

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía



**TESIS DOCTORAL**

**Valor pronóstico del volumen de sangrado intracerebral tras  
rotura de aneurisma cerebral**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Luis Jiménez Roldán**

Directores

**Alfonso Lagares Gómez-Abascal**  
**José Antonio Fernández Alen**

**Madrid, 2017**

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



***VALOR PRONÓSTICO DEL VOLUMEN DE  
SANGRADO INTRACEREBRAL TRAS  
ROTURA DE ANEURISMA CEREBRAL***

Luis Jiménez Roldán

Madrid, 2015



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



***VALOR PRONÓSTICO DEL VOLUMEN DE  
SANGRADO INTRACEREBRAL TRAS  
ROTURA DE ANEURISMA CEREBRAL***

Luis Jiménez Roldán

**Directores: Dr. Alfonso Lagares Gómez-Abascal, Dr. José**

**Antonio Fernández Alen**

Madrid, 2015



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

DATOS DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre del Doctorando	Luis Jiménez Roldán
Título de la Tesis	VALOR PRONÓSTICO DEL VOLUMEN DE SANGRADO INTRACEREBRAL TRAS ROTURA DE ANEURISMA CEREBRAL
Facultad o Centro	Hospital Universitario 12 de Octubre, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid

DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL	
Nombre Completo	Alfonso Lagares, Jose A. Fernández Alén
Centro al que pertenece y dirección	Servicio de Neurocirugía, Hospital Universitario 12 de Octubre, Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid
D.N.I./Pasaporte	50848714S, 08854409F
e-mail	algadoc@yahoo.com, jafalen@gmail.com

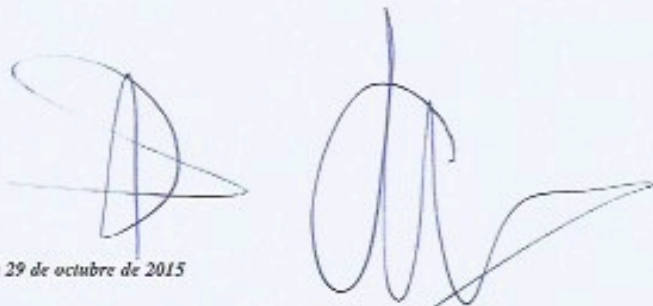
	VALORACIÓN DE LA TESIS			
	Muy Buena	Buena	Suficiente	Deficiente
Originalidad	x			
Definición Objetivos	x			
Metodología	x			
Relevancia Resultados	x			
Discusión / Conclusiones	x			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

*El trabajo de investigación presentado como proyecto de tesis tiene como característica principal su gran originalidad. Se plantea una nueva metodología para el establecimiento de la carga lesional de los pacientes con hemorragia subaracnoidea, además de establecer tanto la relevancia clínica y pronóstica de la cuantía del sangrado en esta enfermedad y proponer la relación fisiopatológica por la que el sangrado subaracnoideo determina la lesión neurológica final en estos pacientes.*

*La relevancia científica del proyecto viene demostrada por la calidad de las publicaciones científicas en las que se han publicado los principales hallazgos del proyecto, ya que representan las revistas con mayor factor de impacto y difusión internacional en la Neurocirugía.*

*Desde el punto de vista metodológico el estudio destaca por la complejidad del análisis realizado, la exhaustiva comparación de los métodos utilizados, así como la introducción de herramientas estadísticas que no son habituales en los proyectos de tesis presentados en el ámbito quirúrgico. Estas características permiten afirmar que este proyecto reúne todas las características necesarias para poder ser defendida como tesis doctoral.*



*Madrid, a 29 de octubre de 2015*

***Fdo.: Dr Lagares Gómez Abascal, Dr Fernández Alén***

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*

## **Agradecimientos**

Me gustaría expresar mi agradecimiento a todos aquellos que de una u otra forma han contribuido a hacer posible esta tesis.

Al profesor Ramiro Díez Lobato, por su maestría, su apoyo y su ayuda a lo largo de todos estos años

A los Doctores Alfonso Lagares y José Fernández Alen, mis directores de tesis. Sin ellos no habría sido posible hacer este trabajo, me han animado, apoyado, aconsejado y han dedicado parte de su vida personal para ayudarme en la elaboración de las publicaciones y la tesis.

A todos los demás adjuntos del Servicio de Neurocirugía, los Doctores Juanjo Rivas, Antonio Cabrera, Pedro Gómez, Rafael Alday (DEP), Pedro González, Ángel Pérez e Igor Paredes. Gracias por sus sabios consejos, su apoyo, su paciencia en el quirófano y su amistad desde que empecé la residencia

A los residentes que están y a los que se han ido (Rafael Martínez, Pablo Munarriz, Ana Castaño y Santiago Cepeda), por su paciencia y sus muchas horas trabajando a mi lado

Todos forman el Servicio de Neurocirugía del Hospital 12 de Octubre quienes me acogieron hace unos años y me han tratado como uno más de la familia

Así mismo quiero agradecer a los neurorradiólogos de nuestro hospital, las Dras. Ana Ramos y Elena Salvador, así como el Dr. Millán,

sin lo cuales no hubiera sido posible la elaboración de los artículos publicados y utilizados para la realización de la tesis

Mis padres, Luis y Conchi, y mis hermanos, Carlos y Jaime, porque gracias a ellos aprendí desde niño los valores y las aptitudes para llegar a ser como soy. Por que no han dejado de animarme en mi carrera como persona, como médico y como neurocirujano. A ellos les agradezco todo

Por último quiero agradecer de una forma muy especial a Nani el cariño, la paciencia, las horas robadas y todo el ánimo y el apoyo que me ha dado, sin importar el momento ni el lugar. Ella ha sabido entender mi profesión y mi dedicación y siempre ha estado a mi lado. Junto a ella están los pequeños Pablo, Luis y otro hijo que esperamos, y han sido el mejor estímulo para poder terminar esta tesis. A todos ellos va dirigido este trabajo con todo mi amor y cariño

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS EMPLEADAS**

ABC: área bajo la curva  
AC: arteriografía cerebral  
ACA: arteria cerebral anterior  
ACI: arteria carótida interna  
ACM: arteria cerebral media  
AI: aneurisma intracraneal  
AINE: antiinflamatorio no esteroideo  
AUC: área under the curve (área bajo la curva)  
BHE: barrera hematoencefálica  
CAT: curva de atenuación en el tiempo  
CBF: cerebral blood flow (flujo sanguíneo cerebral)  
CBV: cerebral blood volume (volumen sanguíneo cerebral)  
CT: computerized tomography (tomografía computerizada)  
CTP: computerized tomography of perfusión (tomografía computerizada de perfusión)  
DCD: daño cerebral diferido  
DCI: delayed cerebral injury (daño cerebral diferido)  
DM: diabetes mellitus  
DTC: Doppler transcraneal  
DVE: drenaje ventricular externo  
GDC: Guglielmi detachable coil  
HIV: hemorragia intraventricular  
HRQoL: health related quality of life (calidad de vida relacionada con la salud)  
HSA: hemorragia subaracnoidea  
HSAIPA: hemorragia subaracnoidea idiopática con patrón aneurismático en la TC  
HSAIPM: hemorragia subaracnoidea idiopática con patrón perimesencefálico en la TC  
HSAITC: hemorragia subaracnoidea idiopática con TC normal  
HTA: hipertensión arterial  
MRS: modified Rankin scale (escala modificada de Rankin)  
MTT: mean transit time (tiempo medio de tránsito)  
NIHSS: national institute of health severity scale (escala de gravedad del instituto nacional de salud)  
NIRS: near infrared spectroscopy (espectroscopia casi infrarroja)  
PIC: presión intracraneal  
PVE: proporción de la varianza explicada  
PVE<sub>m</sub>: proporción de la varianza explicada marginal  
PVE<sub>p</sub>: proporción de la varianza explicada parcial  
RM: resonancia magnética  
ROI: región of interest (región de interés)  
rTPA: recombinant tisular plasminogen activator (activador recombinante tisular del plasminógeno)  
SPECT: single photon emission computerized tomography (tomografía computerizada por emisión de fotones)  
TC: tomografía computerizada  
TCD: transcranial doppler (doppler transcraneal)  
TCP: tomografía computerizada de perfusión  
TTP: time to peak (tiempo al pico)  
WFNS: World Federation of Neurosurgical Societies (Federación Mundial de las Sociedades Neuroquirúrgicas)

# ÍNDICE

RESUMEN .....	1
1. Castellano.....	1
2. Inglés.....	8
INTRODUCCION .....	15
1. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.....	16
1.1 INCIDENCIA de la HSA.....	16
1.2 PREVALENCIA de los ANEURISMAS .....	18
1.3 ETIOLOGIA DE LA HSA.....	19
1.3.1 Aneurismas cerebrales .....	19
1.3.2 HSA no filiada o IDIOPÁTICA (HSAI) .....	20
1.3.3 OTRAS CAUSAS .....	22
1.4 FACTORES DE RIESGO .....	22
1.5 PATOGENIA de los ANEURISMAS .....	23
1.6 FISIOPATOLOGÍA de la HSA.....	25
2. DIAGNÓSTICO DE LA HSA. ESTUDIOS DE IMAGEN.....	28
2.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	28
2.2 PRUEBAS DE IMAGEN .....	29
2.2.1 Tomografía computerizada (TC).....	29
2.2.2 Punción lumbar.....	31
2.2.3 Resonancia Magnética .....	31
2.2.4 Angiografía cerebral (AC) .....	32
3. Historia natural de la HSA. El resangrado.....	33
3.1 Tratamiento médico general.....	34
3.2 Tratamiento específico del resangrado.....	35
3.2.1 Antifibrinolíticos .....	36
3.2.2 Clipaje y tratamiento endovascular .....	36
4. VASOSPASMO y Daño Cerebral Diferido.....	41
4.1 Epidemiología del vasospasmo.....	42
4.2 Patogenia del vasospasmo .....	43
4.3 Características clínicas.....	44
4.4 Técnicas diagnósticas .....	45
4.5 Prevención del vasospasmo.....	49
5. HIDROCEFALIA .....	53
6. PRONÓSTICO de la HSA .....	54
6.1 Métodos de evaluación del pronóstico final .....	54
6.2 Factores pronósticos.....	55
6.3 Escalas pronosticas.....	57
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....	64
MATERIAL Y MÉTODOS .....	67
1. Pacientes .....	67
2. Recolección de datos .....	70
3. Análisis de las imágenes .....	71

3.1 TC de perfusión .....	71
3.2 Estudio volumétrico.....	73
3.3 Análisis estadístico .....	74
<b>PUBLICACIONES</b> .....	83
<b>RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	112
1. Cambios en la PERFUSIÓN cerebral. TC de perfusión.....	113
2. Cuantificación del sangrado. Análisis volumétrico. ....	122
2.1 Escalas semicuantitativas y cualitativas .....	122
2.2 Medición cuantitativa y fiabilidad de las escalas .....	124
2.3 Volumetría, daño cerebral diferido y pronóstico .....	130
3. Valor pronóstico del volumen de sangre tras HSA.....	133
3.1 Capacidad predictiva del volumen de sangrado.....	134
3.2. Valor crítico del volumen de sangrado.....	136
4. Limitaciones de los trabajos. ....	141
<b>CONCLUSIONES</b> .....	145
<b>ANEXO. Escalas radiológicas mencionadas</b> .....	147
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	150

# Resumen

---

# RESUMEN

## 1. Castellano

*“VALOR PRONÓSTICO DEL VOLUMEN DE SANGRADO INTRACEREBRAL TRAS ROTURA DE ANEURISMA CEREBRAL”*

**Introducción:** Los aneurismas intracraneales son malformaciones vasculares de las arterias cerebrales cuya ruptura supone el vertido de sangre a distintos compartimentos cerebrales, principalmente el espacio subaracnoideo y el intraventricular, dando lugar a la hemorragia subaracnoidea (HSA).

Aunque la incidencia de esta enfermedad es menor que la de otras enfermedades cerebrovasculares, la HSA puede ser más devastadora, ya que afecta a una población más joven y presenta unas tasas de mortalidad cercanas al 30% y de morbilidad con mala recuperación funcional cercana al 30%.

Los principales factores pronósticos una vez que acontece el sangrado son la edad, la situación clínica inicial y el volumen del sangrado. Estos dos factores están íntimamente relacionados, ya que normalmente cuanto mayor es el volumen de sangre, peor es el grado clínico inicial.

Los mecanismos por los que se produce el daño neurológico que conduce a que los pacientes se presenten con peor grado clínico y vayan a tener un peor desenlace permanecen sin aclarar. El vertido inicial de sangre supone la puesta en marcha de varios mecanismos que pueden

influir en dichas variables. Por un lado, la acumulación rápida de sangre en una cavidad inextensible como es el cráneo (ya sea en las cisternas basales o en los ventrículos) favorece el aumento de la presión intracraneal, y por otro lado sirve como estímulo de distintas cascadas moleculares que desembocan en una alteración de la autorregulación, especialmente de la microcirculación cerebral. Estos últimos cambios traen distintas consecuencias como la aparición de microtrombos por microagregados plaquetarios, la degradación de la membrana basal o la depolarización cortical progresiva, que a su vez generan una alteración de la perfusión, el flujo y el metabolismo cerebral. Esta situación puede explicar por si sola la presentación con un mala situación clínica inicial y predisponer a que un segundo insulto no pueda ser compensado adecuadamente y aparezca el daño cerebral diferido, ensombreciendo el pronóstico

Existen varias técnicas capaces de medir los cambios de perfusión y todos coinciden en que existe una disminución global del flujo sanguíneo que afecta de forma global a ambos hemisferios y que se perpetua en el tiempo, por lo que parece que el daño neurológico es más por las alteraciones de la perfusión que por la presión intracraneal elevada. Estas técnicas son poco aplicables en la práctica clínica habitual, por lo que sería necesario una técnica sencilla capaz de detectar estas anomalías, como la TC de perfusión. Gracias a ella se pueden detectar anomalías en el flujo o el volumen de sangre cerebral,

así como los tiempos circulatorios y puede detectar los cambios que se producen en el momento del sangrado agudo.

Para medir adecuadamente el volumen de sangre se han propuesto numerosas escalas radiológicas, la mayoría cualitativas y alguna semicuantitativa, pero todas ellas presentan limitaciones como una gran variabilidad interobservador, definiciones difusas o equívocas o una correlación moderada con el pronóstico. Por ello surgen las medidas cuantitativas, basadas en métodos semiautomáticos, como la determinación de las áreas de interés (del inglés ROI) o el método Cavalieri. Debido a que son mediciones que exigen un tiempo más largo que las cualitativas y las semicuantitativas para llevarlas a cabo, no hay grandes series de pacientes en los que se haya aplicado estas mediciones y ninguno ha analizado la fiabilidad de estas mediciones en términos de reproducibilidad entre los posibles métodos y los distintos observadores, así como tampoco se han comparado con las escalas mencionadas previamente.

Parece claro que, según lo propuesto por numerosos autores, conforme aumenta la cantidad de sangre, también empeora el pronóstico. Esta afirmación está basada en mediciones cualitativas o semicuantitativas del sangrado por lo es posible que una medición más precisa del volumen de sangre tenga una mejor correlación con el pronóstico y con los otros factores clínicos que influyen en el mismo.

**Hipótesis y Objetivos.** Se plantean tres hipótesis de trabajo:

- 1) Cuanto mayor es la gravedad del sangrado subaracnoideo, más alteraciones se producen en la microcirculación cerebral y puede condicionar el pronóstico de la enfermedad.
- 2) Los métodos de medición cuantitativa de volumen del sangrado subaracnoideo pueden ser más fiables y reproducibles que los no cuantitativos, mejorando la capacidad pronóstica.
- 3) Es posible que exista un valor del volumen de sangre extravasada a partir del cual empeora claramente el pronóstico de la enfermedad

El objetivo principal de la línea de trabajo es “Establecer una relación entre la cantidad de sangre vertida al espacio subaracnoideo y el pronóstico de la enfermedad”. Y los objetivos particulares

- 1) Analizar los cambios que se producen en la perfusión cerebral en el momento agudo del sangrado como medición inicial de la gravedad del mismo y del daño cerebral mediante el TC de perfusión
- 2) Establecer si existe relación entre los cambios en la perfusión cerebral y la cantidad de sangre, así como con el pronóstico
- 3) Comparar dos métodos cuantitativos para medir el volumen del sangrado y establecer la fiabilidad y reproducibilidad de los métodos.
- 4) Comparar los métodos cuantitativos con los semicuantitativos y cualitativos, y establecer su capacidad para predecir el daño isquémico diferido y el pronóstico
- 5) Establecer si existe una relación entre el volumen del sangrado inicial en los distintos compartimentos cerebrales y la aparición de daño cerebral diferido y el resultado final.

6) Identificar, si existe, un volumen crítico de sangre a partir del cual el pronóstico empeora

**Resultados.** En los pacientes que han sufrido una HSA existe un aumento de las alteraciones de la perfusión cuanto mayor es el volumen del sangrado inicial. De esta forma, el parámetro que mayor y mejor relación tiene con el volumen de sangrado inicial, el grado clínico y el desenlace final es el tiempo medio de tránsito (MTT). Cuando el tiempo medio de tránsito es superior a los 5.9 seg, existe un riesgo veinte veces mayor de peor pronóstico y una mayor posibilidad de desarrollar daño cerebral diferido.

Las distintas formas de cuantificar el sangrado de forma cualitativa muestran unos índices de reproducibilidad interobservador moderadas (índices  $k < 0.65$ ), mientras que las mediciones volumétricas y semicuantitativas mostraron un reproducibilidad mucho mas fuerte. Dicha fortaleza se comprobó para todos los volúmenes medidos, expresada en unos buenos coeficientes de correlación intraclase y concordancia interobservador e intermétodo. Los volúmenes más altos de sangrado estaban relacionados con un peor pronóstico y un mayor riesgo de desarrollar daño cerebral diferido, aumentando la proporción de pacientes de cada grupo con cada cuartil de sangrado. Esta relación se mantiene aún después de ajustar por los principales factores pronósticos clínicos. Al comparar las mediciones volumétricas con las escalas cualitativas, las primeras muestran una mayor área bajo la

curva y tienen una mejor capacidad predictiva de mal pronóstico y desarrollo de DCD que las segundas.

Los volúmenes de sangrado, tanto cisternal como total se comportan como factores independientes de mal pronóstico, junto al grado clínico inicial y la edad. Al calcular estos factores entre sí en cuanto a la proporción de la varianza explicada, el volumen de sangrado constituye el segundo factor más importante a la hora de determinar el pronóstico, solo por detrás del grado clínico inicial. El punto de corte a partir del cual empeora claramente el pronóstico de los pacientes, correspondiendo a los 20 ml.

### **Conclusiones.**

- 1) Las anomalías fisiopatológicas que se producen en la circulación cerebral en el momento agudo del sangrado pueden ser estudiadas de una manera rápida y sencilla mediante el TC de perfusión.
- 2) Las anomalías de la perfusión detectadas están relacionadas con la gravedad del sangrado inicial así como con la cantidad de sangre extravasada tras la ruptura del aneurisma, influyendo en el pronóstico final.
- 3) La cuantificación del volumen del volumen de sangre subaracnoidea es factible, fiable y reproducible, disminuyendo la variabilidad interobservador de las escalas cualitativas y semicuantitativas.

- 4) La cuantificación del volumen del volumen de sangre presenta una mayor y mejor capacidad pronóstica a la hora de determinar la aparición de daño cerebral diferido y el resultado final
- 5) Cuanto mayor es el volumen de sangrado tras la ruptura del aneurisma, peor es el desenlace final, independientemente del compartimento afectado.
- 6) Existe un volumen de sangre, ya sea subaracnoideo o total, a partir del cual existe un empeoramiento claro del pronóstico. Dicho punto de corte se establece en los 20cc.

## **2. Inglés.**

### *“PROGNOSTIC VALUE OF THE INTRACEREBRAL BLEEDING VOLUME AFTER CEREBRAL ANEURYSM RUPTURE”*

**Introduction.** Intracranial aneurysms are vascular malformations of the cerebral arteries whose rupture supposes the spill of blood into different cerebral compartments, mainly the subarachnoid space, giving place to the subarachnoid hemorrhage (SAH).

Although the incidence of this disease is lower than other cerebrovascular diseases, the SAH may be more devastating, since it affects younger people and presents a mortality rate close to 30% and a morbidity rate with bad functional recovery nearby 30%.

The main prognostic factors once the bleeding has happened are age, initial clinical situation and bleeding volume. These two factors are closely related considering that the larger the bleeding volume is, the worst the initial clinical grade is.

The mechanisms of the neurological damage that leads to the worst initial clinical grade and to a worst prognosis remain unclear. The initial bleeding spill supposes the turning on of several mechanisms that could influence in those variables. On one hand, the fast accumulation of blood within an inextensible cavity like the cranium (both in basal cisterns or inside the ventricles) favors the increasing of the intracranial pressure and, on the other hand, acts as a trigger for different molecular cascades which lead to an impairment of the

autoregulation, specially of the cerebral microcirculation. These changes bring different consequences like the appearance of microthrombus by platelets microaggregates, the basal membrane degradation and the spreading cortical depolarization, all of which generate an impairment in the cerebral perfusion, cerebral blood flow and metabolism. This situation can explain by itself the initial poor clinical grade and predisposes the brain to a second insult which cannot be adequately compensated, thus appearing the delayed cerebral injury (DCI), casting a shadow over the prognosis.

There are several techniques which can measure the perfusion changes and all of them agree with a global blood flow decrease which affects both hemispheres and is perpetuated in time. Thus the neurological injury seems to be related to the perfusion disturbances more than to increased ICP. These techniques are difficult to use within the usual clinical practice, so easier techniques would be necessary to detect those disturbances, like perfusion CT. Thanks to it, it is possible to detect cerebral blood flow or volume anomalies, as well as circulatory times, so detecting the changes which take place in the acute moment.

To achieve a more precise measurement of the bleeding volume, several radiological scales have been proposed, either qualitative or semiquantitative, but all of them have limitations like a low interobserver reproducibility, diffuse definitions or moderate correlation with prognosis. Due to all this things, the quantitative measures arise, based on semiautomatic methods, like the determination of the region

of interest (ROI) and the Cavalieri method. As they are time consuming measures, there are very few series of patients with this methods and no one has analyzed the reliability of these volumetric measures in terms of interrater or intermethod reproducibility, and their comparison with the previously mentioned scales is limited.

It seems clear that, as previously proposed by other authors, as the amount of blood increases, the prognosis worsens. This statement is based on qualitative or semiquantitative measures of the bleeding, so it is possible that a more precise measurement of the bleeding volume had a better correlation with prognosis and with the other clinical factors which have influence in the prognosis.

**Hypothesis and Objectives.** There are three hypothesis:

- 1) As the subarachnoid bleeding severity increases, there are more cerebral microcirculation impairments and could determine the final outcome.
- 2) The quantitative measurement methods for subarachnoid bleeding could be more reliable and reproducible than those non quantitative, improving the predictive ability.
- 3) There could be a bleeding volume from which the outcome clearly worsens.

The **main objective** is “To establish a relationship between the bleeding volume within the subarachnoid space and the disease prognosis”. The secondary objectives are:

- 1) Analyzing the changes that take place within the cerebral perfusion in the acute moment of the bleeding as an initial measure of the severity of the same and of the brain injury by means of the perfusion CT.
- 2) Establishing if there is a relationship between the cerebral perfusion changes and the amount of bleeding, as well as with the outcome.
- 3) Comparing two quantitative methods to measure the bleeding volume and establishing the reliability and reproducibility of the methods.
- 4) Comparing the quantitative methods with the semiquantitative and qualitative ones, and establishing their ability to predict delayed cerebral injury and the outcome.
- 5) Establishing if there is a relationship between the initial bleeding volume within the different cerebral compartments and the development of delayed cerebral injury and the outcome.
- 6) Identify, if it exists, a critical volume beyond which the prognosis worsens.

**Results.** As the initial bleeding volume increases there are more cerebral perfusion impairments in those patients suffering a SAH. This way, the parameter which has the larger and better relationship with the initial bleeding volume, the clinical grade and the final prognosis is the mean transit time (MTT). When the MTT is above 5.9 sec, there is a

twenty-fold increase of the risk of poor outcome and a higher chance of developing delayed cerebral injury.

The different qualitative ways of measuring the bleeding show a moderate interobserver reproducibility index (weighted  $\kappa < 0.65$ ), whereas the volumetric and semiquantitative measurements showed a stronger reproducibility. Reliability was very high for all quantitative measures as expressed by the intraclass correlation coefficient for intermethod and interobserver agreement. Larger volumes were related to poor outcome and a higher risk of developing delayed cerebral injury, and the proportion of patients of each group increased with each quartile. This relation was maintained after adjusting for the main clinical factors related to outcome. When comparing the volumetric measures with the qualitative scales, the former show a higher AUC and have a better discriminative ability for predicting the development of DCI and outcome than the latter.

Bleeding volumes, both cisternal and total, behave like independent poor prognostic factors, together with initial clinical grade and age. The bleeding volume constitutes the second more important factor upon determining the prognosis, just behind the initial clinical grade when analyzing the proportion of explained variance. The cut point beyond which the prognosis clearly worsens is set at 20 ml,

### **Conclusions.**

- 1) The physiopathological anomalies which take place within the cerebral perfusion in the acute setting of the bleeding can be studied in a simple and fast way by means of the perfusion CT.
- 2) The perfusion impairments detected are related to the initial bleeding severity as well as with the amount of blood spilled following the aneurism rupture, thus affecting the final outcome.
- 3) The measurement of the bleeding volume is possible, reliable and reproducible, diminishing the interobserver variability of the qualitative and semiquantitative scales.
- 4) The quantification of the bleeding volume shows a higher and better prognostic ability when determining the risk of developing delayed cerebral injury and the final outcome.
- 5) The larger the bleeding volume after the aneurism is, the worst the final outcome is, independently of the affected compartment.
- 6) There is a volume of bleeding, either subarachnoid or total, beyond which there is a clear worsening of the outcome. This cut off point is set in 20 cc.

# **Introducción**

---

## INTRODUCCION

Los aneurismas intracraneales son (AI) son dilataciones adquiridas de las arterias cerebrales que se localizan típicamente en los puntos de ramificación arterial próximos a la base de cráneo. Cuando se produce la ruptura de uno de ellos, se vierte el sangrado al espacio subaracnoideo, lo que da lugar a la aparición de la hemorragia subaracnoidea (HSA).

La presentación clínica suele consistir típicamente en una cefalea de aparición brusca, que alcanza rápidamente una gran intensidad, hasta el punto de poder ser considerada por el paciente como la peor de su vida. Dependiendo de la gravedad del sangrado, la clínica puede variar desde una leve cefalea con náuseas y/o vómitos, acompañada o no de algún déficit focal o rigidez nuchal, hasta una cefalea en estallido seguida de pérdida de conciencia y, eventualmente, muerte del paciente. A pesar de la forma de presentación característica, el diagnóstico diferencial con otras entidades puede ser difícil y no llegar a diagnosticarse.

En los últimos años se han producido multitud de avances en la técnicas diagnósticas y terapéuticas de la hemorragia subaracnoidea y los aneurismas intracraneales, lo cual unido a la actualización constante de las Guías de manejo clínico, han hecho que sea posible que la atención global a los pacientes que sufren esta enfermedad sea mucho mejor. A pesar de ello se ha producido sólo una leve mejoría de

las cifras de incidencia, morbilidad y mortalidad de la enfermedad. A día de hoy, aunque solo suponga el 5% de todos los accidentes cerebrovasculares, el hecho de afectar a una población más joven que el ictus isquémico o la hemorragia intraparenquimatosa, hace que la HSA sea la responsable de un cuarto de los años de vida perdidos y discapacidad en el seno de dichas enfermedades.

