in patients with multiple intracranial aneurysms. [Surg Neurol Int.](#) 2018; 9: 1- 16.
24. Dammann,P; Wittek,P; Darkwah,O. et al. Relative health-related quality of life after treatment of unruptured intracranial aneurysms: long-term outcomes and influencing factors .*Ther Adv Neurol Disord.*2019, Vol.12: 1-12.
25. Doddasomaya,R; Chung,B; Mut,F; et al. Hemodynamic Characteristics of Ruptured and Unruptured Multiple Aneurysms at Mirror and Ipsilateral Locations. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017, 38: 2301–2307.
26. Linkai,J; Jixing,F; Yang,W; et al. ;Morphologic and Hemodynamic Analysis in the patients with Multiple Aneurysms: Ruptured vs Unruptured *PLOS ONE.* 2015; | DOI:10.1371/journal.pone.0132494. Publish online.
27. Zhang,Y; Xinjian,Y; Wang,Y. et al. Influence of morphology and hemodynamic factors on rupture of multiple intracranial aneurysms: matched-pairs of ruptured-unruptured aneurysms located unilaterally on the anterior circulation. *BMC Neurology.* 2014, 23: 253-259 .
28. Rinne JK, Hernesniemi JA. De Novo Aneurysms: Special Multiple Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery.* 1993;33(6):981-5.
29. Soto M, Zapirain JM, Navajas B, Massó J, Recondo JA. Aneurisma de novo y hematoma del septum pellucidum. *Neurocirugía* 1996; 7:41-45.
30. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, et al. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol.* 2014 Jan;13(1):59-66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1. Epub 2013 Nov 27.
31. Whisnant JP et al. The International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms (ISUIA). Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment.*Lancet* 2003; 362: 103–10.
32. Backes D, Vergouwen MD, Bor AS, Velthuis BK, Greving JP, Algra A, et al. PHASES Score for Prediction of Intracranial Aneurysm Growth. *Stroke.* 2015 May;46(5):1221-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.008198. Epub 2015 Mar 10.
33. Bijlenga P, Gondar R, Schilling S, Morel S, Hirsch S, Cuony J, et al. PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm: A Cross-Sectional Population-Based Retrospective Study. *Stroke.* 2017 Aug;48(8):2105-2112. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017391. Epub 2017 Jun 30.
34. Ammor,R.; Ajja,A. Intracranial multiple aneurysms. *Pan African Medical Journal.* 2016; 23: 36-38.
35. L. Pierot L. Spelle F. Vitry. ATENA: The first prospective, multicentric evaluation of the endovascular treatment of unruptured intracranial aneurysms. *Journal of Neuroradiology* (2008) **35**, 67—70.
36. L. Pierot L. Spelle F. Vitry and ATENA investigators. Immediate Anatomic Results after the Endovascular Treatment of Unruptured Intracranial Aneurysms: Analysis of the ATENA Series. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:140–44, Jan 2010, [www.ajnr.org](http://www.ajnr.org) 141.