## **1. HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA.**

### 1.1 INCIDENCIA de la HSA

Existe una gran variación en la incidencia anual de HSA en la diferentes regiones del mundo, de forma que en un estudio reciente de la Organización Mundial de la Salud se encuentra una diferencia de hasta 10 veces en la incidencia anual de HSA ajustada por la edad en países de Europa y Asia, desde los 2.0 por 100000 habitantes en China hasta los 22.5 casos por 100000 habitantes en Finlandia (1). Una revisión sistemática posterior encontró una incidencia en Japón cercana a la mencionada en Finlandia y una menor incidencia en los países del Centro y el Sur de América, estableciendo una media en el resto de las poblaciones mundiales de 9.1 casos por 100000 habitantes (2). La incidencia en los EEUU parece que puede ser algo más elevada, con una media de 9.7 casos por 100000 habitantes si atendemos a los estudios poblacionales y de 14.5 casos por 100000 habitantes si lo estimamos a partir de las altas codificadas en los hospitales (3). No

existen datos epidemiológicos generales en nuestro país sobre la incidencia de esta enfermedad, salvo algún dato parcial reportado para una determinada región siendo la incidencia reportada menor que en otros países y no superando los 5 casos por 100000 habitantes (4-6),. Recientemente en la actualización de la Guías españolas del manejo de la HSA, se ha realizado una aproximación de la incidencia de HSA en nuestro país, obteniendo una incidencia de 6,1 casos por 100000 habitantes (7).

Estas cifras se han mantenido estables a lo largo del tiempo, de forma que una revisión sistemática reciente muestra tan solo un ligero descenso en países distintos a Japón, Finlandia y Centro-Sudamérica (2).

La mayoría de los estudios muestran un aumento de la incidencia con la edad, siendo la mediana de presentación los 50-60 años (1, 8, 9), con un descenso en las últimas décadas de la vida (2, 10) y con una incidencia muy baja en niños, estimada en 0.18 -2.0 por 100000 habitantes (11).

A partir de numerosos estudios se hace evidente una relación de la incidencia de la enfermedad con el sexo, de forma que es más frecuente en mujeres, pero con variaciones según la edad, de esta manera la incidencia es mayor en hombres entre los 25-45 años, en las mujeres entre los 55-85 años, y en los hombres a partir de los 85 años (2, 12, 13).

En cuanto a las diferencias raciales y étnicas, parece que hay una mayor incidencia de esta enfermedad en las poblaciones de raza negra a hispánica respecto a la raza blanca americana (3, 14).

## 1.2 PREVALENCIA de los ANEURISMAS

La prevalencia exacta de los aneurismas intracraneales es difícil de establecer ya que hay diferencias notables en la misma según los estudios estén basados en pruebas de imagen diferentes como la RM o la arteriografía o sólo presten atención a las autopsias. Por otro lado, también oscila en función de la edad, comorbilidad (arterioesclerosis, poliquistosis renal o adenomas de hipófisis), historia familiar o sexo de la población que se ha estudiado.

En un estudio reciente basado en un meta-análisis, concluyen que la prevalencia para una población sin comorbilidad, con un porcentaje de hombres y mujeres del 50% y una edad media de 50 años, sería de 3,2%. Esta prevalencia se ve modificada por la presencia de poliquistosis familiar, la historia familiar positiva de AI, la edad y el sexo, pero no por la región. De este modo no se identifica una mayor prevalencia de aneurismas intracraneales en Finlandia y Japón (15).

La principal limitación de dicho análisis es la posibilidad de haber incluido en el grupo de referencia a un porcentaje de personas fumadoras y/o con hipertensión arterial (principales factores de formación, crecimiento y ruptura de un aneurisma), y no haber podido

separar el efecto de dicha inclusión, por lo que es posible que esta población tenga una prevalencia menor que la mencionada.

Si tenemos en cuenta la comorbilidad, la prevalencia de aneurismas aumenta en aquellos pacientes con una poliquistosis renal o una historia familiar de HSA secundaria a rotura de aneurismas intracraneales, constituyendo ambas poblaciones, grupos de riesgos en los que se puede realizar screening de aneurismas mediante técnicas de imagen como la AngioRM o el AngioTC (16-20).

### 1.3 ETIOLOGIA DE LA HSA

#### **1.3.1 Aneurismas cerebrales**

La causa más frecuente de la HSA, representando hasta el 80% de los casos (21), es la ruptura de un aneurisma cerebral. Los aneurismas son malformaciones vasculares en las que se produce una dilatación permanente de la pared de un vaso, principalmente arterial, y pueden clasificarse según el tamaño, la forma, la localización, la etiología o la patología de los mismos. La gran mayoría de los aneurismas (hasta el 98%) son dilataciones en forma de saco (saculares), existiendo un pequeño porcentaje de aneurismas de otro tipo: disecantes, micóticos (de origen infeccioso), traumáticos y arterioescleróticos (fusiformes).

La localización de los aneurismas que han sangrado ha sido estudiada en numerosas series clínicas y autópsicas, arrojando unos

datos variables. Así, la localización más frecuente sería la arteria carótida interna (24-41% del total), seguida de la cerebral anterior y comunicante anterior (30-39%), la arteria cerebral media (20-33%) y el sistema vertebrobasilar (4-12%). En el 15-30% de los paciente se encuentra más de un aneurisma cerebral (22).

Habitualmente los aneurismas saculares se clasifican en función del tamaño, en pequeños (menos de 12 mm), grandes (entre 12 y 25 mm) y gigantes (más de 25 mm). Lo más frecuente es que se trate de aneurismas de pequeño tamaño, hasta el 80% de los mismos, siendo más raros los grandes (19%) y los gigantes (2%). En un estudio prospectivo basado en autopsias, el tamaño medio de los aneurismas rotos era de 8,6 mm y el de no rotos, de 4,7 mm (23-25). Los aneurismas menores de 3 mm raramente se rompen ni dan síntomas, mientras que los que se rompen suelen tener un tamaño medio de entre 5 y 15 mm. Los últimos estudios incluidos en las guías americanas muestran que el riesgo de sangrado de los AI es mayor cuando el tamaño de los mismos es superior a los 7 mm (26).

### **1.3.2 HSA no filiada o IDIOPÁTICA (HSAI)**

Se denominan así a hemorragias que ocurren en el espacio subaracnoideo y cuya causa no es posible filiar. Este tipo de hemorragias representa en torno al 15-20% de todas las HSA, suponiendo en nuestro medio, por razones aún no determinadas, hasta un 30% del total de las HSA. En su conjunto, la presentación y el curso

clínico, así como la evolución final de los enfermos es más benigna comparada con la HSA de causa aneurismática, siendo el riesgo de resangrado e isquemia del 6 y 13 % respectivamente (16, 27-29).

Los enfermos con HSAI se pueden clasificar, en función del TC de cráneo realizado al ingreso, en tres grupos (29, 30): a) pacientes con TC normal y diagnóstico mediante punción lumbar (HSAITCN); b) paciente con patón de sangrado perimesencefálico puro (HSAIPM); en este caso el centro del sangrado se sitúa anteriormente al tronco del encéfalo, con o sin extensión del mismo a la porción anterior de la cisterna ambiens o a la porción basal de la cisterna silviana medial, admitiéndose leve tinte de la cisterna interhemisférica basal y depósito en leve en ambas astas occipitales, quedando excluidos aquellos casos con sangre en las cisternas insulares; c) pacientes con sangrado sugestivo de rotura de aneurisma (HSAIPA). Es importante distinguir estos patrones ya que los pacientes que sufren HSAITCN y HSAIPM tienen un pronóstico mucho mejor, mientras que los pacientes con HSAIPA presentan un cuadro clínico inicial más grave y una mayor frecuencia de complicaciones sistémicas, isquemia cerebral e hidrocefalia. En este caso, si se confirma la ausencia de anomalías vasculares responsables del sangrado tras una segunda arteriografía (es posible encontrar lesiones vasculares al repetir el procedimiento hasta en un 15% de los casos, siendo la primera normal), el pronóstico a largo plazo es similar al de los otros subgrupos de HSAI (28-30).

### **1.3.3 OTRAS CAUSAS**

Existen otras muchas causas posibles de HSA, aunque son raras y habitualmente presentan características propias que hacen sospechar el diagnóstico. Entre dichas causas se encuentran disecciones arteriales, malformaciones arteriovenosas cerebrales, fistulas durales, malformaciones vasculares espinales, aneurismas micóticos, apoplejías hipofisarias o abuso de drogas simpaticomiméticas como la cocaína

### **1.4 FACTORES DE RIESGO**

Los factores de riesgo se puede dividir según lo sean para la formación, el crecimiento o la ruptura de los aneurismas. Los principales factores de riesgo quedan establecidos en la Tabla 1 (12, 16-18, 31-33), siendo los principales factores relacionados tanto con la formación como con el crecimiento y la ruptura, la hipertensión arterial y el tabaco. La influencia de la actividad física ha sido estudiada por numerosos autores, de forma que entre un 20 y 40% de las HSA ocurren durante la realización de algún esfuerzo físico. No obstante, en algunas series, hasta un 36% de los casos ocurren durante el sueño. Por otro lado, la realización de ejercicio habitual ha demostrado disminuir el riesgo de HSA, aumentando el mismo en aquellas personas que no realizan actividad física alguna (12, 17, 20, 34-36)

<b>FACTORES DE RIESGO</b>
<b>MODIFICABLES</b>
Tabaco
Hipertensión arterial
Consumo excesivo de alcohol
Consumo de drogas simpaticomiméticas
<b>NO MODIFICABLES</b>
Edad > 50 años
Sexo femenino
Historia previa de HSA
Historia familiar de AI o HSA
Síndromes genéticos (poliquistosis, Ehlers-Danlos)
<b>DEPENDIENTES DEL ANEURISMA</b>
Aneurismas sintomáticos
Tamaño superior a 7 mm
Crecimiento del aneurisma
Localización en circulación posterior

Tabla1. Factores de riesgo de ruptura de un aneurisma cerebral

### 1.5 PATOGENIA de los ANEURISMAS

Los mecanismos de formación y crecimiento de los aneurismas no se conocen bien, si bien existen dos grandes hipótesis, la teoría congénita y la degenerativa ((32, 37).

La primera de ellas se basa en estudios familiares que han identificado predisposición genética a sufrir defectos en los vasos sanguíneos. Los últimos estudios muestran una frecuencia de historia familiar de AI de entre el 7 y el 20%, siendo este porcentaje algo mayor en aquellas personas con familiares de primer grado que han sufrido una HSA y especialmente si son dos o más los familiares que han presentado el sangrado. El patrón de herencia de las alteraciones genéticas responsables de la aparición de los mismos no está claro pero puede corresponder a una herencia autosómica dominante, habiéndose llegado a identificar varios loci que pueden estar implicados, si bien solo 4 han podido ser replicados en diferentes poblaciones. También existen series que demuestran una asociación entre la formación de aneurismas y trastornos sistémicos de la pared vascular, como el síndrome de Ehlers-Danlos o el de Marfan, existiendo otras posibles asociaciones con la poliquistosis renal, la displasia fibromuscular, la coartación de aorta o el enanismo primario osteodisplásico microcefálico (EPOM).

La teoría degenerativa, por el contrario, se apoya en el aumento que se ha observado de los aneurismas con la edad y la asociación entre aneurismas y factores exógenos como el tabaco, la hipertensión o el abuso de alcohol

Los sitios más frecuentes de formación de los aneurismas son las bifurcaciones y tortuosidades con radios de curvatura pequeños , como ocurre en las arterias del polígono de Willis. En estas localizaciones

existe un alto estrés hemodinámico y unos patrones complejos de flujo, que han sido implicados en las fases iniciales de la formación de aneurismas. Otros estudios también apoyan el papel de las fuerzas hemodinámicas como responsables de la génesis, crecimiento y ruptura de los aneurismas intracraneales. Sin embargo, existen bifurcaciones similares a las cerebrales en otras parte del organismo y no presentan tanta frecuencia de aneurismas, por lo que la estructura arterial parece jugar un papel muy importante ((32, 38, 39).

### 1.6 FISIOPATOLOGÍA de la HSA.

Para el estudio de dicha fisiopatología se debe recurrir a modelos en animales o a la medición de los posibles eventos que ocurren en el ser humano mediante distintas técnicas diagnósticas y terapéuticas (40-63).

Gracias a ellos se acuña el término **“Daño Cerebral Agudo o Temprano”** de la HSA, para describir el daño que se produce en el cerebro en la fase aguda del sangrado (41, 42, 44, 46, 50, 51, 53, 58, 61), y en el que pivotan tres grandes factores, el coágulo de sangre, la elevación de la presión intracraneal y la alteración de la microcirculación cerebral

Numerosos estudios han propuesto que el sangrado inicial, con la extravasación de la sangre hacia el espacio extravascular tendría una doble repercusión:

- De un lado provocaría un **aumento de presión intracraneal** (42, 43, 64), con menor capacidad de respuesta por parte de la autorregulación cerebral debido a la violencia del vertido de sangre comparado con otras hemorragias donde el sangrado se produce a menor velocidad.

- Por otro lado supondría el estímulo por el cual se pondrían en marcha numerosas **cascadas inflamatorias** (42-45, 50, 65) cuyo efecto final tendría lugar sobre la vascularización cerebral a todos los niveles y de forma global.

Ambos fenómenos conducirían a una **isquemia global** y una disminución de la **presión de perfusión**. Estos factores no serían los únicos responsables del daño cerebral, ya que la disminución del flujo sanguíneo cerebral puede ocurrir en ausencia de PIC elevada o cuando esta se ha controlado en cifras normales, existiendo así mismo una disminución del metabolismo cerebral. Las causas de dicha disminución del flujo y del metabolismo no están claras, y pueden participar numerosos procesos entre los que se incluyen los **agregados plaquetarios con microtrombos** en los pequeños vasos sanguíneos o la **degradación de la membrana basal** de las células endoteliales, con el consiguiente daño a la barrera hematoencefálica; todo ello secundario a la actuación de moléculas como el óxido nítrico y las metaloproteasas.

Otro de los mecanismos propuestos y más atractivos es la aparición de una **depolarización cortical progresiva**, (42, 45, 47, 50-52, 60-63) activada por un estímulo presente en el coágulo de sangre

(p.ej. hemoglobina o potasio), que puede desencadenar a su vez mecanismos relacionados con los ya descritos, agravando todavía más la disminución del flujo y del metabolismo cerebral.

Dicha reducción no ha demostrado ser suficiente por sí sola para generar zonas de isquemia en estudios en animales, pero sí parece ser suficiente para sensibilizar al parénquima cerebral ante nuevos insultos, como una caída de tensión arterial, de acuerdo con la **teoría del control dual de Harper**. Según esta teoría la microcirculación cerebral compensa las alteraciones en forma de espasmo que pudieran ocurrir en las arterias de mayor calibre (autorregulación cerebral), pero con la aparición de un primer insulto como el descrito, la capacidad de compensación se lleva al límite, lo que ocasiona que con un segundo insulto la autorregulación fracasa y no es capaz de compensar, produciéndose una alteración de la perfusión cerebral que puede terminar con la isquemia del tejido (42, 46).

Numerosos estudios recientes han mostrado, mediante técnicas que miden dicha capacidad de autorregulación, que podría ser un factor que determine la aparición de daño cerebral diferido y el pronóstico final. Estos hallazgos despertaron el interés por ver si una actuación sobre la autorregulación cerebral podría mejorar el daño cerebral diferido y el pronóstico final, pero un ensayo clínico reciente con simvastatina (un fármaco capaz de actuar sobre la autorregulación cerebral) ha mostrado ineficacia tanto a la hora de evitar el daño isquémico diferido así como de mejorar el pronóstico.(66)

Estos cambios respaldan la hipótesis de que la isquemia global tras la HSA es diferente a la que ocurre en otros eventos (como el infarto de miocardio), probablemente porque se produce un estado de mayor inflamación, estrés oxidativo y otros procesos, relacionados con la extravasación de sangre, lo que a su vez hace pensar que cuanto mayor sea el volumen de sangrado y su gravedad, mayores cambios se van a producir en estos pacientes .

## **2. DIAGNÓSTICO DE LA HSA. ESTUDIOS DE IMAGEN**

### **2.1 PRESENTACIÓN CLÍNICA**

La presentación clínica de la HSA es una de las más distintivas en la medicina (26, 36, 37, 67). El síntoma principal en el paciente despierto es la cefalea, descrita “como la peor que he tenido en mi vida”. Se caracteriza por ser extremadamente súbita y alcanzar la máxima intensidad casi inmediatamente (cefalea en trueno) y aparece en el 80% de los pacientes. De los pacientes que acuden a Urgencias aquejando una cefalea explosiva, el 90% son cefaleas benignas, mientras que el 10% son debidas a HSA (68). En ocasiones se ve precedida, en un 10-43% de los casos, de una cefalea centinela. Esta cefalea de menor intensidad se produce por un pequeño sangrado o crecimiento del aneurisma que puede producirse como señal de aviso del verdadero sangrado. La aparición de dicha cefalea aumenta la posibilidad de sangrado en 10 veces.

La cefalea puede presentarse asociada a uno o más síntomas, como las náuseas o los vómitos, que aparecen en el 70% de los casos, si bien también están presentes en la mitad de los pacientes con cefaleas en racimos. La rigidez nuchal es típica de las formas aneurismáticas de HSA pero tarda horas en desarrollarse. Las hemorragias oculares pueden aparecer en algo menos del 20% de los casos, en forma de hemorragias subhialoideas o hemorragias vítreas (Síndrome de Terson).

En ocasiones la ruptura de aneurismas en localizaciones específicas puede producir síntomas o signos focales que nos pueden orientar al diagnóstico: debilidad transitoria en miembros inferiores en aneurismas de arteria comunicante anterior, hemiparesia o afasia en aneurismas de arteria cerebral media , parálisis de oculomotores en aneurismas de arteria comunicante posterior, etc.

Por desgracia la ruptura de un aneurisma cerebral puede ocasionar la muerte súbita del paciente en un 12-15% de los casos, de forma que muchos no llegan a ser atendidos en un hospital.

En otras ocasiones la forma de presentación no incluye los síntomas habituales de forma que pueden aparecer crisis comiciales (6-15%) o síndrome confusional (1-2%)

## 2.2 PRUEBAS DE IMAGEN

### **2.2.1 Tomografía computerizada (TC)**

Ante la sospecha clínica de HSA, la primera prueba a realizar es una TC craneal. Si se realiza en las primeras 24 horas, se detectará

sangre en el espacio subaracnoideo en más del 90% de los casos, disminuyendo la sensibilidad de la prueba con el paso de los días, de forma que al 5° día es menor del 60% (7, 26, 69). Actualmente la posibilidad de falsos negativos es menor del 2% mientras que también pueden existir falsos positivos en caso de existir edema cerebral difuso con congestión venosa, lo que puede dar imágenes similares a la HSA.

Además del diagnóstico del sangrado, nos proporciona información posible origen del mismo, así como de la presencia de complicaciones secundarias como la hidrocefalia, con o sin sangrado intraventricular, hematomas intraparenquimatosos o complicaciones isquémicas.

El volumen y la localización de la sangre también nos ofrece una idea de la posibilidad de aparición de vasospasmo, isquemia cerebral diferida y del pronóstico tras una HSA.

La angiografía por TC (AngioTC), está basada en la TC helicoidal, siendo más rápida y menos invasiva que la angiografía convencional. Cuando han sido comparados ambos métodos, la sensibilidad del AngioTC ha sido buena (96-97%) y la especificidad todavía mejor (90-100%). La principales limitaciones de esta técnica se presentan en la dificultad para identificar aneurismas menores de 5 mm y los que están localizados en la base craneal. Actualmente dicha limitación puede compensarse con una nueva técnica denominada AngioTC-MMBE, que permite la eliminación del hueso en el TC y visualizar los aneurismas desde cualquier orientación (7, 26, 69).

### **2.2.2 Punción lumbar**

Si la sospecha clínica es muy alta y la TC realizada no muestra sangrado, estaría indicado la realización de una punción lumbar. No debe realizarse antes de las 6-12 horas del sangrado ya la detección de xantocromía (pigmentación amarilla) requiere que los eritrocitos se lisen y se forme la bilirrubina y la oxihemoglobina. La detección de la misma mediante espectrofotometría es la prueba más sensible para la detección de sangre en LCR y permite distinguirla de una punción traumática (7, 26, 69, 70).

### **2.2.3 Resonancia Magnética**

Las secuencias FLAIR (FLuid Attenuated Inversion Recovery) de la RM son tan sensibles como la TC para detectar la HSA en fases precoces, por lo que no suele ser de utilidad en dicha fase. Sin embargo, a medida que pasa el tiempo tras la HSA; la sensibilidad de la TC disminuye y la de la RM aumenta, manteniéndose incluso hasta 40 días después. Debido a ello, la RM queda reservada para aquellos casos de TC negativo y LCR positivo o dudoso.

La RM también tiene secuencias, como la AngioRM 3D-TOF, que permite la valoración de aneurismas complejos y trombosados, si bien pierde sensibilidad en caso de aneurismas de pequeño tamaño o muy cerca de la base de cráneo. Esta técnica es cada vez más útil en el seguimiento de aneurismas que han sido tratados por técnicas endovasculares, evitando así angiografías periódicas (7, 26, 69, 70)

#### **2.2.4 Angiografía cerebral (AC)**

Actualmente sigue siendo la “prueba de oro” para la detección de aneurismas cerebrales en pacientes con HSA. La incidencia de aneurismas múltiples así como la posibilidad de asociar otras anomalías vasculares, hacen recomendable el estudio de 4 vasos (ambas arterias carótidas y ambas arterias vertebrales).

Para una completa evaluación debemos identificar el número de aneurismas (el más grande y el más proximal suele ser el responsable del sangrado), definir el cuello y la cúpula, su tamaño y la relación entre ambos, la orientación, la relación con la arteria de origen y las ramas y la presencia de vasospasmo. La introducción de las técnicas 3D en la angiografía permiten valorar mucho mejor todas estas relaciones.

La AC no está exenta de riesgo, si bien el porcentaje de complicaciones está en torno al 1,8-2,1% según series. La ruptura del aneurisma durante el procedimiento es raro, con un porcentaje inferior al 0,5% según el primer estudio cooperativo. Este estudio y otro más recientes sugieren que puede existir un leve aumento del riesgo en pacientes en mal grado clínico, aneurismas carotídeos y en las primeras 6 horas del sangrado.

A pesar de ser la prueba de elección de las distintas pruebas de imagen, hasta un 30% de los pacientes con HSA, pueden presentar una AC negativa. Esto puede sugerir que dicho sangrado puede estar causado por otras causas (ya descritas) o bien que no ha sido posible detectar el aneurisma responsable, bien por trombosis del mismo, por

espasmo arterial o por mala calidad de la AC. En este caso conviene repetir la AC aproximadamente 2 semanas después, de forma que entre un 4,5 y un 10% presentaran un aneurisma, la mayoría de ellos en el complejo de la arteria comunicante anterior.

La utilidad en los casos de HSAIPM también es evidente a pesar de la benignidad descrita de la misma, ya que entre un 2 y un 9% de los casos presentan un aneurisma en la circulación posterior. (7, 26, 27, 29, 69-71)

### **3. Historia natural de la HSA. El resangrado.**

Los datos disponibles sobre la historia natural de la HSA aneurismática son muy pobres. La fuente más fiable de la evolución de pacientes con rotura de aneurismas saculares es la reportada por Pakarinen, a partir de una población no seleccionada y casos de abstinencia terapéutica. Las tasas de mortalidad acumulada en dicha serie comenzaban con un 25-30% en el primer día hasta una tasa acumulada a los 5 años del 65-70%.(72)

Aproximadamente el 12% de los pacientes fallecen antes de llegar al hospital (73) y, si además tenemos en cuenta a aquellos pacientes que mueren por HSA antes de tengan asistencia médica, hasta un 43% de los pacientes fallecen sin recuperarse del primer sangrado. De ellos, el 74% lo hace en las primeras 24 horas y el 25% en las siguientes 3 semanas.

La principal causa de mortalidad en esas primeras 24 horas es el resangrado, con un tasa de incidencia del mismo hasta el 15% en las primeras 24 horas. De hecho el máximo riesgo se sitúa entre las 2 y las 12 horas siguientes al primer sangrado, con un tercio de los resangrados en las primeras 3 horas y la mitad en las primeras 6 horas.

Si el paciente sobrevive a ese primer sangrado y el aneurisma se deja sin tratar, la posibilidad de un nuevo sangrado es del 50% en los primeros 6 meses, disminuyendo a partir de ahí al 3% anual durante los siguientes 10 años. De esos episodios de resangrado tardío, dos tercios de los pacientes fallecerán como consecuencia del mismo (74, 75)

Los factores asociados al resangrado incluyen el tiempo hasta el tratamiento del aneurisma, mal grado clínico inicial, pérdida de conciencia inicial, cefaleas centinelas previas, aneurismas grandes, y posiblemente TAS > 160 mmHg. Otros factores que pueden estar implicados serían la edad, el sexo, las condiciones médicas previas, las variaciones de la presión arterial, la hidrocefalia y el sangrado intraventricular y el uso de drenajes ventriculares (18, 26, 36, 76-79)

### 3.1 Tratamiento médico general

Los pacientes que han sufrido una HSA deben estar ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos, con una monitorización continua. Debe protegerse la vía aérea para evitar aspiraciones y neumonías, ya que es una complicación frecuente y un factor

independiente de mal pronóstico. El paciente debe estar en reposo en cama, con el cabecero elevado unos 30 grados y se deben evitar las maniobras de Valsalva mediante laxantes y antieméticos. La cefalea se puede calmar con analgésicos suaves como el Paracetamol u opioides menores, evitando los AINEs por su efecto antiagregante.

Deben controlarse los niveles de glucemia y la temperatura corporal, manteniéndolos en los límites normales, ya que un aumento mantenido de los mismos ha sido relacionado con un mal pronóstico por algunos autores. La TA debe mantenerse en rangos por encima de las cifras normales y sólo tratarlas si llegan a ser excesivas, siendo prudente tratar la TAS > 160 mmHg si el aneurisma no está asegurado con el objetivo de disminuir al menos un 25% de la TA. No estaría indicado el uso de heparina como tromboprolifaxis debido al riesgo hemorrágico, pudiendo usarse medias de compresión y bombas neumáticas. Las crisis epilépticas se tratarían una vez que han ocurrido y no está indicada la profilaxis de las mismas (7, 26, 37, 66, 67, 69, 80-85).

### 3.2 Tratamiento específico del resangrado.

El objetivo principal del tratamiento de la HSA es la exclusión del aneurisma de la circulación cerebral ya sea mediante el clipaje quirúrgico o mediante técnicas endovasculares. Hasta el momento en que se lleve a cabo dicho tratamiento se debe manejar al paciente

siguiendo las medidas mencionadas para que llegue en las mejores condiciones posibles.

### **3.2.1 Antifibrinolíticos**

*Fármacos antifibrinolíticos.* El ácido tranexámico y el ácido  $\epsilon$ -amino-caproico, son los fármacos mejor estudiados. Una revisión de la Cochrane que incluye 9 ensayos clínicos y un último ensayo clínico sueco muestran que, a pesar de existir una disminución de las tasas de resangrado, esto no influye en una mejoría del pronóstico final, fundamentalmente por el desarrollo de isquemia cerebral. Es posible que dosis ultra precoces o protocolos de tratamiento más cortos, puedan mejorar estos resultados. A pesar de ello, podría ser una alternativa en aquellos pacientes en los que va a existir un retraso en el tratamiento, siempre en pautas cortas (<72h) (7, 26, 69, 86)

### **3.2.2 Clipaje y tratamiento endovascular**

*Recorrido histórico.* El primer cirujano que realizó un abordaje quirúrgico a un aneurisma fue Norman Dott en 1931, rodeando el saco del mismo con un trozo de músculo. Walter Dandy fue el primero en colocar un clip en el cuello aneurismático en 1938. Los resultados quirúrgicos durante las siguientes décadas fueron bastante pobres hasta la introducción de la técnica microquirúrgica y la mejoría de la técnica anestésica. Dicha mejoría se produjo a partir de los años 60, constituyendo el punto de inflexión del tratamiento quirúrgico, gracias al microscopio y al material microquirúrgico, los clips temporales, la

coagulación bipolar, aspiradores más pequeños, y diferentes tipos de clips. Actualmente la opción más utilizada es el clipaje del cuello, existiendo alternativas como la oclusión del vaso proximal con o sin bypass extra-intracraneal, el “trapping” o el “wrapping” del aneurisma (técnica similar a la usada por Dott).