37. Lucas Elijovich, MD; Randall T. Higashida, MD; Michael T. Lawton, MD; Gary Duckwiler, MD; Steven Giannotta, MD; S. Claiborne Johnston, MD, PhD; for The Cerebral Aneurysm Rupture After Treatment (CARAT) Investigators. Predictors and Outcomes of Intraprocedural Rupture in Patients Treated for Ruptured Intracranial Aneurysms The CARAT Study. <http://stroke.ahajournals.org>. Stroke, May 2008, Pag 1501-1506. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.504670
38. Laurent Pierot, coralie Barbe, Denis herbreteau, Jean-Yves gauthier, Anne-christine Januel, FouziBala, et al. Rebleeding and bleeding in the year following intracranial aneurysm coiling: analysis of a large prospective multicenter cohort of 1140 patients— Analysis of Recanalization after Endovascular Treatment of Intracranial Aneurysm (ARETA) Study. *J NeuroIntervent Surg*, 2020; 0:1–7. doi:10.1136/neurintsurg-2020-015971 1.
39. Dion E, Diringer M, Duldner J, Harbaugh R, Bederson A, Sander E, et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. A Statement for Healthcare Professionals, From a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. *Journal of the American Heart Association, American Stroke Association*, Enero, 2009.
40. Breiman L, Friedman J, Olshen J, Stone C. Classification and Regression Trees. Publication date 1999. Publisher CRC Press, New York.
41. Molyneux A., et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1267–74
42. D. Raper, R. Allan: International Subarachnoid Aneurysm Trial in the Long Run: Critical Evaluation of the Long-term Follow-up Data From the ISAT Trial of Clipping Vs Coiling for Ruptured Intracranial Aneurysms. *Neurosurgery* 66: 1166-1169, 2010. 22.
43. Molyneux et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet* 2005; 366: 809–17 23.
44. Molyneux A et al. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol* 2009; 8: 427–33.
45. Spetzler R et al. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial: 3-year results. *J Neurosurg* 119:146–157, 2013.
46. Robert F. Spetzler, Cameron G. McDougall, Joseph M Zabramski, Felipe C. Albuquerque, Nancy K. Hills, Peter Nakali, et al. Ten-year analysis of saccular aneurysms in the Barrow Ruptured Aneurysm Trial (BRAT). *J Neurosurg* March 8, 2019.
47. Costa L, Gunnarsson T, Wallace C. Unruptured Intracranial Aneurysms: natural history and Management decisions. *Neurosurg Focus* 17 (5): E6, 2004.
48. Ishibashi T, Murayama Y, Urashima M, Saguchi T, Ebara M, Arakawa H, et al. Unruptured Intracranial Aneurysms: Incidence of Rupture and Risk Factors. *Journal of the American Heart Association, American Stroke Association*, Enero, 2009, pag 313-317.
49. Masaryk T, Rasmussen P, Woo H, Fiorella D. Endovascular Techniques in the Management of Cerebrovascular Disease. 2008, Cap 7, Pag 111-132.
50. Yamada T, Natori Y. Evaluation of misdiagnosed cases of subarachnoid hemorrhage causal factors for misdiagnosis. *J Stroke Cerebrovas Dis*. 2013; 22 (4): 430 – 436.
51. INE, Censo 2011. Total país. Síntesis de resultados. Disponible en <http://www.ine.gub.uy/>.

52. Lopez F; Valverde; Sanchez. Manejo general en cuidados intensivos del paciente con hemorragia subaracnoidea espontánea. *Med. Intensiva* 2008; 32(7): 342-53).
53. Schmidek y Sweet; *Técnicas neuroquirúrgicas operatorias*. Tomo II. Manejo quirúrgico de los aneurismas de las arterias comunicante anterior, cerebral anterior y cerebral media. Cap 74-75: 883-915. (2017).
54. Walter G, Stober T, Schimrigk K. False diagnosis in subarachnoid hemorrhages. An investigation in 154 cases. *Dtsch. med. Wochenschr.* 1987; 112 (15): 585 - 589.
55. Vannemreddy P, Nanda A, Kelley R, Baskaya M. Delayed diagnosis of intracranial aneurysms: confounding factors in clinical presentation and the influence of misdiagnosis on outcome. *South Med J.* 2001; 94 (11): 1108 – 1111.
56. Bentancourt V, Jaume A, Aboal C. Errores diagnósticos en la hemorragia subaracnoidea aneurismática, *Revista Archivo de Medicina Interna*. ISSN: 2393-6797 - Diciembre 2016 N°3: 62-68.
57. Villar A, Spagnuolo E, Calvo A, Tarigo A, Johnston E, Valerio J. Errores diagnósticos en pacientes con Hemorragia Subaracnoidea. *Rev. Hosp. Maciel.* 1997; 2: 5 - 10.
58. T. Nguyen, D. Haussen, M. Qureshi, H. Yamagami, T. Fjinaka, O. Mansour, et al. Decline in Subarachnoid haemorrhage volumes associates with the first wave of the COVID-10 pandemic. *Stroke and Vascular Neurology*, 2021; 6: e000695. DOI: 10.1136/svn-2020-000695.
59. Chen P; Amin-Hanjani S. Outcome oculomotor nerve palsy from posterior communicating artery aneurysms: comparison of clipping and coiling. *Neurosurgery* 58:1040-1046,2006
60. Ironside N, Buell T, Chen C, Kumar J, Paisan G, Sokolowski J, et al. High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors of Functional Outcome. *World Neurosurg.* (2019). <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.01.162>
61. Mocco J, Ransom E, Komotar R, Schmidt J, Sciacca R, Mayer S, et al. Preoperative prediction of long-term outcome in poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 59:529-538, 2006 DOI: 10.1227/01.NEU.0000228680.22550.A2
62. Rosen D, Macdonald R. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the World Federation of Neurosurgical Societies Scale on the basis of data for a large series patients. *Neurosurgery.* 2004; 54 (3): 566 – 576.
63. Smith M; Abrahams J; Chandela S. Subarachnoid hemorrhage on computed tomography scanning and the development of cerebral vasospasm: the Fisher grade revisited. *Surgical Neurology* 63 (2005) 229-235.
64. Isabel Charlotte Hostettler, Martina Sebök, Gareth Ambler, Carl Muroi, Peter Prömmel, Marian Christoph Neidert, et al. Validation and Optimization of Barrow Neurological Institute Score in Prediction of Adverse Events and Functional Outcome After Subarachnoid Hemorrhage—Creation of the HATCH (Hemorrhage, Age, Treatment, Clinical State, Hydrocephalus) Score. *Neurosurgery* 0: 1-10, 2020.
65. Frontera J. A; Fernandez A; Schmidt M. Defining vasospasm after subarachnoid hemorrhage. What is the clinically relevant definition? *Stroke* 2009; 40:1963-1968.
66. Cortnum S, Sorensen P, Jorgensen J. Determining the sensitivity of computed tomography scanning in early detection of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2010; 66: 900 – 903.
67. Chen W; Wang J; Xin W. Accuracy of 16-ROW Multislice computed tomographic angiography for assessment of small cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 62:113-122, 2008.
68. Choudhari K; Ramachandran M; McCanon M. Aneurysms unsuitable for endovascular intervention: surgical outcome and management challenges over a 5-year period following

- international Subarachnoid Hemorrhage Trial (ISAT). *Clin Neurol Neurosurg.* 2007;109(10):868-875
69. Mengqi,L; Weihan,W; Lin,Z et al. Genetic polymorphisms in Sox 17 associated with intracranial aneurysm in chines han people: a genotype-phenotype study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019;15 779–783
70. Gupta,P; Sharma,A; Singh,J et al. A rare case report of multiple intracranial aneurysms with factor VII deficiency. *Asian JNS.* 2018, 13: 814-816.
71. Y; Wang,H; Xu,N, Multiple intracranial aneurysms and abdominal aortic occlusion in a young woman .A case report . *Medicine*, 2018, 97: 1- 4.
72. Kaminogo, M; Yonekura, M; Shbata, S. Incidence and outcome of multiple intracranial aneurysms in a defined population. *Stroke*, 2003, 1: 16-21.
73. Hui Li, Rui Pan, Hongxuan Wang, Xiaoming Rong, Zi Yin, Daniel P, et al. Clipping Versus Coiling for Ruptured Intracra- nial Aneurysms: A Systematic Review and meta-analysis. *Stroke* 2013; 44:29-37.
74. A. Pandey, J. Gemmete, T. Wilson, N. Chaudhary, B. Thompson, L. Morgenstern. High Subarachnoid Hemorrhage Patient Volume Associates with Lower Mortality and Better Outcomes. *Neurosurgery*, 2015, September; 77 (3): 462-470. DOI: 10.1227/NEU.0000000000000850.
75. J. Lee, N. Heo, M. Lee, J. Ahn, H. Oh, J. Shim. Short and Long-term Outcomes of Subarachnoid Hemorrhage Treatment according to Hospital Volume in Korea: a Nationwide Multicenter Registry. *J Korean Med SCI.* 2021 Jun 7; 36 (22): e146https.
76. Miyazaki T, Ohta F, Moritake K, Nagase A, Kagawa T. The key to improving prognosis for aneurysmal subarachnoid hemorrhage remains in the pre-hospitalization period. *Surg Neurol.* 2006; 65: 360 – 366.
77. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke.* 2001; 32: 1176 – 1180.
78. J. de Oliveira, J. Beck, M. Setzer, R. Gerlach, H. Vatter, V. Seifert, et al. RISK OF SHUNT-DEPENDENT HYDROCEPHALUS AFTER OCCLUSION OF RUPTURED INTRACRANIAL ANEURYSMS BY SURGICAL CLIPPING OR ENDOVASCULAR COILING: A SINGLE-INSTITUTION SERIES AND META-ANALYSIS. *Neurosurgery* 61:924–934, 2007
79. J. Mura, D. Zalazar, A. Ruiz, L. Vintimilla, J. Marengo. Improved Outcome in High Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage by Enhancement of Endogeneous Clearance of Cisternal Blood Clots: Aprospective Study that Demonstrates the Role of Lamina Terminalis Fenestration Combined with Modern Microsurgical Cisternal Bloos Evacuation. *Neurosurgery* 2007; 50:355-362. DOI: 10.1055/s-2007-993201.
80. E. Winkler, J. Burkhardt, W. Caleb, J. Rick, C. Partow, J. Yue, et al. Reduction of shunt dependency rates following aneurysmal subarachnoid hemorrhage by tandem fenestration of the lamina terminalis and membrane of Liliquist during microsurgical aneurysm repair. *Journal Neurosurgery.* December 2017. DOI: 10.3171/2017.5.JNS163271.
81. Natasha Ironside, Thomas J. Buell, Ching-Jen Chen, Jeyan S. Kumar, Gabriella M. Paisan, Jennifer D. Sokolowski, et al. High-Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Predictors of Functional Outcome. *WORLD NEUROSURGERY* -: E1-E6, - 2019. [www.journals.elsevier.com/world-neurosurgery](http://www.journals.elsevier.com/world-neurosurgery) e.
82. Guresir E; Beck J; Vatter H. Subarachnoid Hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery* 63: 1088-1094, 2008.