Los procedimientos endovasculares se remontan al año 1974, año en el que Serbinenko publicó los resultados de una oclusión carotídea con balón en aneurismas inclipables. A partir de entonces se empezaron a utilizar balones de silicona y coils de platino, pero las tasas de éxito no eran buenas y las cifras de morbimortalidad eran altas. Fue en 1991 cuando Gugliemi combinó la electrolisis intravascular con la electrotrombosis y creó el coil desprendible que más se usa en la actualidad. Este sistema permite navegar con un catéter hasta el saco aneurismático y rellenar el aneurisma con coils de diferentes tamaños pudiendo recolocarlos hasta que la situación del mismo es la adecuada. Una vez hecho eso, se aplica una corriente que genera, por un lado la formación de un aneurisma y suelta el coil dentro del aneurisma. Desde entonces se han ido perfeccionando los coils y apareciendo balones y stents cada vez más refinados.

“Timing” del tratamiento. En los primeros años de la cirugía de los aneurismas, los neurocirujanos eran partidarios de la cirugía precoz pero las altas tasas de morbimortalidad hizo que se cuestionara esta tendencia. En los años 60 se esperaban entre 3 y 4 semanas para llevar a cabo el tratamiento pero de nuevo las tasas de morbimortalidad eran

elevadas por el resangrado y el vasospasmo. Esto, unido a los avances técnicos y anestésico hizo replantearse el tratamiento precoz .

Para intentar dar respuesta a este debate, se llevo a cabo el estudio ICSTAS (International Cooperative Study on Timing of Aneurysm Surgery) entre 1980 y 1983 (21, 22, 87, 88). Este estudio no arrojó resultados concluyentes al principio pero un análisis posterior demostró mejores resultados en los pacientes tratados precozmente.

Posteriormente han surgidos estudios en la línea del estudio cooperativo. Así, un meta-análisis que reúne a más de 1800 pacientes tratados mediante algunas de las dos técnicas comparando cirugía precoz (en las primeras 72 horas) con cirugía tardía reveló que el tratamiento precoz en aquellos pacientes con buen grado clínico inicial (WFNS 1-3) conduce a un mejor pronóstico de forma significativa. Una tendencia similar se encuentra en los pacientes con una mala situación neurológica inicial (WFNS 4 y 5). Un estudio reciente muestra que el tratamiento ultraprecoz (en las primeras 12 horas) de los pacientes en mal grado, no aumenta el número de pacientes dependientes.

Así pues, parece que hay una tendencia clara a intervenir de forma precoz a los pacientes que han sufrido una HSA por rotura aneurismática.

Clipaje frente a tratamiento endovascular. Para poder comparar ambos tratamientos es necesario tener en cuenta varios factores como la mortalidad, la morbilidad, la oclusión completa y duradera del aneurisma y el resangrado (rotura intra y postprocedimiento).

El ensayo clínico randomizado internacional ISAT (International Subarachnoid Aneurysm Trial) comparaba el clipaje y la embolización (sin asistencia con balón o stent) (89-92) . El principal criterio de inclusión se basaba en el principio de incertidumbre, por el cual quedaban incluidos en el análisis del ensayos aquellos aneurismas que podían ser tratados de igual forma por ambos procedimientos. Con este criterio se incluyeron el 22,4% del total de aneurismas. Son muchas las críticas que ha recibido este ensayo, no sólo por tratarse de una cohorte muy seleccionada de pacientes, sino también por el alto porcentaje de pacientes con buen grado clínico y la infra-representación de los aneurismas de arteria cerebral media (que son más difíciles de embolizar). Si, a pesar de ello, nos fijamos en los resultados de esa subpoblación, se observa que la terapia endovascular tiene mejores resultados que el clipaje quirúrgico, con una reducción absoluta del riesgo de muerte y discapacidad grave del 6.9%, basado en que el 23.7% de los pacientes tratados mediante técnica endovascular (comparado con el 30.6% de los intervenidos quirúrgicamente) permanecieron con discapacidad grave o habían muerto 1 año después. Un análisis posterior del ISAT a 9 años demostró una tasa de mortalidad favorable para el tratamiento endovascular.

Tanto en el análisis inicial como en el de seguimiento mostró que el tratamiento endovascular tenía una mayor tasa de resangrado, el cual era comparable al riesgo de sufrir una HSA por un nuevo

aneurisma. Este riesgo está relacionado con las menores tasas de oclusión completa.

Otro subanálisis del ISAT estuvo dirigido a comparar la frecuencia y consecuencias de la recurrencia de aneurismas. En este caso hubo que retratar al 17.4% de los pacientes tratados con coils, y al 3.8% de los pacientes con aneurismas clipados. Los principales factores de riesgo fueron la edad más joven, el mayor tamaño de la luz aneurismática y la oclusión incompleta. Un modelo de mortalidad post hoc, comprobó cómo no había ventaja a la hora de tratar con coils frente al clipaje en menores de 40 años, por lo que en esta población podría ser una mejor opción la quirúrgica.

Debido a las críticas ya mencionadas, los resultados del ISAT no pueden ser generalizados y, de hecho, estudios más recientes no han podido establecer diferencias en mortalidad o morbilidad entre ambos tratamientos.

En general los estudios muestran una adecuada eficacia a corto plazo del tratamiento endovascular pero debe vigilarse de cerca de estos pacientes, ya que los resultados a largo plazo están todavía por definir.

Debido a este delicado balance entre seguridad y durabilidad, se ha tratado de identificar aquellos grupos que podrían beneficiarse claramente por alguna de las dos técnicas. De esta manera, aunque la calidad de los datos es modesta, la mayoría de los autores están de acuerdo en que los aneurismas de ACM pueden ser difíciles de embolizar y deben ser tratados con clipaje quirúrgico, el cual ha

mostrado resultados más favorables. Por el contrario, los aneurismas de circulación posterior tienen mejores resultados con tratamiento endovascular que con el clipaje quirúrgico, con unas tasas de mortalidad y morbilidad menores.

En cuanto al grupo de edad, los datos no están muy claros, pero hay una tendencia a que los pacientes más viejos sean tratados con técnicas endovasculares. Más claro parece que los pacientes con hematomas intraparenquimatosos > 50 ml tienen un peor pronóstico por lo que deberían ser evacuados quirúrgicamente. (7, 26, 69, 89-92)

#### **4. VASOSPASMO y Daño Cerebral Diferido.**

*“Cuando las personas con buena salud comienzan de repente con cefalea y de inmediato se quedan inconscientes, sin habla y respirando con estertores, mueren en siete días”.* Hipócrates 460-370 DC. (93)

Esta es la descripción de hace más de 2400 años que hizo Hipócrates probablemente de una muerte causada por la ruptura de una aneurisma y la aparición de daño cerebral diferido (DCD)

A día de hoy el vasospasmo es una complicación muy seria que puede ocurrir tras una HSA. Habitualmente ocurre entre los 4 y los 12 días tras el sangrado inicial y aumenta el riesgo de mal pronóstico en aquellos pacientes que han sobrevivido los primeros días. El vasospasmo angiográfico supone el estrechamiento arterial que se visualiza en las pruebas de imagen. El vasospasmo clínico o sintomático es el estrechamiento de las arterias, con isquemia secundaria y los

signos y síntomas que se derivan de ello. A esta última situación también se le denomina isquemia o daño cerebral diferido (DCD).

#### 4.1 Epidemiología del vasospasmo

El vasospasmo angiográfico es bastante común tras HSA, llegando a un 50-90% de los casos. Las estimaciones muestran que el vasospasmo moderado-grave en al menos una arteria tendrá lugar en dos tercios de los pacientes con una AI roto, la mitad de ellos desarrollaran clínica consecuencia de la isquemia, y un verdadero infarto se producirá en la mitad de esos pacientes sintomáticos. La aparición de dicho infarto cerebral en las grandes series se estima en un 26% a las 6 semanas, con el consiguiente mal pronóstico. Este infarto cerebral está más asociado con la mayor edad, peor grado clínico inicial, historia de HTA o DM, aneurismas más grandes, fiebre y desarrollo de DCD. A día de hoy, gracias a los avances que se han producido, la tasa de morbimortalidad del vasospasmo es del 10% en algunos estudios, si bien permanece como una de las grandes causas evitables de mal pronóstico tras HSA (58, 94-98)

**Predicción del vasospasmo.** El factor de riesgo más importante para la aparición de vasospasmo es la cantidad de sangre y su persistencia en el tiempo. La escala de Fisher (99) fue inicialmente concebido con el ánimo de predecir vasospasmo en función de dicha cantidad de sangre. Otros factores relacionados podrían ser la tasa de aclaramiento del coágulo, pérdida de conciencia inicial, tabaquismo,

diabetes mellitus o hiperglicemia, o HTA previa. Menos consistentes serían el género femenino, edad más joven, aneurismas distales de arteria cerebral anterior, raza japonesa y la cocaína. (58, 94-97)

#### 4.2 Patogenia del vasospasmo

**Alteraciones de la musculatura lisa.** El espasmo arterial se produce por una contracción de la musculatura lisa del vaso. La hemoglobina liberada con el sangrado actúa como estímulo para iniciar y perpetuar la contracción de la musculatura lisa, inicialmente dependiente de calcio y posteriormente, en una segunda fase de vasospasmo crónico perpetuado por la presencia de la sangre extravasada, independiente del calcio. En esta segunda fase el vasospasmo es menos reversible con tratamiento médico.

La vasoconstricción mantenida no solo produce cambios funcionales en el vaso, sino también ultraestructurales, con daño a las capas de la arteria incluyendo vacuolización de las células endoteliales, pérdida de las “tight junctions”, rotura de la lámina elástica interna y micronecrosis parcheada de la túnica media.

**Daño endotelial.** Los fenómenos de oxidación de las moléculas contenidas en el coágulo de sangre producen la aparición de radicales libres que dañarán al endotelio y a la musculatura lisa. A nivel endotelial pueden perder la capacidad de sintetizar óxido nítrico (vasodilatador) o producir en exceso endotelina (vasoconstrictor).

**Inflamación y remodelamiento de los vasos.** Los mecanismos inflamatorios puestos en marcha en el momento agudo de la HSA pueden también estar implicados en el desarrollo de vasospasmo, contribuyendo a la vasoconstricción o modificando la matriz extracelular y el fenotipo de las células musculares lisas, en lo que se conoce como el remodelamiento vascular.

**Daño cerebral agudo.** El estrechamiento de los vasos se ha considerado tradicionalmente como la mayor causa de DCD. Pero el hecho de que, en ocasiones, exista una disociación entre la localización y la gravedad del espasmo y los territorios de isquemia y el fallo de los fármacos dirigidos contra la vasoconstricción ha hecho que se preste atención a otros mecanismos. El daño cerebral agudo que se produce en el momento inicial relacionado con un aumento de la PIC y una isquemia cerebral global puede poner en marcha una cascada de procesos patológicos que incluyen la inflamación, la depolarización cortical progresiva, la trombosis capilar, la disfunción de la BHE, el edema cerebral y la apoptosis neuronal. Todos o algunos de ellos pueden ser los responsables de dichas situaciones. (58, 94-97)

#### 4.3 Características clínicas

Los síntomas habitualmente aparecen entre 1 y 2 semanas después del sangrado. Habitualmente tienen un inicio insidioso, con aumento de la cefalea, agitación o somnolencia y desarrollo de déficits focales progresivos referidos a la arteria afectada. Un pequeño

porcentaje de pacientes pueden tener una presentación brusca con pérdida de conciencia inicial.

El diagnóstico de DCD debe hacerse después de haber descartado adecuadamente otras posibles causas de deterioro como: aumento del edema (alrededor de hematomas p.ej), resangrado del aneurisma, hidrocefalia, sepsis hiponatremia, hipoxia e hipotensión. (58, 94-97)

#### 4.4 Técnicas diagnósticas

**Doppler transcraneal.** Se basa en el principio de que al estrecharse una arteria se produce un aumento de la velocidad del flujo a través de la misma. Se trata de una técnica sencilla, rápida, que puede hacer a pie de cama y de forma diaria. Es útil para medir el vasospasmo proximal, de forma que una velocidad de la ACM inferior a 120 cm/segundo se considera normal y por encima de 200 cm/seg es consistente con vasospasmo grave. Varios factores pueden influir en la velocidad del flujo como el metabolismo cerebral y la tensión arterial por lo que hay que distinguir entre vasospasmo y situaciones de hiperemia. Para ello se mide la velocidad en la arteria carótida interna extracraneal y se calcula el índice de Lindegaard ( $V_{ACM} / V_{ACI}$ ). Un resultado superior a 3 será consistente con vasospasmo, ya que la hiperemia aumenta el flujo en ambos vasos y el índice se mantiene estable. La presencia de una velocidad por encima de 200cm/seg en el tronco de la ACM tiene un VPN y VPP cercano al 90%.

Entre las limitaciones destacan que requiere una buena ventana ósea, que no es útil para vasospasmo distal y que es operador-dependiente. (100-102)

**Tomografía computerizada.** Técnicas como el SPETC, el Xenon TC y el PET (tomografía por emisión de positrones) pueden ser utilizados para detectar el flujo sanguíneo cerebral pero son técnicas complejas, poco disponibles, costosas y con posibles efectos secundarios en los pacientes. Por ello se suelen utilizar en investigación.

#### **TC perfusión (TCP).**

El TC de perfusión cerebral se basa en el estudio mediante cortes axiales seriados del cerebro tras el primer paso de contraste yodado intravenoso. Dado que existe una correlación lineal entre la concentración del material de contraste y la densidad obtenida por el TC, el paso del contraste por las áreas examinadas produce un aumento en la densidad de dicha área proporcional a la cantidad de contraste presente en los vasos sanguíneos. La barrera hematoencefálica (BHE), en condiciones normales, impide el paso de contraste al intersticio, por lo que el aumento de la densidad es transitorio, durante el primer paso del contraste. El TC de perfusión (TCP) se basa en el modelo físico-matemático del trazador cinético, que asume que el contraste entra en forma de bolo de forma instantánea por un solo vaso, se distribuye por la red capilar, permanece constantemente intravascular, y sale por un único circuito venoso. Por

ese motivo el operador debe elegir un vaso arterial y otro venoso para realizar los posteriores análisis. En casos de ruptura de la BHE, el contraste puede pasar al intersticio, y por tanto sobrestimar los valores de perfusión.

El recorrido anatómico que puede detectar un TCP es limitado, y varía de unos modelos a otros. Los modelos multidetectores pueden cubrir de 2 a 4 regiones de grosores de 5 a 12 mm. El paso de contraste por el tejido cerebral, y el análisis de dicho paso en función del tiempo produce curvas de atenuación en el tiempo (CAT) para cada voxel. El análisis de las CAT por los diferentes software de procesamiento, basados en diferentes modelos matemáticos, dan lugar a 4 parámetros comunes, que se presentan en mapas de color sobre cortes axiales de la región de cerebro estudiada

*Tiempo de tránsito medio (MTT):* El tiempo que transcurre desde que el contraste entra en el vaso arterial, y sale por el vaso venoso.

*Tiempo al pico (TTP):* Tiempo que transcurre desde el inicio de paso de contraste hasta que éste alcanza su valor máximo dentro de una región de interés (ROI, del inglés región of interest).

*Volumen sanguíneo cerebral (CBV):* volumen de sangre por unidad de masa cerebral. La cantidad normal es de 4-5 ml/100 gr.

*Flujo sanguíneo cerebral (CBF):* volumen de sangre por unidad de masa cerebral y tiempo, medido en mililitros por 100g y

segundo. En condiciones normales se cumple la relación:  $CBF \times TTM = CBV$ .

El TCP puede detectar de forma precoz alteraciones sugestivas de isquemia como un alargamiento del MTT, reducción del CBF, y el estado del CBV, normal en territorio penumbra y disminuido en infarto establecido. Estudios recientes muestran una sensibilidad de 74% y una especificidad del 93% a la hora de detectar DCD (40, 103-114)

**Resonancia Magnética.** Esta técnica es capaz de generar mapas de difusión y perfusión cuya comparación puede establecer territorios penumbra e isquémicos. Así mismo se puede determinar el consumo de oxígeno, e incluso el flujo sanguíneo con técnicas más novedosas. Su gran problema es el tiempo que necesita para su realización y se reservan para propósitos de investigación.

**Espectroscopia casi-infrarroja NIRS (del inglés, near infrared spectroscopy).** Es una técnica sencilla, no invasiva y a pie de cama, que permite el diagnóstico y el seguimiento de la isquemia cerebral. Basado en emisión de una luz (espectro casi infrarrojo) que será absorbida por la hemoglobina o eliminada en el tejido cerebral. Esta técnica permite medir la absorción de dicha luz y se puede medir la saturación de oxígeno, cambios en el volumen de hemoglobina e indirectamente el CBF.

Los valores obtenidos son medias, y solo pueden medir una pequeña zona del cerebro, predominantemente un territorio venoso, lo que constituyen sus principales limitaciones. (98, 115)

**Imagen vascular.** Los vasos cerebrales se pueden estudiar bien por Angiografía convencional o por Angiografía por TC. El AngioTC muestra una sensibilidad y una especificidad del 80 y el 93% respectivamente pero no reemplaza a la técnica “gold standard” que es la angiografía por substracción digital. En ambos casos se puede apreciar el estrechamiento de los vasos y la angiografía convencional permite, además, evaluar la dinámica circulatoria.(98, 116, 117)

#### 4.5 Prevención del vasospasmo.

Dada la gravedad que supone, es necesario manejar adecuadamente a estos pacientes con el fin de minimizar en la medida de lo posible su aparición. Debe evitarse la hipovolemia, manteniendo adecuadamente hidratado al paciente y prestando especial atención a la hiponatremia, ya que pudiera estar relacionado con el vasospasmo y la aparición de isquemia cerebral, sobre todo en pacientes en mal grado clínico. Habitualmente esta situación está producida por la excesiva secreción de péptido natriurético cerebral, en lo que se conoce como síndrome pierde sal central, y debe ser tratado con reposición de suero y fludrocortisona, en lugar de restringir el volumen. El resto de medidas son similares a las mencionadas para el manejo general de la HSA. (58, 94-97)

**Nimodipino.** Se trata de un fármaco calcio antagonista que ha demostrado un beneficio global en el pronóstico final. Su mecanismo de acción se basa en actuar como agente neuroprotector, ya que no ha

demostrado reducir el vasospasmo angiográfico. La vía recomendada de administración es la oral o por sonda nasogástrica, si bien muchas veces se infunde por vía intravenosa.

**Medidas preventivas en fase de investigación.** Numerosos estudios clínicos han intentado buscar nuevas formas de prevenir el vasospasmo pero ninguna de ellas ha tenido, hasta la fecha, un buen resultado.

Angioplastia profiláctica con balón. Un ensayo clínico en el que se realizó este procedimiento en las primeras 96 horas mostró una tendencia a la reducción del vasospasmo pero sin repercusión sobre el pronóstico final, siendo la seguridad de este procedimiento cuestionable

Aclaramiento del coágulo de sangre. La inyección intracisternal de fármacos trombolíticos como el rTPA (activador tisular del plasminógeno recombinante) o la uroquinasa ha demostrado estar asociada con la prevención del vasospasmo y la isquemia cerebral. A pesar de ello hay dudas acerca de la seguridad de infundir dichos agentes en el cerebro recién dañado por el sangrado. Estudios aislados han mostrado eficacia de la fibrinólisis intraventricular o con lavados lumboventriculares. La fenestración de la lámina terminalis durante la cirugía del aneurisma ha mostrado una reducción de la incidencia no solo de hidrocefalia sino también de vasospasmo (del 55 al 30%) en pacientes con coágulos gruesos. Todo ello estaría acorde con la teoría de que la persistencia del sangrado perpetúa el daño cerebral inicial y las cascadas que se ponen en marcha como consecuencia del mismo. (98, 117, 118)

Vasodilatadores intratecales. Estudios con la colocación de implantes de nicardipino de liberación prolongada en el espacio subaracnoideo durante la cirugía del aneurisma han mostrado una reducción de la aparición de vasospasmo y de isquemia cerebral, así como una mejoría del pronóstico. Esta terapia prometedora no está clara como usarla en casos de terapia endovascular.

Antagonistas del receptor de endotelina. Quizás una de las molécula donde más atención se ha puesto en los últimos años. El clazonsentan se ha utilizado en los tres ensayos CONSCIOUS que ha habido. En el primero de ellos mostró una reducción significativa del vasospasmo moderado y grave sin que ello mejorase las tasas de infarto ni el pronóstico, mientras que aumentaba la posibilidad de sufrir edema pulmonar, hipotensión y anemia. El segundo de ello, específicamente dirigido al uso del clazonsentan tras clipaje quirúrgico, no demostró efectos significativo en la mortalidad, la morbilidad relacionada con el vasospasmo ni el resultado funcional, con un aumento de las complicaciones referidas. Sólo en un subgrupo de población se apreció mejoría de la morbilidad relacionada con el vasospasmo, en los pacientes en mal grado clínico y coágulos densos difusos al inicio, si bien no tuvo repercusión sobre el pronóstico final. El tercero de los ensayos consistía en la infusión del fármaco tras terapia endovascular, pero fue suspendido antes de tiempo tras los resultados del CONSCIOUS II. De nuevo no se pudo demostrar un beneficio global de este tratamiento. (119-122)

Estatinas, Magnesio y mesilato de Tirilazad. A pesar de ser una moléculas prometedoras, los estudios clínicos han mostrado resultados dispares y los ensayos clínicos concluyen que su uso no repercute en una mejoría del pronóstico ni en una disminución del vasospasmo y la isquemia cerebral (7, 26, 66, 69, 85, 123).

### **Tratamiento del vasospasmo establecido.**

Terapia triple H. Tradicionalmente, una vez diagnosticado el vasospasmo se inicia tratamiento mediante un incremento hemodinámico con el fin de aumentar el flujo sanguíneo cerebral y con ello mejorar la perfusión cerebral. A pesar de la ausencia de ensayos clínicos que refrenden el uso de esta terapia y de un mecanismo de acción sin aclarar, la rápida mejoría de los pacientes cuando se inicia esta terapia y el empeoramiento si se detiene, es una prueba suficiente de eficacia y hace que su uso esté totalmente extendido.

Normalmente se realiza mediante la infusión de volumen, persiguiendo la hemodilución, hipervolemia e hipertensión, en lo que se conoce como terapia triple-H. Dados los efectos secundarios que puede acarrear la sobrecarga de volumen, numerosos estudios prefieren el mantenimiento de la euvolemia y la inducción de hipertensión.

La intervención endovascular se reserva para aquellos pacientes en los que no hay mejoría con la terapia hemodinámica y consiste principalmente en la angioplastia con balón si el espasmo es proximal y en vasos de más de 2 mm de diámetro, o en la infusión de vasodilatadores en espasmos más distales o no accesibles (p.ej

milrinona, papaverina, varapamil, nifedipino o nimodipino). En caso de realizar angioplastia es recomendable dejar pasar al menos dos horas desde la instauración clínica del vasospasmo, ya que se han obtenido mejores resultados. (58, 94-97)

## **5. HIDROCEFALIA**

La dilatación ventricular ocurre en aproximadamente un 20-40% de los casos en la fase aguda de la HSA y varias series apuntan a que puede estar en relación con el volumen de sangrado inicial. Si el grado clínico es aceptable (WFNS I-III) y no existe deterioro neurológico, se puede adoptar una actitud expectante ya que la mayoría de las mismas se resuelven espontáneamente. En caso de mal grado clínico, se aconseja el uso de un drenaje ventricular externo (DVE) o un drenaje lumbar, asumiendo los riesgos que conlleva.

El uso de DVE y el riesgo de hemorragia se ha estudiado en 3 grandes series de casos, con dos ellas concluyendo que no aumenta el riesgo de sangrado. En ocasiones se pueden usar fibrinolíticos por el drenaje ventricular, intentando así disminuir el efecto nocivo de la sangre y la posibilidad de aparición de vasospasmo y daño isquémico.

El uso de los drenajes lumbares ha sido considerado como seguro en algunas series retrospectivas pero debe valorarse muy bien su uso, estando contraindicado en caso de hematomas intraparenquimatosos e hidrocefalia obstructiva.

La hidrocefalia crónica sintomática se trata con la colocación de una derivación ventriculoperitoneal. La incidencia estimada de la misma oscila entre el 8.9 y el 48% y sus principales factores de riesgo son la edad, la presencia de hidrocefalia al ingreso, el sangrado intraventricular y su cuantía y un mal grado clínico inicial. No está claro si el tipo de tratamiento (clip o coil) tiene relación con la aparición de dicha hidrocefalia ya que los resultados de las grandes series son dispares. (7, 16, 69, 94, 98, 118)

## **6. PRONÓSTICO de la HSA**

### *6.1 Métodos de evaluación del pronóstico final*

Tradicionalmente la mayor parte de los ensayos clínicos y los estudios utilizan la tasa de mortalidad y numerosas escalas fundamentalmente clínicas para medir el pronóstico de los pacientes. Escalas como la escala para el pronóstico de Glasgow (GOS), la escala modificada de Rankin (mRS), o la escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) son las más utilizadas pero tienen el principal problema de que son demasiado sencillas y no tienen en cuenta la percepción del bienestar físico y psicológico del propio paciente.

Esta sencillez a la hora de aplicarla y de memorizar hace que sean las más usadas, pero en los últimos años está surgiendo la necesidad de cuantificar la calidad de vida relacionada con la salud (en inglés HRQoL). La importancia de esta HRQoL (124) es cada vez mayor y lo demuestra el hecho de que ya hay series que miden el pronóstico en

estos términos. Las escalas y test neuropsicológicos propuestos para medir dicha calidad de vida evalúan las funciones superiores de los pacientes, pudiéndose detectar déficits psicológicos en pacientes que habían sido considerados como “buena evolución”. Los estudios de imagen tardíos también nos pueden dar una idea del grado de lesión cerebral residual, si bien hay pacientes sin alteraciones psicológicas con pruebas de imagen alteradas y viceversa.

## 6.2 Factores pronósticos

Existen multitud de grandes series que exponen el pronóstico de los pacientes que han sufrido una HSA pero no se ha reportado en la literatura de forma sistemática. Muchos de ellos carecen de información como el grado clínico inicial, la cantidad de sangre u otros hallazgos en la TC inicial o el pronóstico global. Otro problema es que la mayoría de las series son de datos quirúrgicos, si bien cada vez hay un mayor número de series endovasculares y comparativas. Un último dato a tener en cuenta es el dato de mortalidad extrahospitalaria, no considerada en casi ninguna serie, y que oscila entre el 8 y el 15%.

Entre los factores de riesgo bien establecidos a lo largo de los años se encuentra el mal grado clínico inicial, la edad avanzada, el resangrado, tamaño aneurismático grande e infartos cerebrales secundarios a vasospasmo. El estudio cooperativo de los años 80 mencionaba como las principales causas de mortalidad al vasospasmo, a los efectos directos de sangrado primario y al resangrado. Más

recientemente se unen a los ya mencionados, el edema cerebral difuso, la hemorragia intraventricular y las complicaciones médicas (16, 37, 72, 76, 78, 90, 103, 125-130).

Recientemente se han publicado los resultados del Columbia University SAH Outcomes Project (36), un estudio dirigido a establecer los factores de riesgo de mortalidad en los pacientes que sufren HSA. Se incluyeron en el análisis 1200 paciente y se registraron todas las múltiples variables demográficas, clínicas, radiológicas y propias de los aneurismas, incluyendo aquellas consideradas de mal pronóstico ya mencionadas. El objetivo final fue determinar los factores de riesgo de mal pronóstico medido como mortalidad intrahospitalaria.

Más de veintidós variables al ingreso fueron asociadas con mal pronóstico en el estudio univariable, quedando sólo unas pocas una vez que se hace el estudio multivariable. Estas fueron la edad, la HTA previa, la pérdida de conciencia en el momento inicial, la subescala fisiológica de APACHE-II, el GCS al ingreso, el tamaño del aneurisma y la escala de Fisher modificada, como medición de la cantidad de sangre inicial. En cuanto a los factores médicos relacionados con la mortalidad, se mostraron significativos el edema cerebral difuso, los episodios de hiperPIC o herniación cerebral que requieren osmoterapia, la hipotensión arterial que requiere drogas vasopresoras, el fallo cardiaco congestivo, el resangrado del aneurisma y el daño miocárdico o hepático.

De todas las causas relacionadas con la mortalidad, las principales responsables de la misma fueron los efectos directos de la hemorragia inicial (55%), el resangrado (17%) y las complicaciones médicas (15%). Variables mencionadas como relacionadas con la mortalidad como la fiebre prolongada, la hiperglucemia o la anemia que precisa transfusión no aparecen como predictores de la mortalidad, y posiblemente lo sean de mal resultado funcional. Una de las cosas más llamativas es la ausencia de relación con la mortalidad del vasospasmo y el daño cerebral diferido, cuando hasta ahora era considerado como uno de los factores más importantes. Los autores lo achacan a que las mejoras en el tratamiento han hecho que sobrevivan más pacientes a estos eventos, constituyendo una causa muy importante de morbilidad pero no tanto de mortalidad.

Con todo ello las tasas de mortalidad observadas en su caso son del 18%, por debajo de las tasas habitualmente descritas de entre el 20 y el 50% en algunas series. Dicha disminución de la misma es probable que se deba a los avances de las últimas dos décadas en el diagnóstico y el tratamiento de la HSA y sus complicaciones.

### 6.3 Escalas pronósticas

Existen múltiples escalas usadas para la clasificación de los pacientes que han sufrido HSA y la gran mayoría de ellas han establecido una relación con el pronóstico de los pacientes. La mayor

limitación de las mismas es que han surgido a partir de series quirúrgicas y muy pocas en pacientes no seleccionados.

Podemos dividir las escalas en dos grandes grupos, relacionados con los grandes factores pronósticos, las que se basan en el grado clínico inicial (escalas clínicas) y las que se basan en la medición de la cantidad de sangre inicial (escalas radiológicas).

**Escalas clínicas.** Basadas la mayoría de ellas en la situación clínica en el momento del sagrado inicial, suelen estar limitadas fundamentalmente por la definición vaga de dicho nivel neurológico, lo que genera una gran variabilidad interobservador. Esta variabilidad queda de manifiesto en una de las escalas más utilizadas, la de Hunt y Hess, la cual además no muestra diferencias claras en algunos de sus grados. Por ello se han intentado crear escalas que corrijan estos problemas, y en 1988 surge la clasificación de la Federación Mundial de Sociedades Neuroquirúrgicas (WFNS), basada en la escala de coma de Glasgow y la focalidad neurológica. A pesar de ser una de las usadas actualmente, ha sido objeto de críticas por varios autores.

La edad constituye uno de los factores pronósticos más importantes por lo que las escalas más recientes proponen incluirla. Así surge la escala del Hospital Massachusetts General Hospital, basada en la edad, el estado clínico, la cantidad de sangre y el tamaño del aneurisma. Esta escala esta creada para el pronóstico de aquellos pacientes con HSA sometidos a tratamiento quirúrgico, por lo que deja sin clasificar a una población, los sometidos a tratamiento

endovascular, cada vez mayor. Así Lagares et al propone una nueva escala que se basa en la edad, el estado clínico inicial y la cantidad de sangre, aplicada a todos los pacientes con HSA, demostrando una capacidad pronóstica similar para todos los pacientes con HSA y una mejor diferencia entre los distintos grados.

**Escalas radiológicas.** La primera de las escalas que tuvo una gran repercusión mundial fue la propuesta por Fisher, en 1980, (99) quien creó una escala en función de la cantidad de sangre y la posibilidad de aparición de vasospasmo y daño cerebral diferido, si bien hay múltiples estudios que han medido su capacidad pronóstica. Aunque su uso está muy extendido, presenta varias limitaciones, sobre todo la falta de una definición clara de la cantidad de sangre y la falta de diferencia entre algunos de los grados de la propia escalas. Hijdra, en 1988 (131), propone una escala basada en un análisis semicuantitativo del sangrado tanto cisternal como intraventricular, con lo que se define mejor la cantidad de sangrado, mejora la relación con el daño cerebral diferido y el pronóstico final e introduce una relación entre la sangre intraventricular y el pronóstico.

Posteriormente comienzan a surgir escalas (132) que tienen en cuenta la sangre cisternal y la intraventricular, tratando de definir mejor dicha cantidad, pero siguen siendo definiciones cualitativas, ya que la propuesta por Hijdra consumía más tiempo. Así aparecen las escalas de Fisher modificada o Claassen (133, 134), escalas que han sido

utilizadas en numerosos estudios para ver su relación con el vasospasmo y el pronóstico, con resultados dispares.

## **JUSTIFICACION DE LA LÍNEA DE TRABAJO**

Uno de los factores claramente establecidos como determinante del pronóstico final es la cantidad de sangre presente en el sangrado inicial. Los mecanismos exactos por los que la sangre extravasada en el momento inicial genera un daño cerebral agudo y produce un impacto en la situación clínica del paciente y en su pronóstico están todavía por aclarar. Los principales estudios dirigidos a estudiar dichos mecanismos han propuestos múltiples mecanismos que conducen a una alteración de la dinámica cerebral, con fallo de la autorregulación cerebral y finalmente una alteración del flujo sanguíneo cerebral y la perfusión cerebral. Dichas alteraciones se pueden perpetuar en el tiempo y es posible que exista un punto a partir del cual se desencadena de forma inevitable un daño cerebral irreversible, que escapa al control de la medicina, al menos en el momento actual.

Estos cambios podrían estar relacionados de una forma directamente proporcional a la cantidad de sangrado por lo que su cuantificación podría resultar de ayuda para estimar el riesgo de mala evolución de los pacientes. A día de hoy los métodos disponibles para dicha medición no son muy objetivos, por lo que no son capaces de predecir adecuadamente el desenlace de la enfermedad. Las técnicas de cuantificación volumétrica tratan de minimizar este problema de la falta de objetividad y aumentan la predicción. Así mismo, sería posible determinar ese punto de “no retorno” a partir del cual el daño cerebral

puede ser irreversible, es decir, un volumen de sangre a partir del cual el pronóstico final se ensombrece claramente (Figura 1)

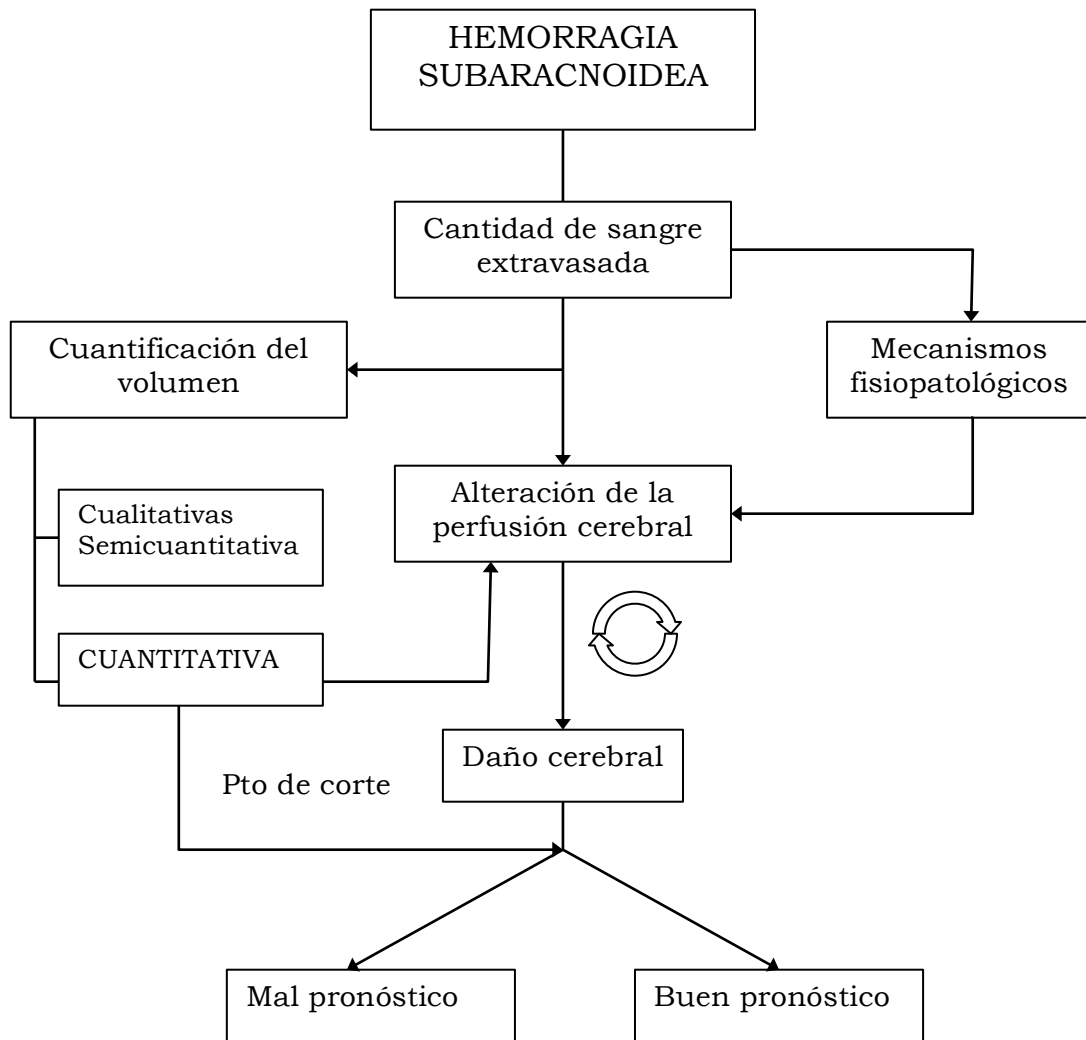


Figura 1. Diagrama explicativo de la línea de trabajo. La cantidad de sangre inicial, como medida de la gravedad del sangrado, pone en marcha una serie de mecanismos que producen una alteración de la perfusión cerebral, probablemente mas acusada cuanto mayor es el sangrado. Dichas alteraciones de la perfusión pueden generar un daño cerebral inicial y perpetuarse en el tiempo, llegando a un “punto de no retorno” donde es muy probable que el pronóstico sea muy pobre. La cuantificación de ese sangrado mediante técnicas volumétricas nos puede ayudar a saber el punto a partir del cual estas alteraciones conducen a un pronóstico ominoso.

# **Hipótesis y Objetivos**

---

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

Se plantean tres hipótesis de trabajo:

- 1) Cuanto mayor es la gravedad del sangrado subaracnoideo, más alteraciones se producen en la microcirculación cerebral y puede condicionar el pronóstico de la enfermedad.
- 2) Los métodos de medición cuantitativa de volumen del sangrado subaracnoideo pueden ser más fiables y reproducibles que los no cuantitativos, mejorando la capacidad pronóstica.
- 3) Es posible que exista un valor del volumen de sangre extravasada a partir del cual empeora claramente el pronóstico de la enfermedad.

### **Objetivo general:**

“Establecer una relación entre la cantidad de sangre vertida al espacio subaracnoideo y el pronóstico de la enfermedad”

### **Objetivos particulares**

- 1) Analizar los cambios que se producen en la perfusión cerebral en el momento agudo del sangrado como medición inicial de la gravedad del mismo y del daño cerebral mediante el TC de perfusión
- 2) Establecer si existe relación entre los cambios en la perfusión cerebral y la cantidad de sangre, así como con el pronóstico
- 3) Comparar dos métodos cuantitativos para medir el volumen del sangrado y establecer la fiabilidad y reproducibilidad de los métodos.
- 4) Comparar los métodos cuantitativos con los semicuantitativos y cualitativos, y establecer su capacidad para predecir el daño isquémico diferido y el pronóstico
- 5) Establecer si existe una relación entre el volumen del sangrado inicial en los distintos compartimentos cerebrales y la aparición de daño cerebral diferido y el resultado final.
- 6) Identificar, si existe, un volumen crítico de sangre a partir del cual el pronóstico empeora

# **Material y métodos**

---

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Pacientes**

Se ha realizado un estudio observacional de cohortes prospectivo, diseñando dos cohortes. Se incluyeron todos los pacientes ingresados en el Hospital 12 de Octubre de Madrid que habían sufrido una hemorragia subaracnoidea aneurismática en los cuales se pudo realizar una TC diagnóstico y un AngioTC en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas, desde Enero de 2006 hasta Abril de 2015.

Durante el periodo de 2007 a 2009 se llevó a cabo a todos los pacientes que ingresaron un estudio mediante TC de perfusión en el momento del diagnóstico, además de las ya mencionadas pruebas de imagen, siendo éste el grupo de población utilizado para el análisis realizado en la primera publicación (total de pacientes = 39). Para la segunda de ellas se analizaron los pacientes entre los años 2006 y 2010 (n= 150), mientras que para la tercera se utilizaron los pacientes de Enero de 2006 a Abril de 2014 en la cohorte de derivación (n=206) y los pacientes de Abril de 2014 y Abril de 15 en la cohorte de validación (n=26) (Figura 2)

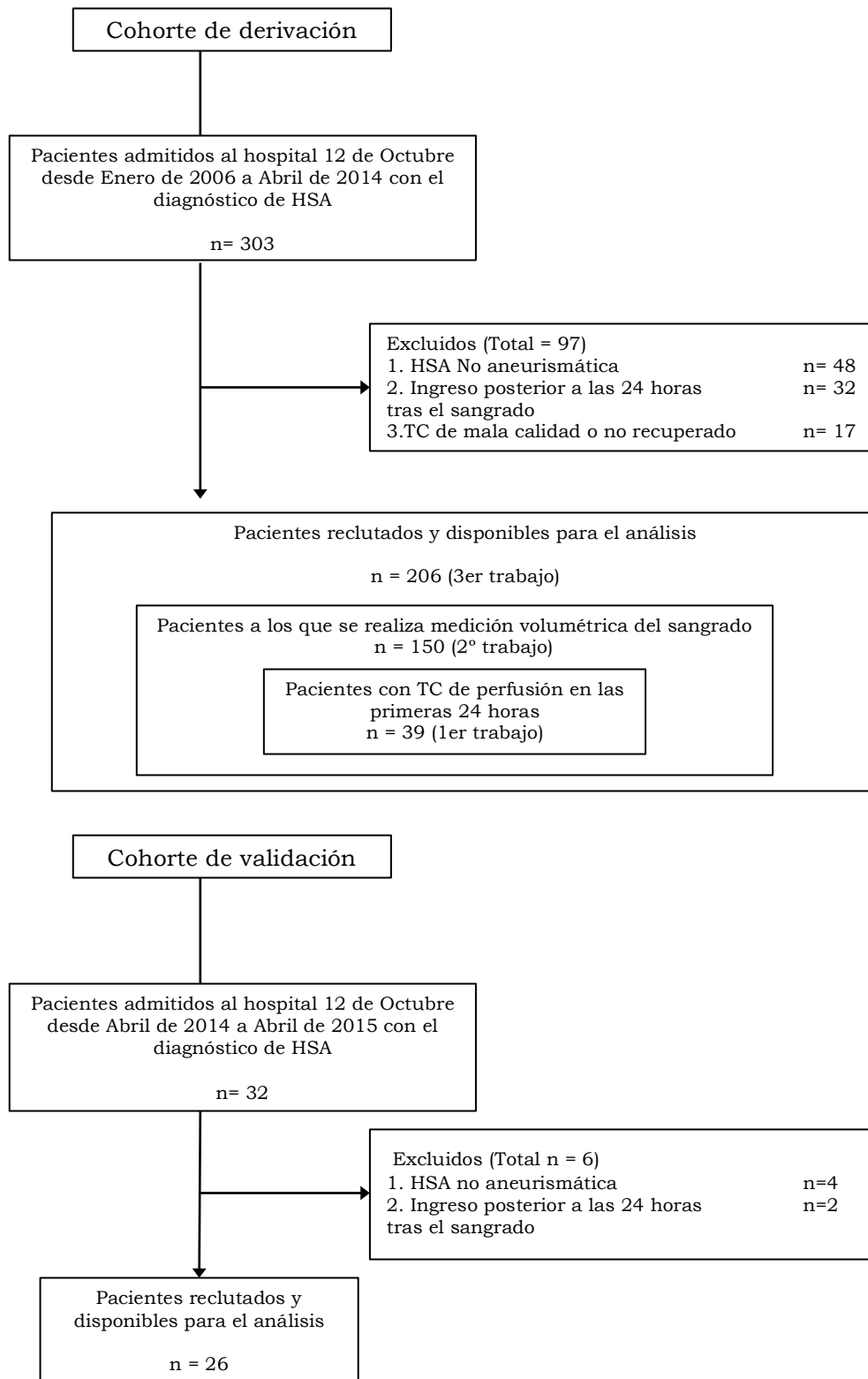


Figura 2. Diagrama de flujo que explica los pacientes incluidos en este estudio, tanto en la cohorte de derivación como la de validación.

El diagnóstico de HSA se realizó por la presencia de una historia típica de HSA espontánea y la presencia de sangre en las cisternas basales o el espacio intraventricular en el TC craneal inicial. El momento del sangrado se consideró como aquel en el que comienza los síntomas o el deterioro neurológico del paciente. En los pacientes despiertos, esta información fue proporcionado por ellos mismos, mientras que en los pacientes comatosos, desorientados o afásicos, la información se obtuvo a partir de testigos o familiares que habían presenciado el cuadro. Los criterios de exclusión fueron edad menor de 18 años, historia previa de ictus o HSA y HSA no aneurismática. Todos los procedimientos fueron revisados por el comité ético del hospital y se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes, bien de forma directamente de los propios pacientes o a través de su representante legal en los casos en los que no era posible obtenerlo directamente debido al nivel de conciencia del paciente.

Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo a las guías nacionales publicadas para el manejo y tratamiento de la HSA aneurismática. Los aneurismas se trataron preferentemente en las primeras 72 horas mediante clipaje quirúrgico o medios endovasculares, ingresaron en la unidad de cuidados intensivos y recibieron nimodipino intravenoso. No se utilizaron corticoides ni profilaxis anticonvulsivante de forma rutinaria. A todos los pacientes en mal grado clínico se les colocó un drenaje ventricular externo y se midió la presión intracraneal.

## **2. Recolección de datos**

Los datos clínicos referidos a la edad, el sexo, la historia previa de HTA y los antecedentes médicos se registraron en el momento del ingreso. La situación clínica inicial fue evaluada mediante la escala de coma de Glasgow y la escala de la Federación Mundial de Sociedades Neuroquirúrgicas (WNFS).

La presencia de sangre y su volumen se identificó en el TC inicial y se midió en las distintas escalas cualitativas (Fisher, Fisher modificado, Claasen), semicuantitativas (Hijdra) y cuantitativas (dos métodos, ROI y Cavalieri). La presencia y localización de los aneurismas se identificó mediante el AngioTC inicial y se realizó un angiografía en las primeras 24 horas tras el inicio de los síntomas en la mayoría de los casos; mientras que las alteraciones de la perfusión se establecieron mediante el TC de perfusión.

El daño isquémico diferido se define como aquel deterioro clínico atribuible al vasospasmo cuando otras posibles causas del deterioro han sido descartadas (hidrocefalia, resangrado, anomalías electrolíticas), o a la aparición de un nuevo infarto en al TC craneal atribuible al vasospasmo que no estaba presente en el TC inicial, el TC postratamiento, o en ambos.

El pronóstico final fue medido mediante la escala pronóstica de Glasgow (GOS) a los 6 meses del alta, excepto en la cohorte de

derivación, en el que se estableció con esta misma escala al alta hospitalaria.

### **3. Análisis de las imágenes**

#### **3.1 TC de perfusión**

El TCP consistió en dos series de 45 segundos realizadas durante la administración intravenosa de contraste radiopaco. Ambas series estudiaron una "rodaja" de cerebro de 2,4 cm de grosor centrada en el tercer ventrículo, de forma que se obtuvieron imágenes correspondientes a los territorios irrigados por las principales arterias cerebrales (ACA, ACM y ACP) y los ganglios basales. Estas "rodajas" de cerebro se escanearon de forma seriada, adquiriendo dos imágenes consecutivas de 1,2 cm de grosor en cada ciclo. Se obtuvieron un total de 45 ciclos, a un velocidad de 2 imágenes por segundo, es decir, un ciclo completo cada segundo. Los ciclos se obtuvieron tras la administración intravenosa de 40 ml de contraste (Omnipaque 300 mg/ml, General Electric) a un ritmo de 4 ml/s a través de la vena cubital (a través de una vía de diámetro 18-f) para cada rodaja, alcanzando por tanto una dosis total de 80 ml en cada estudio completo. Los parámetros de adquisición del TC fueron 120 Kvp, 80 mAs, y se utilizó una matriz de 512x512. Se esperó un periodo de 10 minutos entre el estudio de una rodaja y la siguiente para permitir el lavado del contraste. Todas las imágenes fueron analizadas mediante un software de perfusión desarrollado por Philips, el cual produce datos

cuantitativos de perfusión basado en los cambios temporales que se producen en la intensidad de señal durante el primer paso de contraste. Éste software se basa en el principio de deconvolución previamente referido. Dicho principio requiere que el operador identifique una arteria y una vena.

Cuatro regiones de interés (del inglés ROI) fueron seleccionadas en cada hemisferio que se correspondían con zonas de sustancia blanca irrigadas por las principales arterias cerebrales (ACA, ACM y ACP), y con los ganglios basales (GGBB). En cada ROI se obtuvieron los valores de TTM, TTP, FSC y VSC. Así mismo, se calculó un valor medio de los 4 ROIs de cada hemisferio para cada uno de dichos valores, obteniendo un valor medio del ambos hemisferios para el TTM, TTP, FSC y VSC.. Los datos cuantitativos del TCP fueron obtenidos por dos neurorradiólogos independientes que no conocían la situación clínica del paciente (Figura 3)

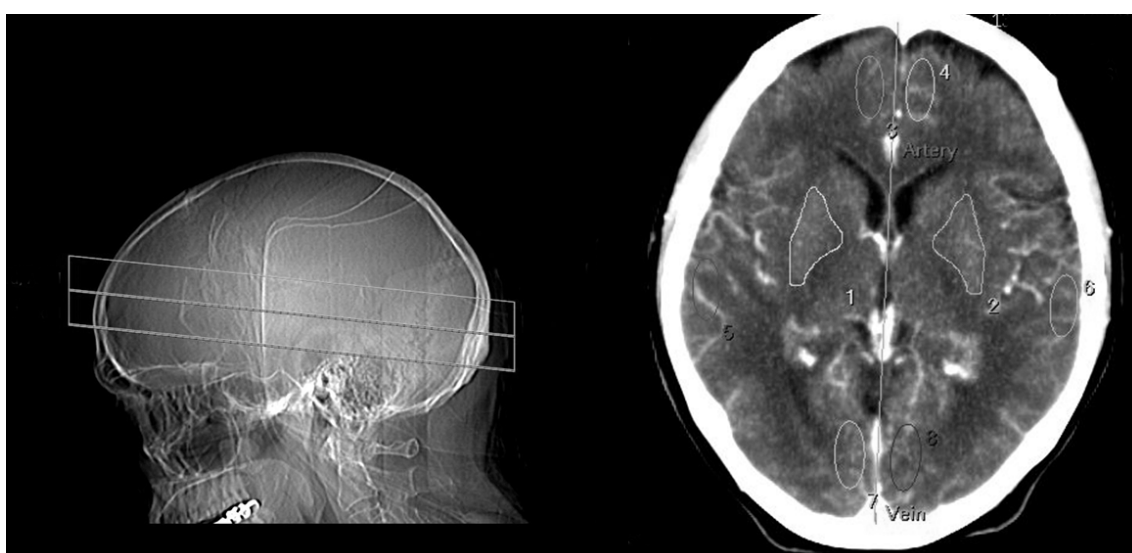


Figura 3. TC craneal que muestra un corte axial con los ROIs colocados en aquellas áreas donde se pretende medir los parámetros de perfusión, tanto en ganglios basales (1 y 2) como en regiones corticales (3-8)

### 3.2 Estudio volumétrico.

Las imágenes fueron guardadas en formato DICOM y analizadas por el software Analyze (versión 9.0 Analyze Direct). Se utilizaron dos métodos para la estimación del volumen: el de región de interés (del inglés ROI) y el método Cavalieri.

En el método ROI, las áreas llenas de sangre se delimitan en cada corte del TC utilizando un umbral semiautomático de densidad. El sistema Analyze utiliza herramientas de segmentación automática que permiten delimitar adecuadamente la región de interés. Una vez seleccionado un pixel en el interior de la región a segmentar (llamado semilla) el software conecta todos aquellos pixels de similar intensidad. El área así creada por el software puede ser moldeada por el observador para un mejor ajuste. Posteriormente el software suma las áreas de sangre en cada corte y arroja un volumen final de sangrado en las diferentes. Con este método, el tiempo utilizado en cada caso no excede de los 15 min.

El método Cavalieri se basa en la aplicación de una cuadrícula de puntos a cada corte y seleccionar aquellos puntos que se encuentran dentro del área que se pretende medir. Cada punto tiene un área asignada de forma que se puede calcular el área de sangrado en cada

corte sumando las áreas de los distintos puntos. El software también calcula del mismo modo el volumen total de sangre. De nuevo el tiempo invertido es inferior a los 15 min. La medición en todas las escalas fue realizada por dos observadores independientes que fueron cegados a la situación clínica del paciente.

### 3.3 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico en los tres casos, el grado clínico inicial fue dicotomizado en buen (WFNS I, II y III) y mal grado (IV y V) y el pronóstico también se dicotomizó en buen (GOS 4 y 5) y mal pronóstico (GOS 1, 2 y 3). En cuanto al DCD, se consideraron para el análisis de los factores predisponentes para el mismo, a aquellos pacientes que sobrevivieron mas de 48 horas.

#### **Análisis de los parámetros del TC de perfusión.**

En el TCP de cada paciente se obtienen los valores aislados de cada ROI perteneciente a un territorio irrigado por una arteria principal. Se analizaron las diferencias de cada uno de los ROIs con su correspondiente ROI en el otro hemisferio mediante la *t*-de student para muestras pareadas y variables cuantitativas. Por otro lado se obtuvo el valor medio de todos los ROIs de cada hemisferio, así como la media de todos los ROIs en ambos hemisferios. La relación entre los valores de perfusión obtenidos y las principales variables clínicas se estableció con pruebas no paramétricas (Rho de Spearman) y los valores medios de los parámetros de perfusión se compararon entre los grupos de buen y mal

grado clínico inicial, presencia o ausencia de daño cerebral diferido y buen o mal pronóstico mediante el test de la  $U$  de Mann-Whitney para muestras no paramétricas.

### **Análisis de las formas de cuantificación del volumen de sangrado subaracnoideo.**

Para la comparación de la fiabilidad interobservador entre las escalas cualitativas y las mediciones semicuantitativas y cuantitativas se calcularon los coeficientes  $\kappa$  ponderados, separando estas últimas en los volúmenes según compartimentos de sangrado (cisternal, total o intraventricular) y según cuartiles, para hacer más fácil la comparación.