83. Julien J; Bandeen – Roche; Tamargo R. Validation of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage grading scale in 1532 consecutive patients. *Neurosurgery* 63: 204-211, 2008.
84. Jende L. Zijlmans, Bert A. Coert, Rene van den Berg, Marieke E.S. Sprengers, Charles B.L.M. Majoie, W. Peter Vandertop, et al. Unfavorable Outcome in Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage WFNS Grade I. *World Neurosurgery*. E1-E6, 2018.
85. Van Donkelaar C, Bakker N, Birks J, Veeger N, Metzemaekers J, Molyneux A, et al. Prediction of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Development and Validation of the SAFIRE Grading Scale. *Stroke*. 2019; 50:00-00. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023902.
86. Muhammad AlMatter, Marta Aguilar Pérez, Pervinder Bhogal, Victoria Hellstern, Oliver Ganslandt, Hans Henkes. Results of interdisciplinary management of 693 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Clinical outcome and relevant prognostic factors
87. Ramazan Jabbarli, Matthias Reinhard, Roland Roelz, Mukesch Shah, Wolf-Dirk Niesen, Klaus Kaier, et al. The predictors and clinical impact of intraventricular hemorrhage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *International Journal of Stroke* 2016, Vol. 11 (1) 68-76.
88. Wang Joanna Y ; Smith Ryan , MD; Xiaobu Ye, MD; Yang Wuyang , MD; Justin M. Caplan, y col. Serial Imaging Surveillance for Patients With a History of Intracranial Aneurysm: Risk of De Novo Aneurysm Formation. *Neurosurgery* 0:1–11, 2015.

## 9 – ANEXOS

**ANEXO 1.** Centros asistenciales invitados a participar del proyecto.

CENTROS EN MONTEVIDEO, tanto sector público como privado:

- 1) Centros asistenciales de ASSE.
- 2) Asociación Española.
- 3) Banco Hipotecario.
- 4) Banco de Seguro.
- 5) Blue Cross.
- 6) CASMU.
- 7) CEDIVA.
- 8) CEN.
- 9) COSEM.
- 10) Hospital Clínicas.
- 11) Hospital Militar.
- 12) Hospital Policial.
- 13) IDITE.
- 14) Medicina Personalizada.
- 15) Medica uruguaya.
- 16) Sanatorio Británico.
- 17) Sanatorio Casa de Galicia.
- 18) Sanatorio Circulo Católico.
- 19) Sanatorio Cudam.
- 20) Sanatorio Evangélico.
- 21) Seguro Americano.
- 22) Servicio Medico Integral-Impasa.
- 23) SUMMUM.
- 24) Universal.

CENTROS EN EL INTERIOR:

ASSE y Federación Médica del Interior (FEMI) en todo el interior: Artigas, Canelones, Cerro Largo, Colonia, Durazno, Flores, Florida, Lavalleja, Maldonado, Paysandú, Río Negro, Rivera, Rocha, Salto, San José, Soriano, Tacuarembó, y Treinta y Tres.