Para poder evaluar la fiabilidad de intermétodo e interobservador de las mediciones volumétricas se utilizaron, por un lado los *coeficientes de correlación intraclase* y por otro lado la metodología de *Bland y Altman*.(135) Esta última está basada en el método de los límites de la concordancia del 95%, según el cual el 95% de las diferencias entre métodos u observadores deberían estar uniformemente distribuidas en el intervalo de confianza del 95% de la media de las diferencias entre observadores o métodos. De esta forma las diferencias entre métodos u observadores deberían ser constantes a través del rango de medidas y seguir una distribución normal. Para visualizarlo se crean dos gráficos, por un lado, un **diagrama de dispersión** (figura 5), donde se muestra lo que se aleja cada medida individual de la media de las dos medidas (ya sea por dos métodos o por dos observadores), y por otro lado, un **histograma de las diferencias** (figura 6)

**Gráfico de Bland-Altman**

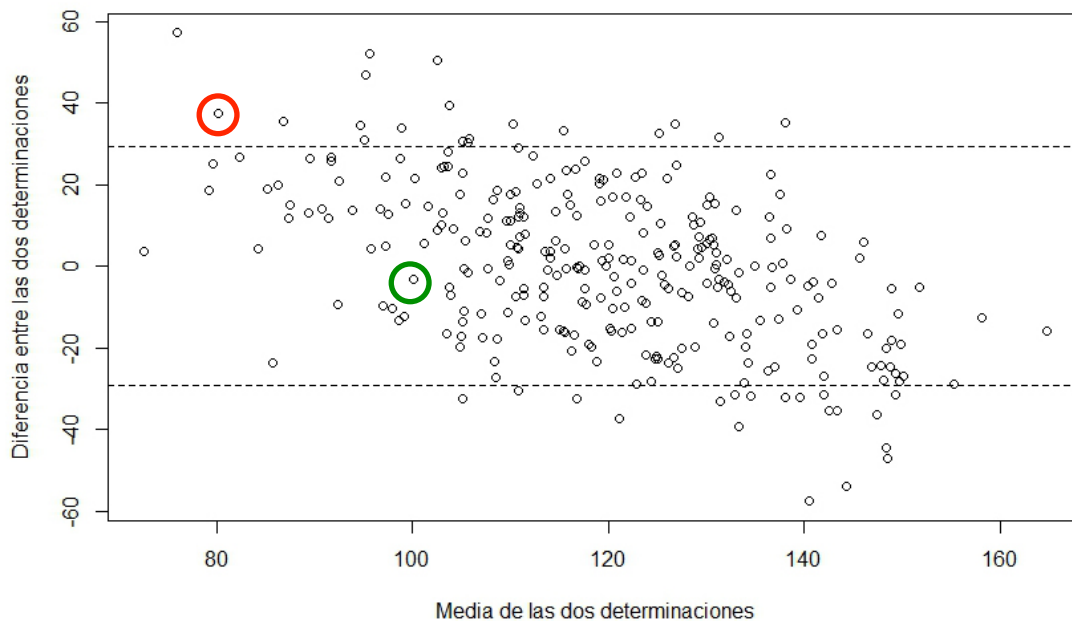


Figura 5. Diagrama de dispersión según la metodología de Bland y Altman. Las rayas discontinuas marcan el intervalo de confianza del 95% de la media de las diferencias. Por ejemplo, el valor en el círculo rojo. En este caso, la media de las dos determinaciones (ya sea por dos métodos o dos observadores) en un paciente es 80 unidades (uds), pudiendo ser una de ellas 60uds y la otra 100uds; mientras que la diferencia entre ambas es 40uds. En el caso de la medida en el círculo verde, la media de las dos medidas es 100uds, pero la diferencia entre ambas es de tan solo 4uds (aprox), por lo que las medidas serían 98 y 102. De esta forma cuanto mayor sea la diferencia de las medidas, mayor alejamiento de la media (dispersión) nos encontraremos.

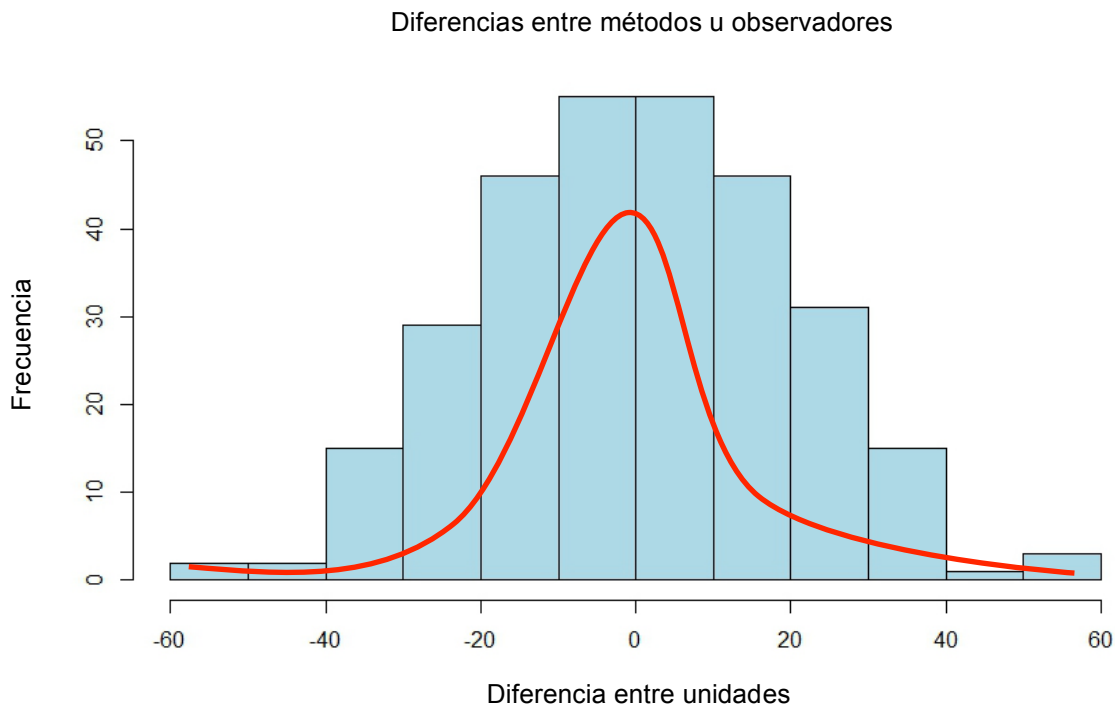


Fig. 6. Histograma de las diferencias. En este caso se puede el numero de veces que se repite (frecuencia) una determinada diferencia entre las medidas, y como debe seguir una distribución normal

Tal y como sugiere Luiz y cols (136), la metodología de Bland y Altman puede complementarse con una gráfica en la que se enfrenta, por un lado las diferencias absolutas observadas y, por otro lado el porcentaje de casos con diferencias que fueron al menos la diferencia observada (Figura 7), de una forma similar a la curva de supervivencia de Kaplan Meyer. De esta forma es posible observar los diferentes valores de la diferencia absoluta en volumen o puntuación que corresponden a un determinado porcentaje de discordancia, y en que

valor la discordancia es menor del 5% (o la concordancia superior al 95%).

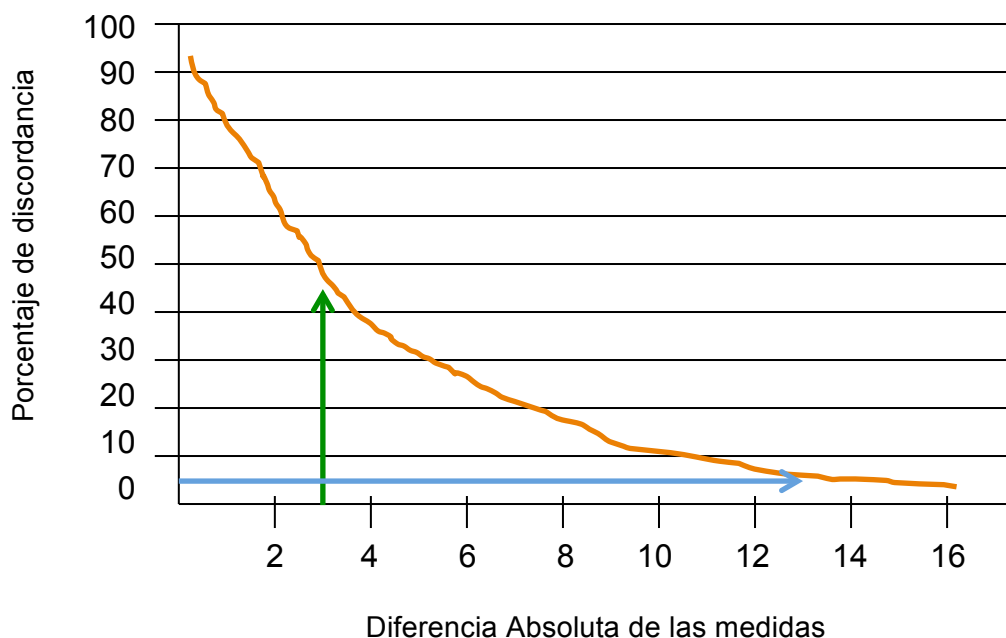


Figura 7. Gráfica propuesta por Luiz et al, donde podemos ver las diferencias absolutas en el eje X mientras que en el eje Y se encuentra el porcentaje de casos cuya diferencia entre medidas es, al menos, la diferencia absoluta observada. Por ejemplo, si establecemos un límite de tolerancia de 3 unidades, obtendremos una concordancia inferior al 60% o una discordancia del 40% (flecha verde). De la misma forma, podemos saber cual es la diferencia absoluta que supone un porcentaje de discordancia del 5% (o de concordancia del 95%). En este caso serían 13 unidades (flecha azul).

La relación de los diferentes parámetros recogidos y la aparición de DCD y el pronóstico fue evaluada mediante las pruebas del  $\chi^2$  cuadrado o el test de Mann-Whitney según corresponda. Para predecir la aparición de DCD y el pronóstico en los diferentes cuartiles del volumen de sangrado se utilizó una regresión logística, y posteriormente

fueron ajustados en la regresión logística multivariable por aquellos factores que resultaron significativos en el análisis univariable. De esta forma se obtuvieron los odds ratio para cada cuartil de volumen de sangrado. La precisión diagnóstica de cada escala se obtuvo calculando el área bajo la curva (ABC) para cada escala y se comparó con el ABC de la distribución por cuartiles de volumen total del sangrado y de las puntuaciones semicuantitativas del sangrado total.

### **Análisis de la cohorte de derivación y la de validación.**

Para medir la relación entre los distintos factores recogidos y el pronóstico en la cohorte de derivación se utilizó el análisis univariable mediante las pruebas de  $\chi$ -cuadrado o el test de la  $U$  de Mann-Whitney, según correspondiera. Para determinar aquellos factores que estaban significativamente relacionados con el pronóstico se utilizó una regresión logística incondicional con eliminación progresiva, siendo el valor de la  $P$  para la eliminación del 0.15. Se analizaron las posibles interacciones entre factores, especialmente entre la edad, el grado clínico y los volúmenes de sangrado, obteniendo los OR ajustados y los intervalos de confianza del 95%.

Para cuantificar la importancia de los factores pronósticos se utilizó la proporción de la varianza explicada (PVE), que significa la cantidad de variación de la variable pronóstico que es atribuible a uno o más factores pronósticos, en relación con la variación total de dicha variable. Se obtuvieron los valores de PVE para los factores que fueron significativos en la regresión logística y se calcularon las proporciones

de la PVE marginal (PEVm) y la PVE parcial (PVEp). La proporción marginal relaciona a un factor con la PVE sin que haya habido ajustes en el modelo, mientras que la proporción parcial mide la disminución de la varianza explicada al quitar un factor, manteniendo constante el efecto de los otros factores.(137)

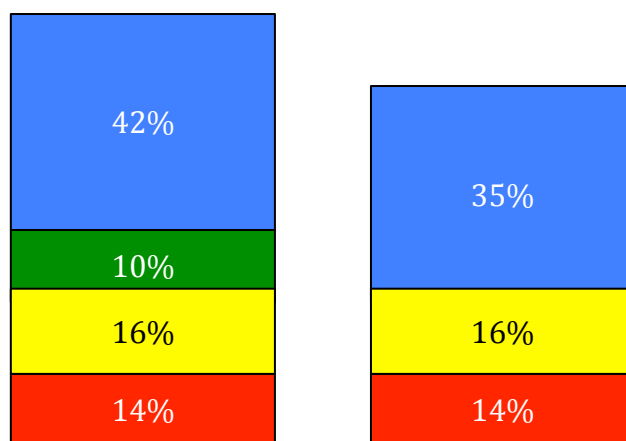


Figura 8. Esquema explicativo de la proporción de la varianza explicada. En el ejemplo de la izquierda tenemos la proporción de la varianza explicada teniendo en cuenta todos los factores (azul), es decir la PVE, mientras que en rojo, verde y amarillo tenemos el porcentaje de contribución de cada uno de los factores (PVEm) a dicha varianza. En la columna de la derecha se aprecia la disminución de la varianza explicada (PVE) al quitar un factor (el verde), y mantener constante el efecto de los otros (PVEp)

Así mismo se analizó la capacidad discriminativa de cada modelo obteniendo el área bajo la curva, mientras que la capacidad predictiva global se obtuvo mediante el cálculo de la PVEm del modelo y la  $R^2$  de Nagelkerke.

En un segundo análisis tratamos de identificar el punto de corte para los diferentes volúmenes de sangrado, principalmente el cisternal y el total. Para ello se crearon diferentes gráficos con el fin de detectar si hay un umbral a partir del cual los pacientes tenían peor pronóstico, y

se obtuvo el área bajo la curva para ambos volúmenes de sangre. Cada posible punto de la curva tiene asociada una sensibilidad y una especificidad, lo cual se puede ver de forma resumida en la curva ROC. El punto óptimo de corte se obtuvo mediante el cálculo del índice de Youden, que es aquel punto de la curva donde la sensibilidad y la especificidad son máximas, representando el punto de la curva con la distancia vertical mas larga desde la línea de base.

Tanto en el punto de corte de la cohorte de derivación como en la de validación se calcularon la sensibilidad, la especificidad y los valores predictivos positivos y negativos. Y se compararon con en términos de precisión diagnóstica para mal pronóstico con los grados de Fisher mediante el calculo del área bajo la curva.

Con el fin de determinar la fiabilidad interobservador, se obtuvieron los coeficientes de correlación intraclase para los volúmenes de sangre cisternal y total y se calcularon los coeficientes kappa para la determinación del punto de corte entre los dos observadores.

# Publicaciones

---

## **PUBLICACIONES.**

A continuación se muestran las tres publicaciones de las que consta la línea de trabajo que se ha seguido para la elaboración de esta tesis.

## Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study

Alfonso Lagares · Marta Cicuendez · Ana Ramos ·  
Elena Salvador · Jose F. Alén · Ariel Kaen ·  
Luis Jiménez-Roldán · J. M. Millán

Received: 31 May 2011 / Accepted: 21 December 2011 / Published online: 12 January 2012  
© Springer-Verlag 2012

### Abstract

**Background** Perfusion computed tomography (CT) is a rapid technique that allows the measurement of acute disturbances in local and global cerebral blood flow in patients suffering stroke and spontaneous subarachnoid haemorrhage (SAH). The purpose of this study was to establish the relationship between different measures of brain perfusion made on dynamic-contrast CT reconstructions performed as soon as SAH has been diagnosed and the severity of the bleeding determined by the clinical grade, the extent of the bleeding and the outcome of the patients. **Methods** After the diagnosis of SAH by conventional CT, a perfusion CT was performed before CT angiography. All imaging studies were performed on a six-slice spiral CT scanner. All images were analysed using perfusion software developed by Philips, which produces perfusion CT quantitative data based on temporal changes in signal intensity during the first pass of a bolus of an iodinated contrast agent. Measurements of mean transient time (MTT), time to peak (TTP), cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF) in volumes of interest corresponding to territories perfused by the major cerebral arteries were performed. Different data regarding severity of the bleeding—such as level of consciousness, amount of bleeding in conventional CT—were collected. All poor-grade patients

received a ventriculostomy catheter so that ICP recordings were obtained. Also, the occurrence of delayed cerebral ischaemia (DCI) was recorded. Outcome was assessed by the Glasgow Outcome Scale 6 months after the bleeding. For statistical analysis, non-parametric correlations between variables were performed.

**Findings** Thirty-nine patients have been included in the study since January 2007. In SAH patients there are increasing perfusion abnormalities as the severity of the bleeding increases. The most affected perfusion parameters are TTP and MTT, as they significantly increase with the clinical severity of the bleeding and the total volume of bleeding ( $P < 0.01$ , Spearman's Rho). When average MTT time is increased over 5.9 s there is a 20-fold (95% CI=2.1-182) risk of poor outcome. All patients presenting this MTT time suffered from DCI. This value has a positive predictive value of 100% for DCI and 90% for a poor outcome.

**Conclusions** SAH causes cerebral blood flow abnormalities even in the acute phase of the illness, consisting mainly of an increase in circulation times (TTP and MTT), which are correlated with the severity of the bleeding.

**Keywords** Subarachnoid haemorrhage · Cerebral blood flow · Perfusion CT · Cerebral aneurysm · Outcome

A. Lagares (✉) · M. Cicuendez · J. F. Alén · A. Kaen ·  
L. Jiménez-Roldán  
Department of Neurosurgery, Hospital 12 de Octubre,  
Crta de Andalucía km 5.4,  
Madrid 28041, Spain  
e-mail: algadoc@yahoo.com

A. Ramos · E. Salvador · J. M. Millán  
Department of Neuroradiology, Hospital 12 de Octubre,  
Crta de Andalucía km 5.4,  
Madrid 28041, Spain

### Introduction

Subarachnoid haemorrhage (SAH) is still associated with high morbidity and mortality despite technical advances in the treatment of cerebral aneurysms and new discoveries in the treatment of delayed cerebral ischaemia due to vasospasm. In fact the severity of the initial bleeding, expressed by the disturbance of the level of consciousness and the amount of bleeding in the initial computed tomography

(CT), and age are still the major determinants of outcome [4, 12]. There are few studies characterising the pathophysiological changes occurring in the initial moments after SAH. It is known that after the initial bleeding there is a global decrease in cerebral blood flow that lasts for many hours—even days—after aneurysm rupture [8]. These disturbances in the cerebral blood flow seem to be caused by an increase in intracranial pressure (ICP), which initially stops the bleeding. Another proposed mechanism is global vessel vasoconstriction in response to the presence of blood in the subarachnoid space and intraluminal obstruction because of vascular micro-thrombi formation [23–25]. All these mechanisms provoke an inadequate brain perfusion that ends in ischaemia, which is mainly responsible for the acute brain injury.

There are many techniques for studying cerebral perfusion deficit, like magnetic resonance perfusion, Xenon computed tomography, positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT), but they are limited by their cost, their availability or patient tolerance. Perfusion CT is a rapid technique that allows qualitative and quantitative evaluation of cerebral perfusion. The aim of this study was to explore the feasibility of acutely performing CT perfusion in these patients and correlate the CT perfusion parameters with the acute bleeding severity and the outcome of patients suffering spontaneous SAH.

## Methods and materials

### Patients

A series of patients consecutively admitted to Hospital 12 de Octubre over a 2-year period (2007–2009) with the diagnosis of SAH, on whom a CT, CT angiography and CT perfusion could be performed in the first 24 h after the onset of the symptoms, were included in the study. The diagnosis of SAH was made by the presence of a typical clinical history of spontaneous SAH and the presence of intraventricular blood or blood in the basal cisterns in the admission CT scan. The onset of the haemorrhage was considered at the point in time where neurological symptoms or clinical deterioration started. In awake and cooperative patients, this information was provided by the patients themselves. In unconscious, disoriented or dysphasic patients, the information was obtained by relatives who had witnessed the moment of deterioration. Exclusion criteria for this study were age below 18 years of age, history of previous SAH or stroke and non-aneurysmal SAH. All procedures were reviewed by our local institutional ethical committee and informed consent was obtained.

### Data collection

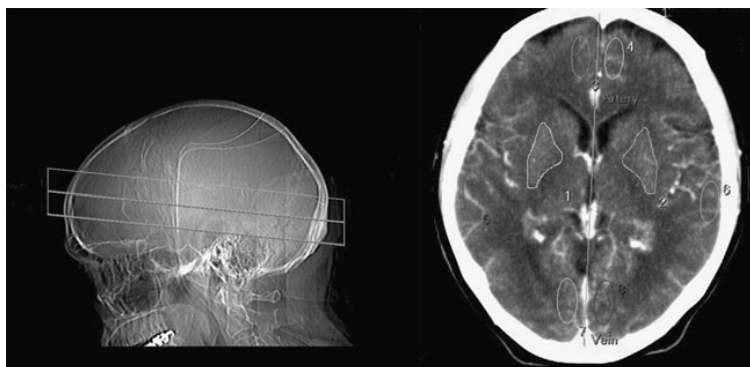
Data corresponding to clinical characteristics, such as age, sex, history of previous hypertension and medical history, were recorded at admission. Patients were evaluated in the Emergency Department and their clinical situation was assessed by the Glasgow Coma Scale and the World Federation of Neurological Surgeons scale (WFNS). Diagnostic CT was performed and the presence and amount of cisternal blood was evaluated by using the Fisher scale. In addition, the presence of hydrocephalus was recorded as well as the Evan's ratio in all cases; that is, the ratio of the largest width of the frontal horns to the maximal biparietal diameter. Hydrocephalus was considered as present when Evan's ratio was over 0.3. The amount of bleeding was also quantitatively assessed by using volumetric software. Diagnostic CT DICOM images were evaluated using ANALYZE 8.1 software running on a personal computer. SAH bleeding and total bleeding volume (subarachnoid, intraventricular and/or intracerebral bleeding) was estimated using region-of-interest (ROI) measurement with semi-automated delineation of the bleeding in each section. This volumetric study was performed by two independent neurosurgeons that were not aware of the situation of the patient. Differences between independent measures were below 5% for the two measures, and therefore bleeding volume measures were averaged between the two observers. ICP was recorded in all poor-grade patients by means of a ventricular catheter. Mean and maximum recordings during the first 2 days of the bleeding were used to determine their relation to perfusion and outcome variables.

The presence and location of the aneurysm responsible for the bleeding was recorded. Delayed cerebral ischaemia (DCI) was defined as clinical deterioration attributable to vasospasm, when other causes of deterioration could be ruled out such as hydrocephalus, rebleeding or electrolyte abnormalities, or by the detection of a new infarct on brain CT related to vasospasm that was not visible on the admission or immediate post-treatment scan, or both. Outcome was evaluated 6 months after the bleeding by means of the Glasgow Outcome Scale (GOS).

### Perfusion CT technique and determinations

Perfusion CT was performed after diagnostic CT and previously to the performance of helical CT to determine the presence and location of the aneurysm responsible for the bleeding. All imaging studies were performed on a six-slice spiral CT scanner. Perfusion CT consisted of two 45-s series during the intravenous administration of contrast medium. Both series studied a 2.4-cm slice of brain (Fig. 1) obtaining images corresponding to territories of the main cerebral arteries and basal ganglia. These brain slices were serially scanned

**Fig. 1** Scout view showing the location of the two slices studied with perfusion CT (*left*). The location of the different ROIs in an axial CT image is shown on the right



in cycles, acquiring two consecutive 1.2-cm thickness images in each cycle. A total of 45 cycles for each slice were acquired, at a rate of two images per second, after the intravenous administration of a 40-ml bolus of contrast (Omnipaque 300 mg/ml, General Electric) at a flow rate of 4 ml/s into the cubital vein (18-gauge needle) for each slide, with a total dose of contrast of 80 ml per study. The acquisition parameters were 120 kvp, 80 mAs, using a  $512 \times 512$  matrix. A period of 10 min between slices was used for contrast washout.

All images were analysed using perfusion software developed by Philips, which produces PCT quantitative data based on temporal changes in signal intensity during the first pass of a bolus of an iodinated contrast agent. This software relies on the central deconvolution principle to obtain different flow parameters. The deconvolution operation needs an artery and a vein to be identified by the operator. Different ROIs were drawn corresponding to white matter related to the territory of the major cerebral arteries in both hemispheres as well as deep ROIs corresponding to basal ganglia and measurements of mean transient time (MTT), time to peak (TTP), cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF) were performed in each ROI. Each ROI was named according to the cerebral artery responsible for their irrigation. PCT quantitative data were obtained by two independent neuroradiologists, who were not aware of the clinical situation of the patient.

#### Statistical analysis

For the purpose of statistical analysis, the patient's clinical grade was classified into subgroups of good (WFNS I, II and III) and poor grade (WFNS IV and V). Also outcome was dichotomised into good (GOS 4 and 5) and poor outcome (GOS 1, 2 and 3). The existence of differences in the perfusion parameters in each ROI corresponding to a major cerebral artery between cerebral hemispheres was analysed with the paired sample *t*-test for continuous variables. A mean value for all ROIs in each patient in each hemisphere as well as both hemispheres was calculated for the different perfusion

parameters. Simple non-parametric (Spearman's Rho) correlations were used for determining the relationship between the different clinical variables and perfusion values. Also the mean perfusion parameters were compared between groups of good and poor clinical grade, presence or absence of DCI, and good and poor outcome by means of non-parametric Mann-Whitney *U* test. Threshold values for MTT obtained in other studies [3] were used to determine the potential prognostic value of these parameters in terms of sensibility, specificity, positive predictive value and area under the ROC curve (AUC) for developing a poor outcome, and compared with poor clinical grade and dichotomised fisher grade.

#### Results

Thirty-nine patients have been included in the study within the first 24 h after the bleeding. Mean age was 48 and the female-

**Table 1** Clinical characteristics of 39 patients with SAH and early perfusion CT

	Cases (%)
Male	16 (41)
Female	23 (59)
WFNS at admission	
I	12 (31)
II	8 (20)
III	1 (3)
IV	9 (23)
V	9 (23)
Fisher grade	
II	4 (10)
III	21 (54)
IV	14 (36)
Hydrocephalus	10 (25)
	Median (IQR)
Age	48 (42-61)
SAH bleeding volume <sup>a</sup>	12 (4-24)
Total bleeding volume <sup>a</sup>	16 (6-36)

<sup>a</sup>In cubic centimetres

**Table 2** Correlation between mean perfusion parameters and main clinical and radiological variables

	Age	WFNS	Fisher	Total bleeding volume	DCI	GOS
mMTT	-0.17	0.44**	0.01	0.42*	0.46**	-0.45**
mCBF	0.25	-0.18	0.06	-0.24	-0.46**	0.27
mCBV	0.25	0.11	0.06	0.11	0.19	0.03
mTTP	0.12	0.57**	0.20	0.38*	0.34*	-0.45**

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ 

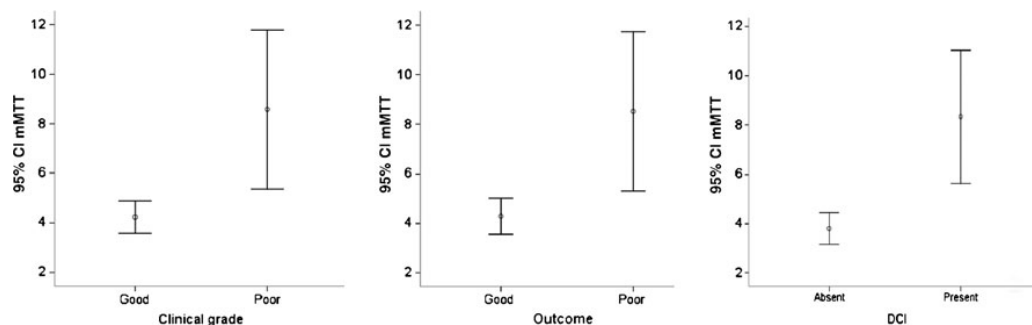
to-male ratio was 1.4:1. Nearly half of the patients presented in poor clinical grade and most of them were classified as having presented a Fisher 3 or 4 SAH. Demographic and clinical data are presented in Table 1. None of them presented secondary adverse effects because of the use of contrast agent and the CT perfusion did not delay the diagnosis process in any case. In all the poor-grade cases, ICP was monitored and no pathological elevation in ICP could be detected after initial ventricular drainage. Mean ICP readings in the first 2 days after the bleeding were below or equal to 20 mmHg (median=13 mmHg, range 9–20 mmHg) and maximum ICP during the recording was always below 25 mmHg (median=20 mmHg, range 13–23 mmHg).

Median CBF among the different ROIs calculated among patients with SAH in the first day was 108 ml/100 g/min [interquartile range (IQR) 59–162 ml/100 g/min]; median CVB was 8 ml/100 g (IQR 5–11 ml/100 g); median MTT was 5 s (IQR 3.8–7.3 s) and median TTP 21 s (IQR 17–26 s). There were no significant differences between the different equivalent ROIs between hemispheres or the mean values for each parameter between hemispheres.

Simple correlations revealed a relationship mainly between MTT and TTP to the clinical severity of the initial bleeding (WFNS), amount of initial bleeding and outcome, both in individual ROI values as well as in averaged values (mMTT and mTTP) (see Table 2 correlation matrix). Longer perfusion times correlated to worse clinical grade at admission, higher haemorrhage volume, the occurrence of DCI and poorer outcome. This relationship is not altered if correlations are adjusted for age or the presence of hydrocephalus by the use of partial correlations. The presence of DCI

is also related to lower CBF. No correlation was found between perfusion parameters and mean or maximum ICP values in poor-grade patients.