**ANEXO 2. Nota de invitación a participar dirigida a los Centros asistenciales.**

Montevideo, ..... del 2018

Estimado Director Técnico Dr.....:

Por la presente me dirijo a Ud. en su calidad de integrante de la dirección de esta institución, a fin de solicitar autorización para la realización de un trabajo de investigación científica multicéntrico sobre la Hemorragia subaracnoidea espontánea aguda (HSAea) en el Uruguay. Dicho trabajo tiene como objetivo principal estimar la incidencia de esta patología en el país, así como estudiar las características clínico-angiográficas de los pacientes con dicha afección. A pesar de los avances tecnológicos de hoy día, no se ha podido disminuir la morbi mortalidad de esta patología

Debido a que se estimará la incidencia de la HSAea, deberán ser incluidos todos los pacientes con diagnóstico de HSAae, en el periodo comprendido entre el 1/04/2019 y el 30/09/2020. Para el registro de los datos de historia clínica del paciente, se informará al paciente o familiar en forma previa y se solicitará su consentimiento a participar del estudio. Se mantendrá la estricta confidencialidad de los datos tratados en este estudio tomando en cuenta las consideraciones éticas previas. Este trabajo será sometido al Comité de Ética en investigación de vuestra institución y en caso de no contar con uno, será presentado a la Comisión Nacional de Ética en Investigación (CNEI) del Ministerio de Salud Pública por tratarse de un estudio multicéntrico. También dicho proyecto es apoyado por la Sociedad Uruguaya de Neurocirugía (SUNC).

La realización de este trabajo no interferirá en ningún caso con la decisión terapéutica del neurocirujano actuante.

Se prevé que los resultados serán difundido entre la comunidad neuroquirúrgica y médicos en general ya que no hay trabajos previos en cuanto a este tema. Dichos resultados serán presentados de forma global no siendo objetivo de nuestro trabajo la comparación entre las diferentes instituciones.

Sin más particularidades, esperamos contar con el apoyo y participación de vuestra institución.

Desde ya muy agradecidos, por el equipo investigador,

Dra. Alejandra Jaume

Integrante del equipo de Neurocirugía del Hospital Maciel.

### **ANEXO 3. Nota para el Comité de Ética en investigación**

Montevideo, ..... del 2018

A quien corresponda:

Por la presente nos dirigimos al Comité de Ética en investigación de/del ....., con el fin de presentar el siguiente proyecto de investigación, titulado “*Epidemiología de la Hemorragia Subaracnoidea Espontánea Aneurismática (HSAea) en el Uruguay*”, proyecto multicéntrico a nivel nacional, que de ser autorizado se llevara a cabo en todas las instituciones públicas y privadas del Uruguay, en el marco de la realización de mis estudios de Maestría en el Programa de Investigación Biomédica (PROINBIO).

Mis directores académicos en Proinbio son los Dres: Juan Gil, Edgardo Spagnuolo y Fernando Martínez.

Se adjunta proyecto de investigación.

Desde ya muy agradecidos

Dr. Juan Gil

Dr. Edgardo Spagnuolo

Prof. Agdo. Dpto. Métodos Cuant.

Jefe del Servicio de Neurocirugía H. Maciel.

Dr. Fernando Martínez

Dra. Alejandra Jaume

Prog. Adgo. Cátedra de Neurocirugía.

Neurocirugía H. Maciel.

**ANEXO 4. Ficha de recolección de datos****Numero de Ficha:**.....**Fecha:**

.....

**Estudio: “Epidemiología de la Hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática en el Uruguay”**

- 1) Fecha de nacimiento:
- 2) Sexo:
- 3) Teléfono de contacto:
- 4) Procedencia:
- 5) Antecedentes Personales:
- 6) Centro asistencial que ingreso, fecha y hora:
- 7) Motivo de consulta:
- 8) Fecha y hora de inicio de los síntomas:
- 9) Escala de GCS al momento del diagnóstico del aneurisma:
- 10) Escala de WFNS al momento del diagnóstico del aneurisma:

Escala de WFNS	
I	Escala de coma de Glasgow: 15 sin hemiparesia.
II	Escala de coma de Glasgow: 13-14 sin hemiparesia
III	Escala de coma de Glasgow: 13-14 con hemiparesia
IV	Escala de coma de Glasgow: 7-12 con o sin hemiparesia
V	Escala de coma de Glasgow: 3-6 con o sin hemiparesia

- 11) Escala de Hunt y Hess al momento del diagnóstico del aneurisma:

Escala de Hunt y Hess		
1	Asintomático o mínima cefalea con leve rigidez de nuca.	Preservación del nivel de conciencia (Unidad de ictus).
2	Cefalea severa-moderada con rigidez nucal sin déficit neurológico, salvo a lo sumo, parálisis de pares craneales.	
3	Somnolencia, confusión, o déficit focal leve.	Alteración del nivel de conciencia (Unidad de cuidados intensivos o Unidad de cuidados neurocríticos)
4	Estupor, déficit motor moderado-severo, signos precoces de descerebración o alteraciones vegetativas.	
5	Coma profundo, rigidez de descerebración, aspecto moribundo.	