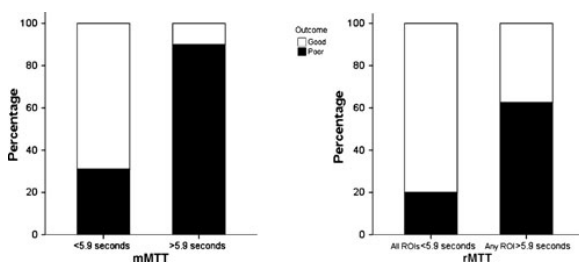
The mMTT is significantly different in patients with good and poor grade at admission (Fig. 2). Longer perfusion times are related to poor grade and also to the presence of DCI and poorer outcome. Considering as a threshold for ischaemic damage a MTT of 5.9, as suggested by Dankbaar et al. [3], the percentage of patients suffering a poor outcome is significantly larger if mMTT is 5.9 s or longer (90% poor outcome in patients with mMTT  $\geq 5.9$ ; 30% poor outcome in patients with mMTT  $< 5.9$ ) (Fig. 3). Thus, having an mMTT of 5.9 or more increases the risk of suffering a poor outcome by 20 (OR for poor outcome=20, 95% confidence interval=2.1–182). Consequently, if any ROI presents an MTT of 5.9 or higher the probability of having a poor outcome increases by nearly seven times [odds ratio (OR) for poor outcome 6.7, 95% confidence interval (CI) 1.5–30]. This threshold has a high positive predictive value (PPV) for poor outcome {for mMTT  $\geq 5.9$  and poor outcome [values (95% CI)], sensitivity=50% (24–76%), specificity=95% (83–100%), PPV=90% (66–100%); for any ROI with MTT  $\geq 5.9$  and poor outcome, sensitivity=83% (63–100%), specificity=57% (34–81%), PPV=63% (41–84%)}. The same happens in relation to DCI (Fig. 4). All patients having an mMTT of 5.9 presented with DCI, and the risk of DCI is also increased if any ROI shows an MTT of 5.9 or higher (OR of suffering DCI=12, 95% confidence interval=2.5–57). When comparing these parameters with conventionally used prognostic factors, such as poor grade or presenting a Fisher grade 3 or 4, mMTT of 5.9 s or higher shows the

**Fig. 2** Mean and 95% confidence interval for mMTT (in seconds) in groups of patients related to clinical grade (left), outcome (middle) and presence of DCI (right)

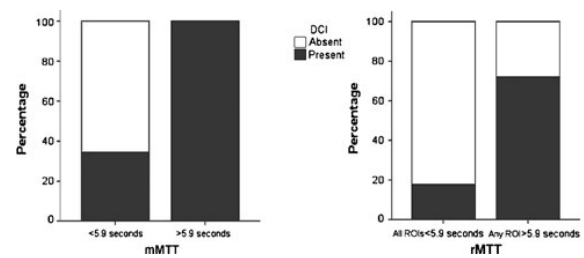
highest positive predictive value, achieving a similar AUC (Table 3). If mMTT is combined with presenting a poor grade, the diagnostic capability is further increased.

## Discussion

It is well known that in patients suffering from SAH, bleeding severity, expressed by the initial neurological status of the patient, is a major determinant of the final outcome [4, 12, 13]. The majority of patients suffering from SAH present with impaired consciousness and this presentation is related to the severity of the neurological injury caused by the initial bleeding, which at the end profoundly determines their outcome. The primary cause of this neurological global neurological dysfunction after SAH has been studied by different techniques, including positron emission tomography (PET) [6, 9, 20, 21], single photon emission tomography (SPECT) [5], transcranial Doppler ultrasound [18] or Xenon contrast-enhanced CT [10]. The main finding of the different studies has been that the impairment of the level of consciousness is related to a global decrease in cerebral blood flow, which lasts longer than the initial moments of the bleeding. This hypoperfusion occurs symmetrically, affecting both hemispheres equally. The finding of widespread ischaemic lesions in brain areas not associated with the site of the ruptured aneurysms in diffusion-weighted magnetic resonance imaging (MRI) and SPECT studies [7], as well as watershed hypoperfusion in perfusion CT studies [14] support the idea that a global vascular dysfunction occurring after SAH is likely responsible for the poor clinical condition of the patients. There are two major possible mechanisms for this global initial hypoperfusion after SAH. The first one is related to high ICP after aneurysmal rupture. At this moment blood is extravasated in the subarachnoid space, with subsequent rise in the ICP. This raise in ICP would be maintained for longer



**Fig. 3** Percentage of patients presenting good or poor outcome related to mMTT lower or higher than 5.9 s (left) or the presence of any ROI with MTT higher than 5.9 s (right)



**Fig. 4** Percentage of patients presenting DCI related to mMTT lower or higher than 5.9 s (left) or the presence of any ROI with MTT higher than 5.9 s (right)

than the initial moments of the bleeding and would be responsible for the maintenance of a global low cerebral perfusion state during the initial days after SAH. The other possible mechanism implicated is microvascular or peripheral vasoconstriction. All patients with SAH have abnormalities in cerebral blood flow, including those in good clinical grade and normal angiographic findings. Cerebral vascular autorregulation is affected by the formation of free radicals from the haemoglobin degradation and the consumption of nitric oxide (NO) that produces focal and global vasoconstriction of cerebral vessels [23]. In addition, changes in sympathetic nerve activity, as well as microvascular thrombosis or embolism, could collaborate to this microcirculatory dysfunction [24]. The different functional studies performed in the acute stage of SAH bleeding for the moment have not clarified the possible mechanism responsible for the low perfusion state. In none of them could a maintained raised ICP be recorded relative to the low perfusion state [18, 22]. However, other parameters—such as circulatory times—or global resistance parameters—such as pulsatility index in TCD—

**Table 3** Sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and area under the ROC curve (AUC) for the CT perfusion parameters and other clinical and radiological factors

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	AUC
<b>Outcome</b>					
Poor grade	85	61	72	78	0.73
Fisher III or IV	100	19	51	100	0.59
rMTT $\geq$ 5.9 secs	83	57	63	80	0.70
mMTT $\geq$ 5.9 secs	59	95	90	68	0.73
Poor grade & mMTT	85	90	88	89	0.85
<b>DCI</b>					
Poor grade	47	77	71	43	0.63
Fisher III or IV	100	22	60	100	0.60
rMTT $\geq$ 5.9 secs	85	76	75	80	0.76
mMTT $\geq$ 5.9 secs	47	100	100	62	0.74
Poor grade & mMTT	82	71	70	83	0.73

have been found to be raised [18], possibly supporting the idea of a raised ICP. However, these findings can also be found in circumstances in which there is a global dysfunction of the cerebral microcirculation.

The findings obtained in this study are in line with previous works on cerebral perfusion in the acute stage of aneurysmal SAH. We found an increase in circulatory times, which is related to the clinical condition of the patients. As the neurological dysfunction worsens there is an increase in the perfusion times. These perfusion abnormalities equally affect both hemispheres and are widespread over different regions in the supratentorial compartment. In none of the poor-grade patients was there a detectable raise in ICP over normal limits during the examinations (ICP always below 25 mmHg, also mean and maximum ICP recordings during the first 2 days were normal) and hydrocephalus (defined as Evan's ratio over 0.30) was not associated with increase in MTT or TTP. These findings suggest that most probably the mechanism related to the perfusion abnormalities found are caused by a global dysfunction of cerebral microcirculation and not by a maintained increment in ICP. These perfusion abnormalities are related to the total amount of bleeding recorded in the diagnostic CT and measured by means of volumetry, therefore suggesting an association between the amount of blood extravasated, the presence of perfusion abnormalities and the resultant global neurological dysfunction.

Perfusion CT has proven to be useful in determining the presence of cerebral ischaemia in patients suffering from SAH [1, 2, 11, 15, 17]. It is a non-invasive technique, which is rapid, easy and well tolerated by the patients. It can be performed in any standard spiral CT scanner and its perfusion maps can be simply generated with the appropriate software. The majority of studies using this technique in patients with SAH have centred their objective on establishing its utility in the detection of delayed cerebral ischaemia (DCI), proving that it is a useful technique in its identification and that the most sensitive parameter in order to detect ischaemic events in these patients is the prolongation of circulation times, specifically MTT [3, 16]. This parameter has also been identified as the most sensitive and specific to define ischaemic events in stroke patients [19]. Using this parameter (MTT) and the threshold suggested for detecting ischaemia in these patients, perfusion CT used in the acute stage can detect patients in high risk of poor outcome. Although the small number of patients included in this study precludes obtaining any conclusion regarding the equivalence or superiority of this tool to previously used prognostic factors, it seems that perfusion CT could be indeed another useful instrument to detect patients at risk of both presenting DCI and having a poor outcome. However, conventional prognostic markers, such as clinical grade, age or Fisher grade, are far more readily available than this

imaging development and it is our opinion that this test will not be superior to them but complementary.

However, the use of CT perfusion has also several limitations that should be considered in analysing these results. First of all, CT perfusion is very dependent on the technique used in its performance, as perfusion parameters can be affected by the contrast injection velocity, timing of the CT regarding contrast injection and reconstruction of the perfusion maps. In this study all these parameters were taken into consideration and a strict protocol for the performance of the perfusion studies was used. Also, the reconstruction of the perfusion maps was performed by two neuroradiologists, who were not aware of the actual situation of the patient and ROI placement, and measurements were consensuated between both observers. However, all quantitative data extracted from perfusion CT can be affected by these biases. Also, many factors can influence cerebral perfusion in the early stage of SAH, such as medications, seizures, induced hypertension, previous history of smoking, hypertension or other cerebrovascular diseases. Therefore, additional studies are recommended for determining the relation between perfusion parameters and other prognostic factors like age, the amount of blood on CT at admission, the development of delayed cerebral ischaemia and the relation to other perfusion studies in these patients such as TCD, SPECT or PET.

## Conclusions

Perfusion CT can be a rapid and easy technique for studying the physiopathology of the cerebral blood flow abnormalities during SAH. Perfusion abnormalities in these patients are related to the clinical severity of the bleeding as well as to the total amount of bleeding caused by aneurysm rupture. The main perfusion parameter affected in SAH is MTT which could detect patients at risk of suffering a poor outcome.

**Acknowledgements** This work has been supported by the Spanish Ministries of Health under grants FIS PI 07/0152 and FIS PI 10/01939 and by Fundacion Mutua Madrileña grant 2007/082.

**Conflicts of interest** None.

## References

1. Aralasmak A, Akyuz M, Ozkaynak C, Sindel T, Tuncer R (2009) CT angiography and perfusion imaging in patients with subarachnoid hemorrhage: correlation of vasospasm to perfusion abnormality. *Neuroradiology* 51:85–93
2. Burns JD, Jacob JT, Luetmer PH, Wijdicks EF (2010) CT perfusion evidence of early global cerebral hypoperfusion after

- aneurysmal subarachnoid hemorrhage with cardiac arrest. *Neurocrit Care* 12:261–264
3. Dankbaar JW, de Rooij NK, Rijdsdijk M, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC (2010) Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 41:1927–1932
  4. de Toledo P, Rios PM, Ledezma A, Sanchis A, Alen JF, Lagares A (2009) Predicting the outcome of patients with subarachnoid hemorrhage using machine learning techniques. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 13:794–801
  5. Gambardella G, De Blasi F, Caruso G, Zema A, Turiano F, Collufio D (1998) Intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, and SPECT in the management of patients with SAH Hunt and Hess grades I–II. *Acta Neurochir Suppl* 71:215–218
  6. Grubb RL Jr, Raichle ME, Eichling JO, Gado MH (1977) Effects of subarachnoid hemorrhage on cerebral blood volume, blood flow, and oxygen utilization in humans. *J Neurosurg* 46:446–453
  7. Hadeishi H, Suzuki A, Yasui N, Hatazawa J, Shimosegawa E (2002) Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* 50:741–747
  8. Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Kanno I, Shirane R, Yoshimoto T, Yasui N (2000) Cerebral circulation and metabolism in the acute stage of subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 93:1014–1018
  9. Hayashi T, Suzuki A, Hatazawa J, Hadeishi H, Shirane R, Tominaga T, Yasui N (2008) Post-operative changes of cerebral circulation and metabolism in the acute stage of low-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 30:678–683
  10. Jakobsen M, Enevoldsen E, Bjerre P (1990) Cerebral blood flow and metabolism following subarachnoid haemorrhage: cerebral oxygen uptake and global blood flow during the acute period in patients with SAH. *Acta Neurol Scand* 82:174–182
  11. Kanazawa R, Kato M, Ishikawa K, Eguchi T, Teramoto A (2007) Convenience of the computed tomography perfusion method for cerebral vasospasm detection after subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol* 67:604–611
  12. Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, Alen JF, Alday R, Campollo J (2001) Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 143:665–672
  13. Lagares A, de Toledo P, Fernandez-Alen JA, Ibanez J, Arkan F, Sarabia R, Ballenilla F, Gabarros A, Horcajadas A, Rodriguez-Boto G, de la LA, Maillou A, Delgado P, Yacer JL, Dominguez J, Arrese I (2008) Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage multicenter database from the Group for the Study of Vascular Pathology of the Spanish Society for Neurosurgery: presentation, inclusion criteria and development of an internet-based registry. *Neurocirugia (Astur)* 19:405–415
  14. Lanterna LA, Lunghi A, Martchenko S, Gritti P, Bonaldi G, Biroli F (2011) Cerebral watershed hypoperfusion in subarachnoid hemorrhage: computed tomography perfusion analysis. *J Neurosurg* 114:961–968
  15. Laslo AM, Eastwood JD, Chen FX, Lee TY (2006) Dynamic CT perfusion imaging in subarachnoid hemorrhage-related vasospasm. *AJNR Am J Neuroradiol* 27:624–631
  16. Laslo AM, Eastwood JD, Pakkiri P, Chen F, Lee TY (2008) CT perfusion-derived mean transit time predicts early mortality and delayed vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:79–85
  17. Lefournier V, Krainik A, Gory B, Derderian F, Bessou P, Fauvege B, Le Bas JF, Payen JF (2010) Perfusion CT to quantify the cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neuro-radiol* 37:284–291
  18. Miranda P, Lagares A, Alen J, Perez-Nunez A, Arrese I, Lobato RD (2006) Early transcranial Doppler after subarachnoid hemorrhage: clinical and radiological correlations. *Surg Neurol* 65:247–252
  19. Murphy BD, Fox AJ, Lee DH, Sahlas DJ, Black SE, Hogan MJ, Coutts SB, Demchuk AM, Goyal M, Aviv RI, Symons S, Gulka IB, Beletsky V, Pelz D, Chan RK, Lee TY (2008) White matter thresholds for ischemic penumbra and infarct core in patients with acute stroke: CT perfusion study. *Radiology* 247:818–825
  20. Sarrafzadeh AS, Haux D, Ludemann L, Amthauer H, Plotkin M, Kuchler I, Unterberg AW (2004) Cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a correlative microdialysis-PET study. *Stroke* 35:638–643
  21. Sarrafzadeh AS, Nagel A, Czabanka M, Denecke T, Vajkoczy P, Plotkin M (2010) Imaging of hypoxic-ischemic penumbra with (18F)-fluoromisonidazole PET/CT and measurement of related cerebral metabolism in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab* 30:36–45
  22. Schubert GA, Seiz M, Hegewald AA, Manville J, Thome C (2009) Acute hypoperfusion immediately after subarachnoid hemorrhage: a xenon contrast-enhanced CT study. *J Neurotrauma* 26:2225–2231
  23. Sehba FA, Bederson JB (2006) Mechanisms of acute brain injury after subarachnoid hemorrhage. *Neurol Res* 28:381–398
  24. Sehba FA, Mostafa G, Friedrich V Jr, Bederson JB (2005) Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* 102:1094–1100
  25. Uhl E, Lehmberg J, Steiger HJ, Messmer K (2003) Intraoperative detection of early microvasospasm in patients with subarachnoid hemorrhage by using orthogonal polarization spectral imaging. *Neurosurgery* 52:1307–1315

## Comment

In the paper titled “Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study”, the authors look to demonstrate the use of CT perfusion in predicting the severity of bleeding in SAH patients and to correlate it with the clinical grade at presentation as well as outcome. In doing so, they looked at a group of 39 patients from a single institution over a 2-year time period. They collected information about these patients, including basic demographic information as well as other information such as GCS, Fisher score on CT scan and other important characteristics on presentation. They also performed a perfusion CT on these patients and recorded mean transit time (MTT), time to peak (TTP), cerebral blood volume (CBV) and cerebral blood flow (CBF) from these studies. They then analysed these variables to see if there was some correlation between these CT perfusion characteristics and severity of clinical presentation and outcome.

In analysing this paper, it appears that the authors sought to demonstrate that the changes in CT perfusion imaging can provide the physician with vital information regarding the patient’s clinical severity as well as outcome. One must commend these authors for looking into a relatively simple and easily accessible technique in order to provide critical information early on after SAH. Their results do in fact illustrate that there was a positive correlation between a prolonged MTT and poor grade at admission as well as a poor outcome. What these authors do not provide is some detail with regards to how they measure outcome. How long was the follow-up? They do make mention the Glasgow Outcome Score, but were there other parameters that they used? I believe that these are important questions that need to be addressed to give this paper more validation. One can predict that a patient will have changes in their CT perfusion scan after SAH, but the true question is how can we use CT perfusion imaging to predict long-

term outcome? For example, can we correlate CT perfusion parameters with likelihood of developing clinically significant vasospasm after SAH? Answers to these questions will help determine the feasibility of obtaining routine CT perfusion scans on patients upon admission with SAH.

All in all, I believe that this paper provides us with a unique perspective on a commonly utilised test, of which we have the capability to expand its usage. I do believe, however, that the authors leave us with some unanswered questions and expanding their scope can help give this paper more validation.

Siraj Gibani  
Christopher M. Loftus  
Philadelphia, USA

This is an interesting paper that describes a new diagnostic test, and provides calculations, based on data from the original cohort of 39 patients, for PPV, sensitivity and specificity. The possibility that this test, based on perfusion CT, might be clinically beneficial, is enticing. However, this paper is hopefully only the beginning. Now that the authors have defined this new methodology, the authors need to apply this method prospectively to a validation cohort, to determine whether the criteria that they have derived truly have the predictive value, sensitivity and specificity that they have suggested. Also, it is hoped that the authors will pursue the mechanisms that underlie the changes in perfusion CT.

Michael Tymianski  
Toronto, Canada

## Volumetric analysis of subarachnoid hemorrhage: assessment of the reliability of two computerized methods and their comparison with other radiographic scales

### Clinical article

LUIS JIMÉNEZ-ROLDÁN, M.D.,<sup>1</sup> JOSE F. ALÉN, M.D., PH.D.,<sup>1</sup> PEDRO A. GÓMEZ, M.D., PH.D.,<sup>1</sup> RAMIRO D. LOBATO, M.D., PH.D.,<sup>1</sup> ANA RAMOS, M.D., PH.D.,<sup>2</sup> PABLO M. MUNARRIZ, M.D.,<sup>1</sup> AND ALFONSO LAGARES, M.D., PH.D.<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Neurosurgery and <sup>2</sup>Neuroradiology, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Spain

**Object.** There were two main purposes to this study: first, to assess the feasibility and reliability of 2 quantitative methods to assess bleeding volume in patients who suffered spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH), and second, to compare these methods to other qualitative and semiquantitative scales in terms of reliability and accuracy in predicting delayed cerebral ischemia (DCI) and outcome.

**Methods.** A prospective series of 150 patients consecutively admitted to the Hospital 12 de Octubre over a 4-year period were included in the study. All of these patients had a diagnosis of SAH, and diagnostic CT was able to be performed in the first 24 hours after the onset of the symptoms. All CT scans were evaluated by 2 independent observers in a blinded fashion, using 2 different quantitative methods to estimate the aneurysmal bleeding volume: region of interest (ROI) volume and the Cavalieri method. The images were also graded using the Fisher scale, modified Fisher scale, Claassen scale, and the semiquantitative Hijdra scale. Weighted  $\kappa$  coefficients were calculated for assessing the interobserver reliability of qualitative scales and the Hijdra scores. For assessing the intermethod and interrater reliability of volumetric measurements, intraclass correlation coefficients (ICCs) were used as well as the methodology proposed by Bland and Altman. Finally, weighted  $\kappa$  coefficients were calculated for the different quartiles of the volumetric measurements to make comparison with qualitative scales easier. Patients surviving more than 48 hours were included in the analysis of DCI predisposing factors and analyzed using the chi-square or the Mann-Whitney U-tests. Logistic regression analysis was used for predicting DCI and outcome in the different quartiles of bleeding volume to obtain adjusted ORs. The diagnostic accuracy of each scale was obtained by calculating the area under the receiver operating characteristic curve (AUC).

**Results.** Qualitative scores showed a moderate interobserver reproducibility (weighted  $\kappa$  indexes were always < 0.65), whereas the semiquantitative and quantitative scores had a very strong interobserver reproducibility. Reliability was very high for all quantitative measures as expressed by the ICCs for intermethod and interobserver agreement. Poor outcome and DCI occurred in 49% and 31% of patients, respectively. Larger bleeding volumes were related to a poorer outcome and a higher risk of developing DCI, and the proportion of patients suffering DCI or a poor outcome increased with each quartile, maintaining this relationship after adjusting for the main clinical factors related to outcome. Quantitative analysis of total bleeding volume achieved the highest AUC, and had a greater discriminative ability than the qualitative scales for predicting the development of DCI and outcome.

**Conclusions.** The use of quantitative measures may reduce interobserver variability in comparison with categorical scales. These measures are feasible using dedicated software and show a better prognostic capability in relation to outcome and DCI than conventional categorical scales.

(<http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2012.8.JNS12100>)

**KEY WORDS** • subarachnoid hemorrhage • outcome • delayed cerebral ischemia • qualitative scale • volumetric analysis • vascular disorders

**T**HE prognosis of patients with SAH is determined in large part by the severity of the initial bleeding and the occurrence of rebleeding or cerebral ischemia.<sup>17,20,22,24,26,28</sup> The amount of blood present on the diagnostic CT scan has been noted as a significant de-

terminant in the assessment of injury severity and is a major factor in the development of cerebral ischemia by means of vasospasm.<sup>3,5,6,8–10,16,26,27</sup> There have been many methods devised to assess the amount of blood present in the subarachnoid space.<sup>13</sup> Most of these methods are based on scales, which qualitatively estimate the amount and location of the bleeding based on subjectively ap-

*Abbreviations used in this paper:* AUC = area under the curve; DCI = delayed cerebral ischemia; ICC = intraclass correlation coefficient; ROI = region of interest; SAH = subarachnoid hemorrhage; WFNS = World Federation of Neurological Surgeons.

This article contains some figures that are displayed in color online but in black-and-white in the print edition.

## Subarachnoid hemorrhage volumetric analysis

plied criteria.<sup>3,6,8</sup> These scales have been criticized owing to their lack of reliability, especially the lack of interobserver reproducibility due to sometimes confusing or misleading grading criteria.<sup>3,11,14,15</sup> In an attempt to reach a more objective assessment of hemorrhage volume, a semiquantitative scale was designed by Hijdra et al.<sup>9</sup> This scale has been found to provide better reliability and prognostic accuracy than previous qualitative scales.<sup>3,3</sup> Despite the development of this semiquantitative scale, blood clot measurement remains subject-dependent, thus hampering appropriate comparisons between series of patients and different management strategies.

A more objective way to assess the severity of the bleeding would be to measure the actual volume of the bleeding in the different intracranial compartments, as has been tried with other intracranial masses.<sup>30</sup> The quantitative assessment of bleeding volume in patients with SAH has been performed by several authors, first in a limited number of cases,<sup>2,7</sup> and recently in a larger group of patients.<sup>14</sup> However, there has been no analysis of the reliability of these volumetric measurements in terms of interrater or intermethod reproducibility, and their comparison with other scales is limited. Therefore, the objective of this study was to assess the feasibility and reliability of 2 quantitative methods to measure bleeding volume in patients who have suffered spontaneous SAH, and to compare them to other qualitative and semiquantitative scales in terms of reliability and accuracy in predicting DCI and outcome.

## Methods

### *Patient Sample*

The study included a prospective series of patients consecutively admitted to Hospital 12 de Octubre in Madrid, Spain, over a 4-year period (2006–2010). All of these patients had a diagnosis of SAH, and diagnostic CT was able to be performed in the first 24 hours after the onset of the symptoms. The diagnosis of SAH was made by the presence of a typical clinical history of spontaneous SAH and the presence of intraventricular blood or blood in the basal cisterns on the admission CT scan. The onset of the hemorrhage was considered the point at which neurological symptoms or clinical deterioration began. In awake and cooperative patients, this information was provided by the patients themselves. In unconscious, disoriented, or dysphasic patients, this information was obtained by relatives who had witnessed the moment of deterioration. Exclusion criteria for this study were age below 18 years, history of previous SAH or stroke, and nonaneurysmal SAH. All procedures were reviewed by our local institutional ethical committee and informed consent was obtained in all patients.

All patients were treated in accordance with published national guidelines for the treatment of aneurysmal SAH,<sup>18,25</sup> with aneurysms generally secured by endovascular or surgical means within 24–72 hours after the beginning of symptoms. All patients received oral or intravenous nimodipine and were treated in an ICU. No corticosteroids or prophylactic anticonvulsant therapy were used.

### *Data Collection, DCI Definition, and Outcome Assessment*

Data corresponding to clinical characteristics such as age, sex, history of previous hypertension, and medical history were recorded at admission. Patients were evaluated in the emergency department and their clinical situation was assessed by the Glasgow Coma Scale<sup>31</sup> and the WFNS scale.<sup>4</sup> The clinical condition at admission was considered good (WFNS Grades I, II, or III) or poor (WFNS Grades IV or V). The presence and location of the aneurysm was identified by admission CT angiography or cerebral angiography. Delayed cerebral ischemia was defined as clinical deterioration attributable to vasospasm when other causes of deterioration could be ruled out such as hydrocephalus, rebleeding, or electrolyte abnormalities, or by the detection of a new infarct on brain CT related to vasospasm that was not visible on the admission or immediate posttreatment scan, or both. Delayed cerebral ischemia was diagnosed by the treating physician of the patient and prospectively recorded. Outcome was evaluated 6 months after the bleeding using the Glasgow Outcome Scale.<sup>12</sup>

### *Image Analysis*

All CT images were evaluated by 2 independent observers who were not aware of the clinical situation or outcome of the patients. The images were stored in DICOM format and analyzed on a personal computer using Analyze software (version 9.0, AnalyzeDirect). Two different quantitative methods were used for estimating the aneurysmal bleeding volume: ROI volume and the Cavalieri method.

In the ROI method, regions of hemorrhage on CT scans were delineated in each slice using a semiautomatic threshold of density. The Analyze system uses semiautomatic segmentation tools such as region growing, edge tracing, and connected thresholding tools, as well as a manual pixel selection tool, all of which were used to segment data in this study. The semiautomated method consists of selecting a pixel inside the volume to be segmented, which is called a seed. The software then automatically connects the neighboring pixels of the initial seed that have a similar intensity. The observer chooses the intensity threshold to be selected to obtain the entire region to be segmented in each slice. Therefore, from the initial point or seed, a region of similar intensity is developed that is chosen by the observer in a semiautomatic region-growing algorithm. As an adjunct to this semiautomatic method, the ROI in each slice can be modified by edge-tracing or limit-tracing tools to better adjust the ROI to the actual area to be segmented. The different hemorrhagic areas are added up slice by slice automatically by the computer to obtain the final different volumes. For a better illustration of the method a video is presented (Video 1).

**VIDEO 1.** Clip demonstrating the use of the ROI measurement method for the estimation of intraventricular and cisternal bleeding volume in SAH. [Click here to view with Media Player.](#) [Click here to view with Quicktime.](#)

With this methodology, the maximum time spent to segment all ROI volumes in an individual case does not exceed 15 minutes.

The Cavalieri method consists of applying a grid of points to each section, and the observer indicates (counts) the number of points inside the area to be measured. Each point has an area associated with it, and from this area a hemorrhagic area by slice can be calculated by counting the points in each slice. The total volume is calculated by multiplying the area by the slice thickness. The Analyze software implements automated algorithms for both methods. For a better illustration of this second method a video is presented (Video 2).

**VIDEO 2.** Clip demonstrating the use of the Cavalieri measurement method for the estimation of intraventricular and cisternal bleeding volume in SAH. Click here to view with Media Player. Click here to view with Quicktime.

This method is more time consuming, because average time spent on volume estimation was approximately 20 minutes for each case.

With both methods, cisternal bleeding volume and total bleeding volume were calculated by 2 independent observers. Both observers also graded SAH bleeding on the diagnostic CT scans using the Fisher CT grading scale,<sup>6</sup> modified Fisher scale,<sup>8</sup> Claassen scale,<sup>3</sup> and the semiquantitative Hijdra scale.<sup>9</sup> Both cisternal and intraventricular scores for the Hijdra scale were also combined for analysis as a total Hijdra score.

#### Statistical Analysis

Weighted  $\kappa$  coefficients were calculated for assessing the interobserver reliability of qualitative scales. The different Hijdra scores (cisternal, intraventricular, and total) and the volumetric measurements were analyzed using a similar scheme. For assessing the intermethod and interrater reliability of volumetric measurements, ICCs were calculated and the methodology proposed by Bland and Altman<sup>1</sup> was also used for this purpose. This methodology is based on the 95% limits of agreement method, in which 95% of the differences between methods or observations should be evenly distributed inside the 95% CI of the mean of the differences between observers or methods. Therefore, the differences between methods or observers should be constant through the range of measurements and should follow a normal distribution. To check this, 2 plots are drawn: a scatter diagram of the difference against the average of the 2 measurements (2 different methods or 2 different observers), and a histogram of the differences. As suggested by Luiz et al.,<sup>21</sup> this analysis was also supplemented by the addition of a graph in which the observed absolute differences between methods or observers were plotted against the proportion of cases with differences that were at least the observed difference. In this way it is easier to observe the different values of absolute difference in volume or score that correspond to determined values of discordance proportion, and at which threshold value discordance between observers or methods is below 5% (or concordance above 95%). As a final step for assessing the reliability of volumetric measures, weighted  $\kappa$  coefficients were calculated for the different quartiles of the measurements to make comparison with qualitative scales easier.

For the purpose of statistical analysis, outcome was dichotomized into good or poor outcome. Only patients

surviving more than 48 hours were included in the analysis of DCI predisposing factors. The relationship between the different collected variables and the appearance of DCI and outcome was assessed using the chi-square test or the Mann-Whitney U-test as appropriate. Logistic regression analysis was used for predicting DCI and outcome in the different quartiles of bleeding volume, and any variables with significant probability values on univariate analysis were adjusted for in the multivariate logistic regression analysis to obtain adjusted ORs for each bleeding volume quartile. The diagnostic accuracy of each scale was obtained by calculating the AUC for each scale. This was compared with the AUC for quartile distribution for the total volume of bleeding and semiquantitative total bleeding scores.

## Results

### Patient Demographics

A total of 150 patients were included during this 4-year period. The median patient age was 52, and most patients (62%) were female. Forty-one percent of the patients had a poor clinical grade at admission. Most of the patients were classified as Grade 3 or 4 on the Fisher scale. Poor outcome was found in 73 patients (49%). One hundred twenty patients survived for more than 48 hours and were included in the analysis for factors related to DCI. Delayed cerebral ischemia was present in 47 patients (31%) and was related to poor outcome: 52% of patients presenting with DCI suffered a poor outcome, whereas only 25% of patients without DCI suffered a poor outcome.

### Reliability of Volumetric Methods and Qualitative and Semiquantitative Scales

Qualitative scores showed a moderate interobserver reproducibility as expressed by their weighted  $\kappa$  indices that were always below 0.65 (Table 1), while the semiquantitative and quantitative scores had a very strong interobserver reproducibility. All quantitative measures showed a significantly higher reproducibility than qualitative scores, both when analyzing subarachnoid clot volume and the total volume of bleeding. Furthermore, reliability was very high for all quantitative measures, as expressed by the ICCs obtained both for intermethod (ROI measurements compared with those using the Cavalieri method) and interobserver agreement (Table 2). This reliability is significantly higher for quantitative measurements than for semiquantitative ones (Hijdra score), both for cisternal and total bleeding volumes.

Intermethod agreement between volumes obtained by the Cavalieri method and the ROI method was larger for lower volumes and decreased with larger volumes (Fig. 1A and D), especially when volumes were larger than 25 ml, both in cisternal bleeding volume and total bleeding volume. However, more than 95% of the differences between methods for both volumes were inside the 95% CI and showed a normal distribution (Fig. 1B and E). Agreement was reached in 95% of the observations within approximately  $\pm 6$  ml in both total and cisternal bleeding volume (Fig. 1C and F).

## Subarachnoid hemorrhage volumetric analysis

**TABLE 1: Comparison of kappa values between observers for the different qualitative scales and quartile distribution of semiquantitative and quantitative values**

Scale/Score	$\kappa$ Value	95% CI
qualitative		
Fisher scale	0.64	0.50–0.76
modified Fisher scale	0.59	0.47–0.70
Claasen scale	0.61	0.49–0.73
quantitative and semiquantitative*		
SAH only		
cisternal Hijdra score	0.80	0.73–0.85
Cavalieri-ROI method	0.88†	0.81–0.94
cisternal bleeding volume (Cavalieri)	0.88†	0.82–0.94
total bleeding volume		
total Hijdra score	0.82†	0.77–0.87
total bleeding volume (ROI)	0.92†‡	0.88–0.96
total bleeding volume (Cavalieri)	0.91†‡	0.88–0.94

\* Obtained by analyzing quartile score distribution between observers.

† Significant difference compared with all qualitative measures ( $p < 0.01$ ).

‡ Significant difference compared with total Hijdra scores ( $p < 0.05$ ).

Interobserver agreement for cisternal bleeding volume (Fig. 2) and total bleeding volume (Fig. 3) as measured using the ROI method shows a very similar behavior. Differences between observers were lower for smaller volumes and higher for larger volumes of bleeding (Figs. 2A, 2D, 3A, and 3D). Also, differences between observers showed a normal distribution (Figs. 2B, 2E, 3B, and 3E), and 95% of agreement between observers was reached at a difference of approximately  $\pm 6$  ml (Figs. 2C, 2F, 3C, and 3F). This value represents 11% of the range of cisternal bleeding volume obtained and only 4% of the range of total bleeding volume obtained. After analyzing the interobserver reliability of the Hijdra semiquantitative score for both cisternal Hijdra scores (Fig. 2G–I) and total Hijdra scores (Fig. 3G–I), although differences were evenly distributed along all scores and showed a normal distribution, 95% of agreement was obtained around the value of 10 points, which was a third of the actual range of scores.

### *Relationship of Bleeding Volume to the Occurrence of DCI and Outcome: Comparison With Other Scales*

The relationship between the main epidemiological characteristics and bleeding volumes with outcome and development of DCI is presented in Table 3. Clinical factors typically related to poor outcome also appeared to be related in this series, such as poor clinical grade, hypertension, and diabetes. Among included patients, the distribution of demographic factors was not statistically different between patients developing DCI or not. Larger bleeding volumes, including both cisternal and total bleeding volume, were related to a poorer outcome and a higher risk of developing DCI. This relationship between bleeding volume and outcome was further studied by de-

**TABLE 2: Intraclass correlation coefficients for the different quantitative scales both for intermethod and interobserver reliability analysis**

Reliability Analysis	ICC (95%CI)
intermethod (ROI & Cavalieri)	
cisternal bleeding volume	0.97 (0.96–0.98)
total bleeding volume	0.99 (0.99–0.99)
interobserver	
ROI method	
cisternal bleeding volume	0.97 (0.96–0.98)
total bleeding volume	0.99 (0.99–1.00)
Cavalieri method	
cisternal bleeding volume	0.97 (0.96–0.98)
total bleeding volume	0.99 (0.99–0.99)
Hijdra scale	
cisternal bleeding volume	0.84 (0.64–0.91)
intraventricular bleeding	0.92 (0.89–0.94)
total score	0.87 (0.71–0.93)

termining the ORs for poor outcome and the development of DCI for each quartile of total bleeding volume (ROI) obtained (Table 4). The proportion of patients suffering DCI or a poor outcome increased with each total bleeding volume (ROI) quartile, and therefore there were increased odds of developing DCI or achieving a poor outcome as total bleeding volume (ROI) increased. This relationship was maintained after adjusting for the main clinical factors related to outcome. The discriminative capacity for both outcome and DCI for the different radiological scales and bleeding volumes was studied by plotting the AUC (Fig. 4) and analyzing the different AUCs (Table 5). Quantitative analysis of total bleeding volume achieved the highest AUC, and the discriminative ability of this value was higher than that observed for qualitative scales, for predicting both the development of DCI and outcome.

## Discussion

This study shows that it is possible to quantify the amount of cisternal and total bleeding volume in patients suffering from SAH. This quantification has an acceptable reliability between both different quantifying methods and between independent observers, and finally, these bleeding volume estimations are useful for predicting both the development of DCI and outcome.

Since the introduction of CT in the study of SAH, the amount of bleeding has been measured by different qualitative scales.<sup>13</sup> These scales used different definitions to classify patients into grades, which described different risks of developing vasospasm and/or poor outcome. The more commonly used scale, the Fisher scale, was found to provide a good correlation with both outcome and the development of DCI.<sup>6</sup> However, this relationship has not been entirely validated by other groups or series of patients, and criticisms of its interobserver reproducibility are common in the literature.<sup>3,15,33</sup> There have been sev-

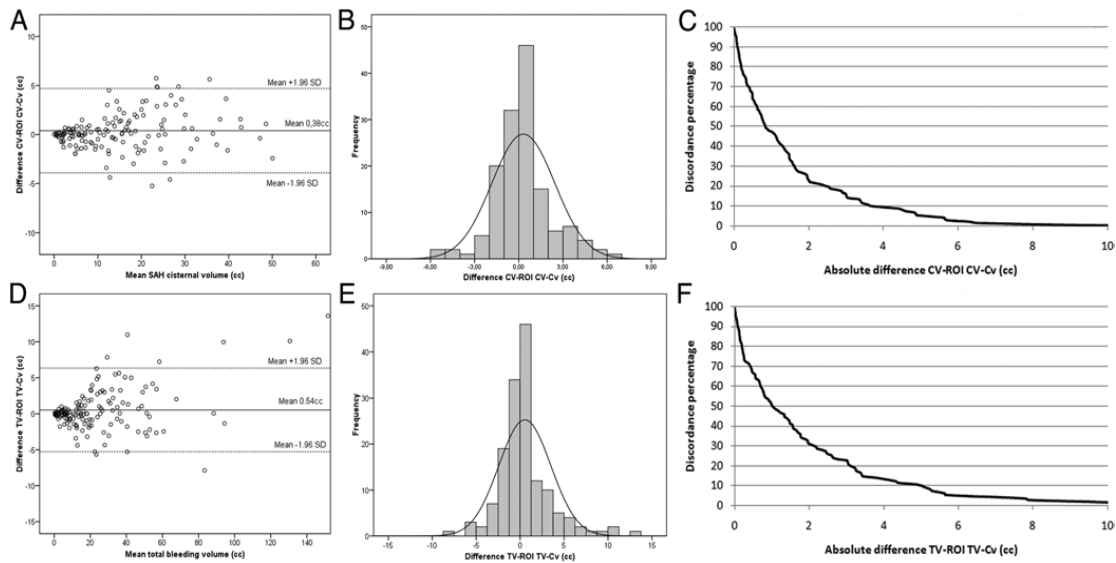


Fig. 1. Analysis of the intermethod agreement (Cavalieri-ROI) both for cisternal bleeding volume (A–C) and total bleeding volume (D–F). cc = milliliters; CV = Cavalieri; Cv = cisternal bleeding volume; TV = total bleeding volume.

eral issues raised concerning this scale. Some grades do not show clear differences in predicting outcome or DCI, such as between Grades 1 and 2 or between Grades 3 and 4.<sup>19,20,22</sup> The presence of a large amount of intraventricular hemorrhage cannot be used as a differentiating factor between patients presenting with thick clots in the cisterns, and thus are classified as Grade 3.<sup>13</sup> Also, Grade 4 does not discriminate between small or large intraventricular bleeding volumes, or between intraventricular hemorrhage and intracerebral hematoma. Furthermore, there is a common misconception between Grades 3 and 4 and the original definition of the scale, as many clinicians classify a Fisher Grade 3 CT scan as Fisher Grade 4 only due to the presence of some intraventricular hemorrhage, without taking into account that Grade 3 should be chosen instead of Grade 4 if a patient has profuse cisternal bleeding (localized clots and/or vertical layers of blood 1 mm or greater in thickness), regardless of intraventricular hemorrhage or a hematoma.

Thus, other authors have proposed different modifications of the Fisher scale such as the modified Fisher scale<sup>8</sup> and Claassen scale,<sup>3</sup> taking into consideration the presence and amount of intraventricular bleeding. Both of these scales have better prognostic capacity for determining the risk of developing vasospasm and poor outcome than the Fisher scale, but they also rely on subjective definitions of the amount of bleeding, and thus do not demonstrate better interobserver reliability than the Fisher scale.<sup>15</sup> A semiquantitative approach to the problem of grading the amount of both subarachnoid and intraventricular bleeding was designed by Hijdra et al.<sup>9</sup> In this approach, 10 different cisterns are evaluated using a score that describes the amount of blood in each of them, from no blood (0 points) to completely filled with blood (3 points). All scores are summed to establish a final c-

ternal score, which ranges from 0 to 30. Intraventricular hemorrhage is also quantified in each ventricle in a similar way, determining an intraventricular score that ranges from 0 to 12. Both scores can be summed to obtain a semiquantitative total bleeding score. This approach has proved to be useful in predicting both outcome and the risk of developing DCI in patients with SAH<sup>11,20,33</sup> and also presents a better interobserver reliability than qualitative scales,<sup>11,33</sup> although the complexity of its scoring process makes it cumbersome to use in everyday clinical practice for some.<sup>32</sup>

The idea of quantifying the amount of bleeding present on CT scans of patients suffering SAH using computer-based techniques is not new. Broderick et al.<sup>2</sup> in 1994, and then Friedman et al.<sup>7</sup> in 2002, found that using digitized CT scans, a volume of cisternal or total volume of bleeding of 20–21 ml strongly predicted the development of DCI. Reilly et al.<sup>23</sup> in 2004 determined that not only the quantitative analysis of the initial subarachnoid clot but also the percentage of clot clearance per day have a good relationship to the development of DCI, both as independent factors. More recently, Ko et al.<sup>14</sup> used personal computer-based software to quantify volumes in DICOM images, and showed that the quantitation of SAH is feasible, and that both cisternal and total bleeding volume are related to both the development of DCI and outcome. Sato et al.<sup>29</sup> developed a method to quantify SAH on 3D CT, which yields volume data in less time than with 2D techniques. In this method, hemorrhage volume within the different compartments is determined based on blood Hounsfield units. These investigators found a good correlation between the blood burden and the development of symptomatic vasospasm, although just 4 of their 50 patients developed DCI. Despite these quantification studies, none of them has been able to determine if there is

## Subarachnoid hemorrhage volumetric analysis

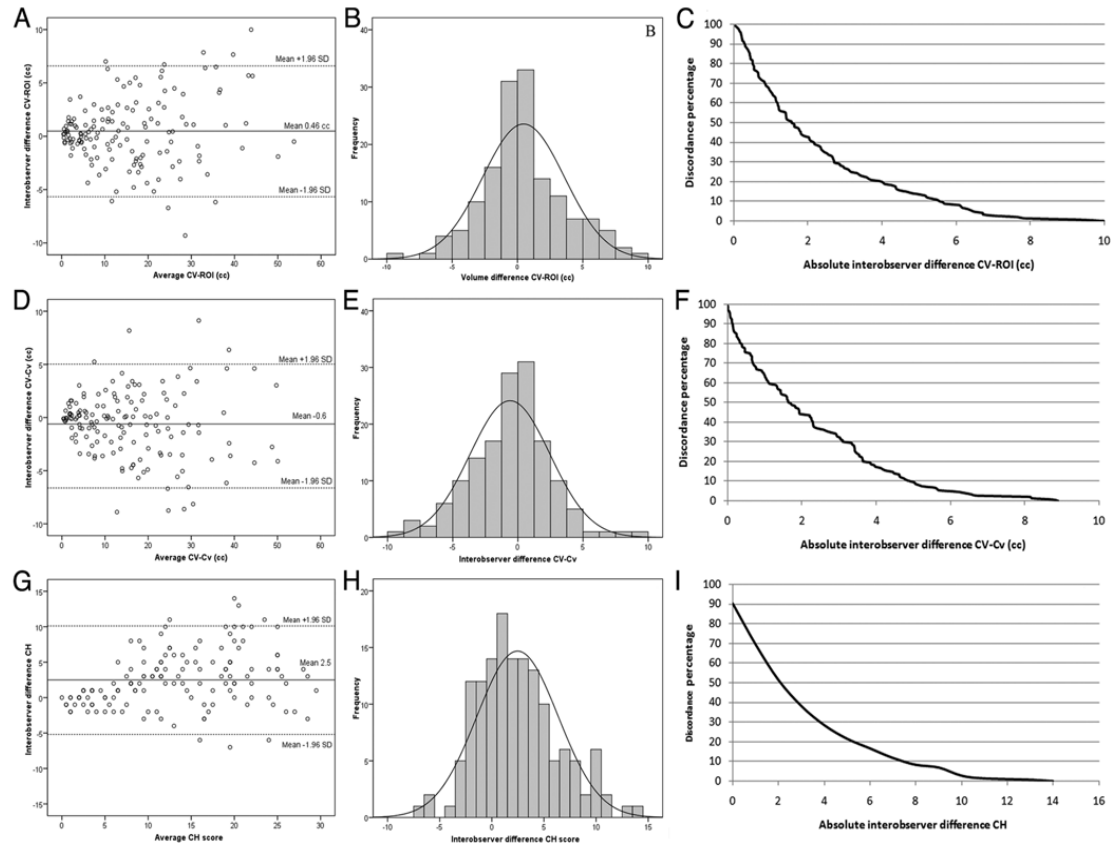


Fig. 2. Analysis of interobserver agreement for cisternal bleeding volume for the ROI method (A–C), Cavalieri method (D–F), and semiquantitative cisternal Hijdra score (G–I). CH = cisternal Hijdra score.

interobserver or intermethod agreement when using this technology in determining SAH volumes.

The analysis of the reliability of computerized volumetric measures has seldom been taken into consideration, because of both the difficulty in assessing reliability with quantitative measures and also because of the very infrequent use of these techniques in clinical practice. One of the first attempts to determine the reliability of computerized volumetric methods using the ICC and the methodology described by Bland and Altman was conducted by Stochetti et al.<sup>30</sup> in head injury lesions. Their results in hematoma volume assessment showed that interobserver agreement is high in low-volume measures whereas it decreases in large lesions. A similar trend occurred in our experience, for both the agreement between methods and between observers. The 95% limits of agreement for the intermethod agreement between the computerized and Cavalieri method ranged from  $-2.75$  ml to  $3.89$  ml for traumatic lesions, similar to that obtained both for cisternal and total bleeding volume in our paper ( $-4.2$  ml and  $4.8$  ml for cisternal volume and  $-5.1$  ml and  $5.8$  ml for total bleeding volume). Hematomas are normally spherical or ellipsoidal lesions that are easy to delimit, and their

volume is determined by simple formulas in which their 3 maximal diameters are multiplied, reflecting a very similar result to that obtained by sophisticated computerized methods. However, cisternal bleeding is much more difficult to delimit and its shape determines that no volumetric formula can be applied to estimate its volume. Therefore, one could expect that, although sophisticated, these methods could present a similarly modest interobserver or intermethod agreement as qualitative methods, due to the difficulty in the spatial definition of bleeding in cisterns. The analysis applied in this paper attempts to determine if this is the case, and shows that intermethod and interobserver agreement is good for quantitative measures, for both cisternal and total bleeding volumes. We also found that the Hijdra score shows a better performance in this aspect than other scales, as shown recently by Ibrahim et al.<sup>11</sup>

Likewise, our data show that quantitative blood burden is a better predictor of DCI and outcome 6 months after SAH compared with the qualitative and semiquantitative scales. Moreover, there has been no overlap in the ORs for DCI and outcome in different hemorrhage volume groups, which suggests a strong association between

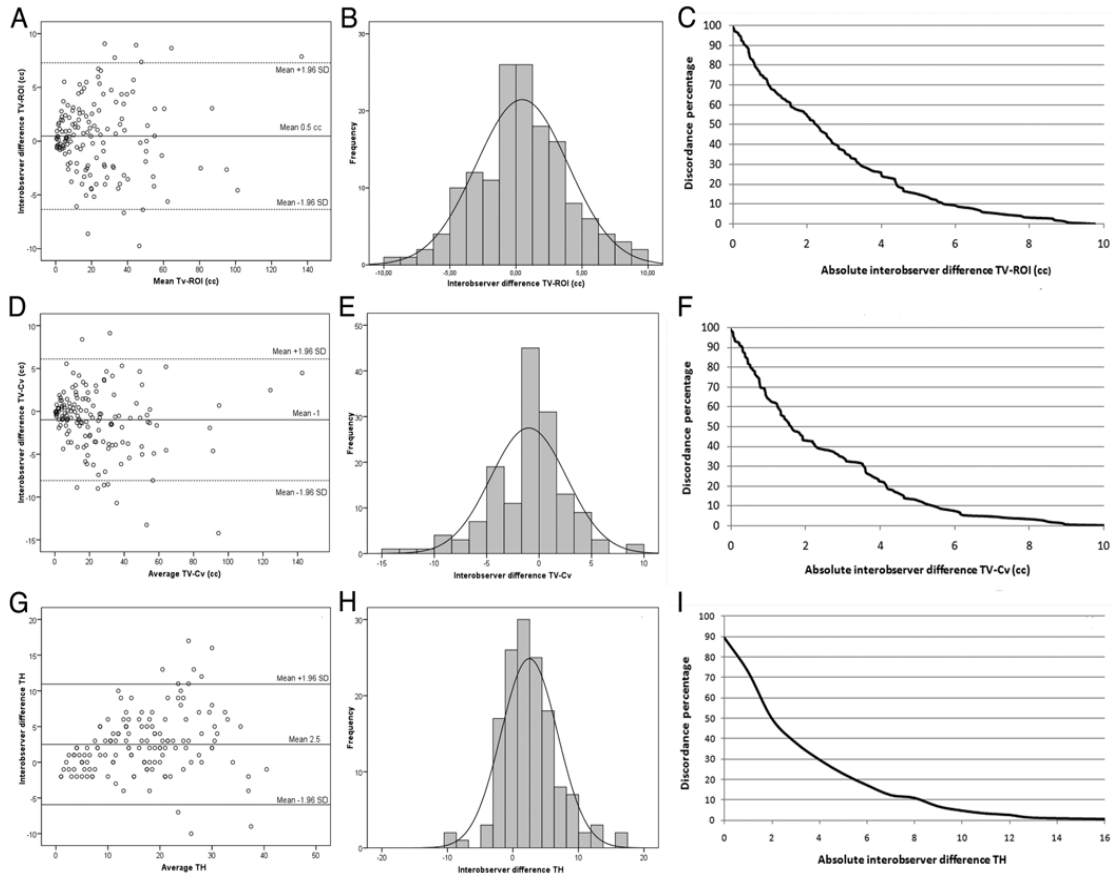


Fig. 3. Analysis of interobserver agreement for total bleeding volume for the ROI method (A–C), Cavalieri method (D–F), and semiquantitative total Hijdra score (G–I). TH = total Hijdra score.

blood burden and prognosis or vasospasm. Ko et al.<sup>14</sup> also found this robust association between blood burden and DCI, which is the modified Fisher scale equivalent in predicting DCI. On the other hand, they found that the quan-

titative analysis of the blood clot was a better predictor of outcome 3 months after SAH.

Taken together, blood clot quantitative measurement is not only a good research tool but also a good predictor

TABLE 3: Factors related to outcome and the development of DCI\*

Variable	All Patients (n = 150)	Outcome			DCI (n = 120)		
		Good (n = 77)	Poor (n = 73)	p Value	Yes (n = 47)	No (n = 73)	p Value
median age (IQR)	52 (45–65)	51 (45–62)	54 (46–71)	0.14	53 (46–62)	51 (46–67)	0.5
male (%)	57 (38)	32 (42)	24 (33)	0.2	20 (43)	28 (38)	0.8
poor grade (%)	60 (40)	14 (18)	46 (63)	<0.01	17 (36)	19 (26)	0.3
hypertension (%)	69 (46)	30 (39)	38 (52)	0.08	21 (45)	33 (45)	0.9
diabetes (%)	18 (12)	6 (8)	12 (16)	0.09	6 (13)	6 (8)	0.5
smoking (%)	42 (28)	25 (33)	16 (22)	0.16	15 (32)	23 (32)	0.9
median cisternal bleeding volume w/ ROI (IQR)	13.2 (4.6–23.1)	8.1 (2.6–16.2)	18 (10–26)	<0.01	16 (11–21)	7.1 (2.8–16.4)	>0.01
median total bleeding volume w/ ROI (IQR)	17.8 (6.4–33.1)	9.2 (2.7–18.6)	28 (18–50)	<0.01	19 (11–33)	10 (2.8–24.3)	>0.01

\* Shading indicates statistical significance. IQR = interquartile range.

## Subarachnoid hemorrhage volumetric analysis

**TABLE 4: Risk for the development of DCI or poor outcome associated with hemorrhage volume**

Total Bleeding Volume (ROI)	All Patients (n = 150)				Patients Surviving > 48 hrs (n = 120)			
	Outcome		OR		DCI		OR	
	Good	Poor	Crude	Adjusted*	No	Yes	Crude	Adjusted*
<6.4 ml	31	6	1	1	29	5	1	1
6.4–17.8 ml	26	12	2.39 (0.79–7.24)	2.22 (0.61–8.02)	21	15	4.14 (1.30–13.1)	3.65 (1.07–12.5)
17.8–33.1 ml	14	24	8.85 (2.96–26.47)	8.34 (2.20–31.59)	14	15	6.2 (1.8–20.5)	7.1 (1.78–28.62)
>33.1 ml	6	31	26.94 (7.75–92)	18.35 (4.14–81)	9	12	7.73 (2.14–27.91)	9.98 (2.06–48.41)
p value for trend			<0.01	<0.01			<0.01	<0.01

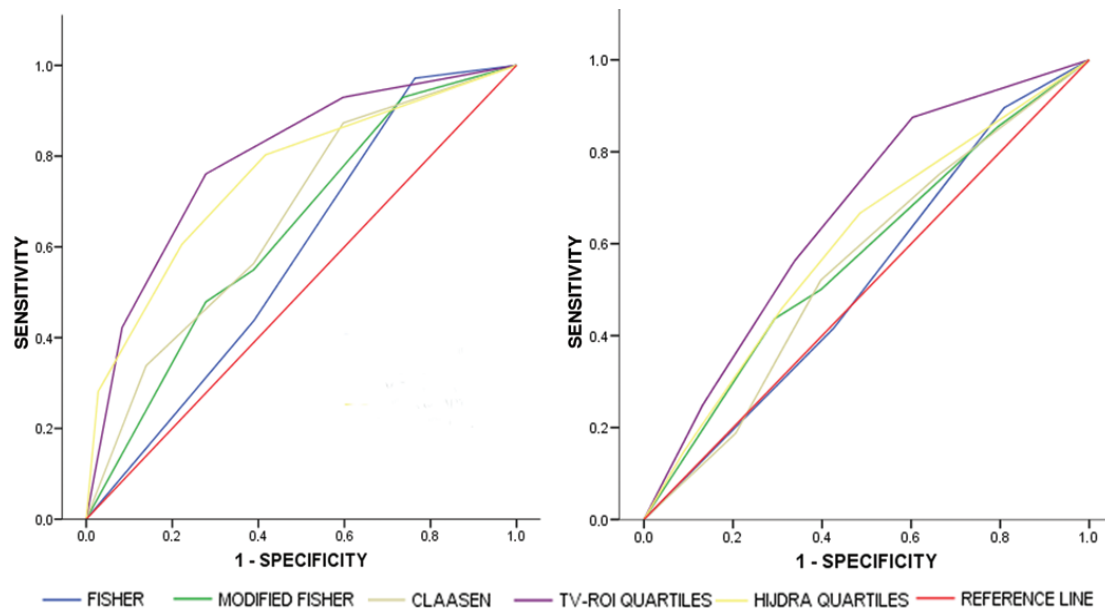
\* Adjusted for age, poor clinical grade, hypertension, diabetes, and smoking.

of DCI and prognosis in patients suffering an SAH. The use of semiautomatic techniques might be considered as cumbersome and slow, but this limitation may be solved with the development of automatic systems for quantifying lesion volume.