12) Escala de Fisher:

Escala de Fisher	
I	Sin evidencia de sangrado en cisternas ni ventrículos.
II	Sangre difusa fina, con una capa < 1 mm en cisternas medida verticalmente.
III	Coágulo grueso cisternal, >1 mm en cisternas medido verticalmente
IV	Hematoma intraparenquimatoso, hemorragia intraventricular, +/- sangrado difuso.

13) Fecha y hora del tratamiento indicado:

14) Estudio vascular realizado:

15) Consultas previos al ingreso:

16) Topografía de aneurisma que sangro:

17) Presencia de otros aneurismas:

18) Centro donde se realizó el tratamiento, fecha y hora:

19) Complicación vinculada a la HSA:

20) Complicación vinculada al tratamiento indicado:

21) mRS al alta:

Tabla 4  
Escala de Rankin modificado

0	Asintomático
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de llevar a cabo todas las tareas y actividades habituales.
2	Discapacidad leve; incapaz de llevar a cabo todas sus actividades anteriores, pero capaz de cuidar de sus propios asuntos sin ayuda
3	Discapacidad moderada; requiere alguna asistencia, pero es capaz de andar sin ayuda
4	Discapacidad moderadamente severa; incapaz de andar y de atender satisfactoriamente sus necesidades corporales sin ayuda.
5	Discapacidad severa; confinamiento en la cama, incontinencia y requerimiento de cuidados y atenciones constantes.
6	Exitus.

22) mRS los 6 meses:

23) Estudio vascular de control post-tratamiento de control:

24) Médico que realizó el tratamiento:

25) Causa de muerte:

26) Fecha de muerte:

## **ANEXO 5. Formulario de consentimiento informado para participación del estudio.**

Por este medio, le invitamos a participar en un trabajo de investigación científica, llamado Epidemiología de la Hemorragia subaracnoidea espontánea aneurismática en el Uruguay. Antes que nada, le solicitamos que lea este formulario y pregunte cualquier duda que le vaya surgiendo.

### **Información del estudio**

Lo que se pretende con este trabajo es conocer las principales características de esta enfermedad en el Uruguay, que permitan mejorar la asistencia y tratamiento de las personas con dicha afección.

Para llevar adelante este estudio, el equipo de investigadores necesita acceder a los datos de su historia clínica, así como también entablar un contacto telefónico con usted y/o su representante, para realizar el seguimiento clínico telefónico y presencial con una visita a los 6 meses para completar la información pertinente para este trabajo.

Por tal motivo, necesitamos contar con vuestra autorización, para acceder a los datos de su historia clínica con la única finalidad y propósito de este estudio. Cabe aclarar que, aunque usted decida no participar del estudio, nada modificara, ni interferirá en el acceso a los cuidados, así como tampoco en las decisiones del cuerpo médico tratante en cuanto al tratamiento a realizarle.

Se mantendrá siempre el anonimato de sus datos personales y de la historia clínica, así como de la institución y médicos tratantes, manteniendo de esta forma la estricta confidencialidad de los datos recabados para este estudio.

En caso de haber aceptado inicialmente participar, luego podrá eventualmente retirarse del estudio en cualquier momento, y eso tampoco repercutirá en la asistencia ni en el tratamiento que deba recibir.

Cabe aclarar también que no recibirá ningún beneficio económico por participar del estudio.

La investigadora responsable de este estudio es la Dra. Alejandra Jaume siendo su teléfono de contacto por cualquier duda o explicación en cualquier momento, 099273939.

**Solicitud de consentimiento**

Afirmando este formulario a continuación, autorizo a los médicos investigadores que forman parte de este proyecto, a acceder a los datos de mi historia clínica con el único objetivo de realizar esta investigación descriptiva de la hemorragia subaracnoidea espontánea en el Uruguay.

Se me explicó todas las características del trabajo, y he comprendido claramente con todas las explicaciones realizadas por los responsables del trabajo, así como he podido realizar todas las preguntas necesarias para el entendimiento del objetivo del trabajo.

**ACEPTO PARTICIPAR:** .....

**NO ACEPTO PARTICIPAR:** .....

**Fecha:** / /

**Firma Paciente y/o Familiar:** .....

**Firma Medico:** .....