This study has several limitations. First, this study is a retrospective analysis based on a prospectively collected registry. Therefore, some degree of bias is inevitable. To partially address this issue, the 2 observers were blinded to clinical outcome and vasospasm development when analyzing the CT scans. Also, the effect of treatment on DCI has not been evaluated. Although no specific effort was made to evacuate a subarachnoid clot during aneurysm surgery other than in the cisterns that needed to be opened for clip placement, it must be noted that the clot clearance rates may not follow the natural history of SAH and may also differ from the coiled aneurysm because there is no clot removal in these cases. Clot evacuation during surgery may have some effect on the occurrence

of DCI and final outcome.<sup>23</sup> Another limitation of the methods introduced for obtaining the bleeding volume is that they are not fully automated and therefore they can be viewed as burdensome. This fact could determine that they will be reserved just for scientific purposes and will not be generally adopted. Analyze software allows a fully automated region-growing algorithm based on the automatic growth of a region of pixels of similar intensity. This method was attempted with several patients. However, the automated segmentations produced did not adjust properly to the bleeding and therefore this method was discarded. Also, in our experience, the time spent on the ROI method is limited. However, it is desirable that a fully automated algorithm for volume calculation based on pixel intensity could be developed.

There are multiple strengths of this study. As opposed to previous studies that only included patients with a Fisher grade of 3, or 2 or 3 different scales, we have included every possible consecutive patient with SAH



**FIG. 4.** Receiver operating characteristic curves for the different qualitative, semiquantitative, and quantitative measures used for determining poor outcome (left) or the development of DCI (right).

**TABLE 5: Discriminative capacity for poor outcome and the development of DCI for the different scales and quantitative values\***

Scale/Value	Outcome	DCI
Fisher scale	0.58 (0.49–0.67)	0.52 (0.42–0.63)
modified Fisher scale	0.64 (0.54–0.73)	0.57 (0.47–0.67)
Claassen scale	0.66 (0.57–0.75)	0.55 (0.45–0.66)
Hijdra quartiles	0.75 (0.67–0.83)	0.60 (0.49–0.71)
total bleeding volume (ROI) quartiles	0.79 (0.71–0.87)	0.66 (0.56–0.76)

\* All values given as AUC (95% CI).

across all SAH grades and have measured the blood clot using qualitative, semiquantitative, and quantitative scales. To the best of our knowledge, this is the first study to determine the amount of blood burden using several different scales and quantitative measures, and to compare them in terms of reliability and accuracy in predicting DCI and outcome.

### Conclusions

The use of quantitative measures may reduce interobserver variability in comparison with categorical scales. They are feasible using dedicated software, and they show a better prognostic capability related to outcome and DCI than conventional categorical scales. A better option for determining the bleeding load of patients when volumetric quantitation is not possible is the use of the semiquantitative Hijdra score, which shows both acceptable interobserver agreement and prognostic capability.

### Disclosure

This work was supported by the Spanish Ministries of Health under grant FIS PI 10/01939 and by Fundación Mutua Madrileña grant 2007/082.

Author contributions to the study and manuscript preparation include the following. Conception and design: Lagares, Gómez, Lobato. Acquisition of data: Lagares, Jiménez-Roldán, Ramos, Munarriz. Analysis and interpretation of data: Lagares, Jiménez-Roldán, Munarriz. Drafting the article: Jiménez-Roldán, Alén, Gómez. Critically revising the article: all authors. Reviewed submitted version of manuscript: all authors. Approved the final version of the manuscript on behalf of all authors: Lagares. Statistical analysis: Lagares.

### References

- Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* **1**:307–310, 1986
- Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A: Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **25**:1342–1347, 1994
- Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al: Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke* **32**:2012–2020, 2001
- Drake CG, Hunt WE, Sano K, Kassell N, Pertuiset B, Sano K, et al: Report of the World Federation of Neurological Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale. *J Neurosurg* **68**:985–986, 1988
- Ferguson S, Macdonald RL: Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery* **60**:658–667, 2007
- Fisher CM, Kistler JP, Davis JM: Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* **6**:1–9, 1980
- Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, Piegras DG, Pichelmann MA, McIver JI, et al: Volumetric quantification of Fisher Grade 3 aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel method to predict symptomatic vasospasm on admission computerized tomography scans. *J Neurosurg* **97**:401–407, 2002
- Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, et al: Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified Fisher scale. *Neurosurgery* **59**:21–27, 2006
- Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J: Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **21**:1156–1161, 1990
- Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van Crevel H: Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **19**:1250–1256, 1988
- Ibrahim GM, Weidauer S, Macdonald RL: Interobserver variability in the interpretation of computed tomography following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. Clinical article. *J Neurosurg* **115**:1191–1196, 2011
- Jennet B, Bond M: Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* **1**:480–484, 1975
- Klimo P Jr, Schmidt RH: Computed tomography grading schemes used to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a historical review. *Neurosurg Focus* **21**(3):E5, 2006
- Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, et al: Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* **42**:669–674, 2011
- Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, et al: A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg* **109**:199–207, 2008
- Lagares A, Cicuendez M, Ramos A, Salvador E, Alén JF, Kaen A, et al: Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study. *Acta Neurochir (Wien)* **154**:405–412, 2012
- Lagares A, de Toledo P, Fernández-Alén JA, Ibáñez J, Aríkan F, Sarabia R, et al: [Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage multicenter database from the Group for the Study of Vascular Pathology of the Spanish Society for Neurosurgery: presentation, inclusion criteria and development of an internet-based registry.] *Neurocirugía (Astur)* **19**:405–415, 2008 (Span)
- Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Aríkan F, Sarabia R, Horcajadas A, et al: [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: group of study of cerebrovascular pathology of the Spanish society of neurosurgery management guideline.] *Neurocirugía (Astur)* **22**:93–115, 2011 (Span)
- Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Lobato RD, Rivas JJ, Alday R, et al: A comparison of different grading scales for predicting outcome after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* **147**:5–16, 2005
- Lagares A, Gómez PA, Lobato RD, Alén JF, Alday R, Campollo J: Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* **143**:665–672, 2001
- Luíz RR, Costa AJ, Kale PL, Werneck GL: Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol* **56**:963–967, 2003

## Subarachnoid hemorrhage volumetric analysis

22. Ogilvy CS, Carter BS: A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. **Neurosurgery** **42**:959–970, 1998
23. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Macdonald RL: Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **J Neurosurg** **101**:255–261, 2004
24. Risselada R, Lingsma HF, Bauer-Mehren A, Friedrich CM, Molyneux AJ, Kerr RS, et al: Prediction of 60 day case-fatality after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: results from the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). **Eur J Epidemiol** **25**:261–266, 2010
25. Roda JM, Conesa G, Lobato RD, Garcia Allut A, Gomez PA, Gonzalez Darder JM, et al: Hemorragia subaranoidea aneurismática. Introducción a alguno de los aspectos más importantes de esta enfermedad. **Neurocirugia (Astur)** **11**:156–168, 2000
26. Rosen DS, Amidei C, Tolentino J, Reilly C, Macdonald RL: Subarachnoid clot volume correlates with age, neurological grade, and blood pressure. **Neurosurgery** **60**:259–267, 2007
27. Rosen DS, Macdonald RL, Huo D, Goldenberg FD, Novakovic RL, Frank JI, et al: Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm: clinical characteristics, complications, and outcomes in a large, prospective, multicenter study population. **J Neurosurg** **107**:261–265, 2007
28. Rosengart AJ, Huo JD, Tolentino J, Novakovic RL, Frank JI, Goldenberg FD, et al: Outcome in patients with subarachnoid hemorrhage treated with antiepileptic drugs. **J Neurosurg** **107**:253–260, 2007
29. Sato T, Sasaki T, Sakuma J, Watanabe T, Ichikawa M, Ito E, et al: Quantification of subarachnoid hemorrhage by three-dimensional computed tomography: correlation between hematoma volume and symptomatic vasospasm. **Neurol Med Chir (Tokyo)** **51**:187–194, 2011
30. Stocchetti N, Croci M, Spagnoli D, Gilardoni F, Resta F, Colombo A: Mass volume measurement in severe head injury: accuracy and feasibility of two pragmatic methods. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** **68**:14–17, 2000
31. Teasdale G, Jennet B: Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. **Lancet** **2**:81–84, 1977
32. van der Jagt M, Hasan D, Bijvoet HW, Pieterman H, Koudstaal PJ, Avezaat CJ: Interobserver variability of cisternal blood on CT after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **Neurology** **54**:2156–2158, 2000
33. van Norden AG, van Dijk GW, van Huizen MD, Algra A, Rinkel GJ: Interobserver agreement and predictive value for outcome of two rating scales for the amount of extravasated blood after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. **J Neurol** **253**:1217–1220, 2006

Manuscript submitted January 15, 2012.

Accepted August 15, 2012.

*Supplemental online information:*

Video 1: [http://mfile.akamai.com/21490/wmv/digitalwbc.download.akamai.com/21492/wm.digitalsource-na-regional/jns12-100\\_video\\_1.asx](http://mfile.akamai.com/21490/wmv/digitalwbc.download.akamai.com/21492/wm.digitalsource-na-regional/jns12-100_video_1.asx) (Media Player).

[http://mfile.akamai.com/21488/mov/digitalwbc.download.akamai.com/21492/qt.digitalsource-global/jns12-100\\_video\\_1.mov](http://mfile.akamai.com/21488/mov/digitalwbc.download.akamai.com/21492/qt.digitalsource-global/jns12-100_video_1.mov) (Quicktime).

Video 2: [http://mfile.akamai.com/21490/wmv/digitalwbc.download.akamai.com/21492/wm.digitalsource-na-regional/jns12-100\\_video\\_2.asx](http://mfile.akamai.com/21490/wmv/digitalwbc.download.akamai.com/21492/wm.digitalsource-na-regional/jns12-100_video_2.asx) (Media Player).

[http://mfile.akamai.com/21488/mov/digitalwbc.download.akamai.com/21492/qt.digitalsource-global/jns12-100\\_video\\_2.mov](http://mfile.akamai.com/21488/mov/digitalwbc.download.akamai.com/21492/qt.digitalsource-global/jns12-100_video_2.mov) (Quicktime).

Please include this information when citing this paper: published online September 21, 2012; DOI: 10.3171/2012.8.JNS12100.

*Address correspondence to:* Alfonso Lagares, M.D, Ph.D., Department of Neurosurgery, Hospital 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Avda de Cordoba s/n, Madrid, Spain 28041. email: algadoc@yahoo.com.

## Prognostic Value of the Amount of Bleeding After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Quantitative Volumetric Study

Alfonso Lagares, MD, PhD  
Luis Jiménez-Roldán, MD  
Pedro A. Gomez, MD, PhD  
Pablo M. Munarriz, MD  
Ana M. Castaño-León, MD  
Santiago Cepeda, MD  
José F. Alén, MD, PhD

Department of Neurosurgery, Hospital Universitario 12 de Octubre, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Spain

### Correspondence:

Alfonso Lagares, MD, PhD,  
Department of Neurosurgery,  
Hospital 12 de Octubre,  
Universidad Complutense de Madrid,  
Madrid, Spain.  
E-mail: algadoc@yahoo.com

Received, February 6, 2015.

Accepted, June 22, 2015.

Copyright © 2015 by the  
Congress of Neurological Surgeons.

**BACKGROUND:** Quantitative estimation of the hemorrhage volume associated with aneurysm rupture is a new tool of assessing prognosis.

**OBJECTIVE:** To determine the prognostic value of the quantitative estimation of the amount of bleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, as well the relative importance of this factor related to other prognostic indicators, and to establish a possible cut-off value of volume of bleeding related to poor outcome.

**METHODS:** A prospective cohort of 206 patients consecutively admitted with the diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage to Hospital 12 de Octubre were included in the study. Subarachnoid, intraventricular, intracerebral, and total bleeding volumes were calculated using analytic software. For assessing factors related to prognosis, univariate and multivariate analysis (logistic regression) were performed. The relative importance of factors in determining prognosis was established by calculating their proportion of explained variation. Maximum Youden index was calculated to determine the optimal cut point for subarachnoid and total bleeding volume.

**RESULTS:** Variables independently related to prognosis were clinical grade at admission, age, and the different bleeding volumes. The proportion of variance explained is higher for subarachnoid bleeding. The optimal cut point related to poor prognosis is a volume of 20 mL both for subarachnoid and total bleeding.

**CONCLUSION:** Volumetric measurement of subarachnoid or total bleeding volume are both independent prognostic factors in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A volume of more than 20 mL of blood in the initial noncontrast computed tomography is related to a clear increase in poor outcome risk.

**KEY WORDS:** Cerebral aneurysm, Computed tomography, Outcome, Subarachnoid hemorrhage, Volumetric analysis

Neurosurgery 0:1–9, 2015

DOI: 10.1227/NEU.0000000000000927

www.neurosurgery-online.com



### WHAT IS THIS BOX?

A QR Code is a matrix barcode readable by QR scanners, mobile phones with cameras, and smartphones. The QR Code above links to Supplemental Digital Content from this article.

Cerebral aneurysm rupture leads to a clinical situation related to high morbidity and mortality. This situation affects middle-aged patients (mean age at presentation 55 years of age), more frequently women. Nearly half of the patients will not get back to their baseline situation and the mortality rate exceeds 30% of the cases in nonselected series.<sup>1–4</sup>

**ABBREVIATION:** aSAH, aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site ([www.neurosurgery-online.com](http://www.neurosurgery-online.com)).

The bleeding produced by aneurysmal rupture more frequently affects the subarachnoid space, but it frequently extends to the ventricular space or produces intracerebral hematomas and more rarely subdural hematomas. Much attention has been paid to the subarachnoid compartment bleeding, as it has been thoroughly related to the occurrence of vasospasm.<sup>5–7</sup> However, less attention has been paid to the bleeding in other compartments, with some reports establishing poor outcome for larger intraventricular bleedings<sup>4,6,8</sup> and conflicting results regarding the role of intracerebral hematoma as a poor prognostic indicator.<sup>9,10</sup>

The amount of bleeding after aneurysmal rupture has been identified as a major marker of the severity of the bleeding and, therefore, as

a prognostic indicator.<sup>4,11</sup> Several scales have been developed, most of them based on the amount of subarachnoid bleeding and some of them also taking into account the amount of intraventricular bleeding.<sup>6,8,12-14</sup> All scales are qualitative in terms of defining the amount of bleeding on imaging characteristics, as they do not rely on precise measurements of the amount of blood identifiable on the diagnostic computed tomography (CT). Obtaining a precise measurement of the amount of bleeding could be of use as an accurate prognostic indicator and to reduce interobserver variability in assessing the real load of bleeding that a patient presents. Some authors have presented their experience with different quantitative means of obtaining precise measurements of bleeding volume after aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH),<sup>11,15-18</sup> including the identification of several clinical factors associated with poor outcome along with qualitative and quantitative measurements of SAH volume.<sup>15</sup> Friedman et al<sup>17</sup> identified a possible cut-off point of 20 cm<sup>3</sup>, although the identification of such cut-off point was arbitrary. Nevertheless, there is still a lack of information regarding the relative value of this determination in assessing prognosis by itself and related to other prognostic indicators. There have also been no attempts of determining a nonarbitrary cut-off value that could signal those patients presenting higher odds of poor outcome.

Therefore, the objectives of this study were: 1) to determine the prognostic value of the amount of bleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage, as well the relative importance of this factor related to other prognostic indicators; and 2) to establish a possible cut point volume of bleeding that could be strongly related to poor outcome.

## METHODS

### Patients

An observational prospective cohort study comprising 2 consecutive cohorts was designed. All patients presenting with confirmed aneurysmal subarachnoid hemorrhage in whom diagnostic CT could be performed in the first 24 hours after the onset of the symptoms, consecutively admitted to Hospital 12 de Octubre in Madrid, Spain, from January 2006 to March 2014 were prospectively included in the derivation cohort. In order to assess the external validity of the cut points selected, a new cohort of patients was studied with the same inclusion and exclusion criteria, comprising SAH patients admitted from April 2014 to April 2015.

The diagnosis of SAH was made by the presence of a typical clinical history of spontaneous SAH and the presence of bleeding in the admission CT. The onset of hemorrhage was considered the moment at which neurological symptoms or clinical deterioration began. In awake and cooperative patients, this information was provided by the patients themselves. In unconscious, disoriented, or dysphasic patients, this information was obtained by relatives who had witnessed the moment of deterioration. All patients received an angio-CT or angiography or both to confirm the presence of an aneurysm as the origin of bleeding.

Exclusion criteria for this study were age below 18 years, history of previous SAH or stroke, and nonaneurysmal SAH.

All patients were treated in accordance with published national guidelines for the treatment of aneurysmal SAH.<sup>15</sup> Aneurysms were secured by endovascular means or surgery within 24 to 72 hours of the

beginning of symptoms. All patients received intravenous nimodipine and were treated in an intensive care unit. No corticosteroids or prophylactic anticonvulsant therapy were used. All procedures related to the study are routine clinical investigations and treatments for these patients, thus the approval from the local ethical committee was waived. All data analyzed were anonymized in order to respect confidentiality of the patients.

### Data Collection

Data corresponding to clinical characteristics such as age, sex, history of previous hypertension, and medical history were recorded at admission. Patients were evaluated at the emergency department at admission and their clinical situation was assessed by the Glasgow Coma Scale<sup>20</sup> and the World Federation of Neurosurgical Societies scale.<sup>21</sup> The presence and location of the aneurysm was identified by admission CT angiography or cerebral angiography performed in the first 24 hours after the onset of symptoms. Outcome was evaluated in the derivation cohort 6 months after the bleeding, while in the validation cohort at discharge, using the Glasgow outcome scale.<sup>22</sup>

### Image Analysis

All images from the diagnostic CT were stored in DICOM format and analyzed on a personal computer using Analyze software (version 10.0; AnalyzeDirect, Stilwell, Kansas). Image analysis was performed by 2 of the senior authors (A.L. and L.J.R.). Both observers were not informed of the clinical characteristics, demographics, or outcome of the patients. For calculating bleeding volume, the region of interest method was used. In this method, regions of hemorrhage on noncontrast CT scans were delineated in each slice using a semiautomatic threshold of density. Analyze software uses semiautomatic segmentation tools such as region growing, edge tracing, and connected thresholding, as well as manual pixel selection tool, all of which were used to segment the bleeding volume. The semiautomated method consists of selecting a pixel inside the volume to be segmented, which is called a seed. The software automatically connects the neighboring pixels of the seed that have similar intensity. The observer chooses the intensity threshold to be selected to obtain the entire region to be segmented in each slice. The region of interest thus selected in each slice can also be modified by limit-tracing tools to better adjust the region of interest to the actual area to be segmented. In difficult areas such as bony areas near the skull base where SAH delineation can be more difficult, the software allows varying the window and establishing a different seed and criteria slice per slice, so that delineation of the presence of SAH can be improved even in such difficult areas. The different hemorrhagic areas are added up slice by slice automatically by the computer to obtain the final different volumes.

### Statistical Analysis

For the purpose of statistical analysis, outcome was dichotomized into good (patients with Glasgow outcome scale 5 or 4) or poor outcome (patients with Glasgow outcome scale 3, 2 or 1). The relationship between the different factors and outcome was established, in the derivation cohort, by means of univariate analysis, using  $\chi$ -square test or the Man-Whitney *U* test as appropriate. Unconditional logistic regression with stepwise backward selection was used to determine factors significantly associated with outcome. The *P* value for variable removal was set at .15. Interaction between factors was searched for, specifically between age, clinical grade, and bleeding volumes. Adjusted odds ratios and 95% confidence intervals were reported. A good index to quantify the

importance of prognostic factors is the proportion of explained variance (PEV), which is the amount of variation of the outcome variable that is attributable to one or more prognostic factors, relative to the total variation of the outcome variable. The PEV of factors associated with prognosis in logistic regression was estimated using bootstrap resampling of the  $R^2$  value based on square raw residuals to calculate marginal (MPEV) and partial (PPEV) proportions of explained variation.<sup>23</sup> MPEV relates to the general PEV of a factor without adjustments in the model, and PPEV measures the decline in explained variation when removing the factor, keeping constant the effect of other factors. Also, the discriminative capacity of each model was tested by means of the area under the receiver-operating characteristic curve (ROC curve) and the overall predictive ability by the Marginal proportion of the variance explained by the model and Nagelkerke's  $R^2$ .

In a second analysis we tried to identify a cut-off value for the different bleeding volumes, mainly subarachnoid or cisternal bleeding and total bleeding volume. For this purpose, different graphs were drawn in order to detect if there was an appropriate threshold beyond which most patients were observed to have a poor outcome. ROC curves were plotted for both total and subarachnoid bleeding volumes. For each possible cut point of the measure under investigation there is an associated sensitivity and specificity. These can be summarized using a ROC curve, in which each point of the curve represents a different cut point of the measure. The optimal cut point was obtained by means of determining maximum Youden index, which is the point in which sensitivity and specificity are maximized and therefore is the point in the ROC curve with the largest vertical distance from the line of chance.

Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values were calculated for both cut points in the original sample and in the validation one. Also, cut points were compared in terms of diagnostic accuracy for poor outcome with the Fisher grade by means of area under the ROC curve (AUC) analysis.

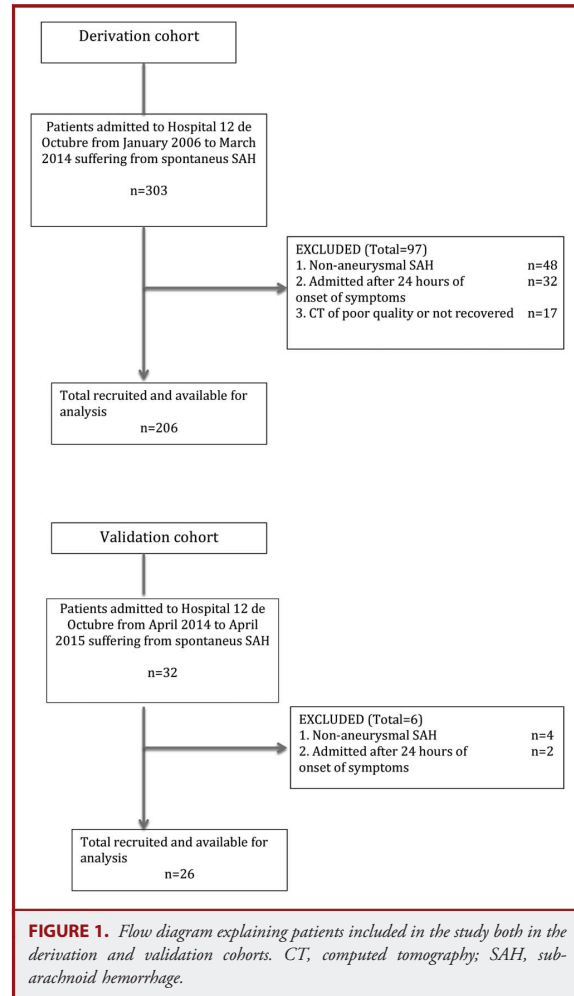
For the purpose of determining interobserver reliability, intraclass correlation coefficients for both SAH volume and total bleeding volumes were obtained. Kappa statistics for the determination of both cut points between observers were calculated.

**RESULTS**

**Patient Demographics**

During the study period, a total of 206 patients were included in the derivation cohort of the study, while 26 patients were included in the validation one (see Figure 1). The demographic characteristics of these patients are presented in Table 1. Most patients were female and nearly half of them had a previous medical history of hypertension. Forty-five percent of the patients presented in poor clinical grade, and most of them presented with a Fisher grade of 3 or 4.

Regarding bleeding volumes, in the original sample, most patients presented with cisternal bleeding and bleeding volumes were moderate or large (median subarachnoid bleeding volume 15.17, interquartile range = 6-25). Half of the patients presented some intraventricular bleeding, being only above 5 mL in 17% of patients. Only 14% of patients presented an intracerebral hematoma. Of those, just 13 (6%) patients presented a hematoma with a volume above 20 mL.



Interrater reliability for both total and SAH bleeding volumes were high (intraclass correlation coefficients of 0.986 and 0.989 for SAH bleeding and total bleeding, respectively).

**Volumetric Analysis of Bleeding and Outcome: Multivariate Analysis and Relative Importance of Predictors**

The relationship between predictors and outcome in the univariate and multivariate analysis is presented in Table 2 as well as the marginal and partial proportion of variance explained by each factor. All bleeding volumes are independently associated with poor outcome when studied in a multivariate logistic regression model. No interaction between bleeding volumes and age or clinical grades was detected. The proportion of variance

**TABLE 1. Demographic Characteristics of Patients Included in the Derivation and Validation Cohorts<sup>a</sup>**

	Derivation Cohort	Validation Cohort
Age (average, SD)	55 (14)	51 (20)
Female sex (%)	138 (67)	18 (69)
Hypertension (%)	95 (46)	12 (46)
Smoking habit (%)	52 (25)	6 (23)
Diabetes (%)	22 (11)	2 (8)
WFNS (N, %)		
1	64 (31)	14 (54)
2	38 (19)	5 (19)
3	11 (5)	—
4	30 (14)	3 (12)
5	63 (31)	4 (15)
Fisher 3 and 4 (N, %)	182 (88)	19 (73)
Aneurysm location (N, %)		
Anterior communicating artery	80 (39)	10 (38)
Posterior communicating artery	37 (18)	5 (19)
Middle cerebral artery	39 (19)	7 (27)
Carotid artery	27 (13)	4 (15)
Pericallosal artery	4 (2)	—
Posterior circulation	19 (9)	—
Bleeding volumes mL (average, SD)		
Subarachnoid hemorrhage	16.9 (13)	12.9 (12)
Intraventricular hemorrhage	5.8 (15.1)	1.4 (1.6)
Intracerebral hemorrhage	3.1 (11.2)	—
Total	25.7 (24)	13.2 (12.7)
Outcome (N, %)		
Poor outcome	124 (60)	9 (35)
Mortality	73 (35)	6 (19)

<sup>a</sup>SD, standard deviation; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies scale.

explained is higher for subarachnoid bleeding. However, most of the variance of the outcome is explained by clinical grade on admission, which is the most important factor related to outcome. When assessing a model in which all bleeding volumes are added up in a total bleeding volume, no definite prognostic information is lost, as the proportion of variation explained by this model (both expressed by the  $R^2$  and the MPEV of the overall model) is equal to the one obtained studying all different volumes depending on where the bleeding is located.

### Bleeding Volume Optimal Cut Point in Relation to Poor Outcome

The relationship of different bleeding volumes, both subarachnoid and total, and outcome is summarized in Figure 2. There is a clear increase in the proportion of patients with poor outcome for both volumes when the bleeding volume is above 20 mL. The proportion of patients with poor outcome increases from 35% below 20 mL of subarachnoid or total bleeding volume to 86% above 20 mL of SAH or total bleeding volume, respectively. Therefore, it seems clear that the critical value of bleeding volume that conveys a poor prognosis is near the 20 mL

threshold. To further characterize the best critical value, a plot of the different Youden indexes of the different bleeding volumes was built (Figure 3). Maximum Youden indexes were obtained for subarachnoid bleeding and total bleeding volume of 19.7 and 20.4, respectively. Therefore, the critical value can be set at 20 mL of SAH or total bleeding volume. When using those critical values in a multivariate analysis combined with age and clinical grade, the discriminative and predictive value of the models did not differ much from that obtained with the whole set of original bleeding volumes (Table 3).

All patients with SAH or total bleeding volume over 20 mL in the validation cohort presented a poor outcome at hospital discharge, while only 1 patient with a lower bleeding volume presented a poor outcome. Sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values are presented for both cut points in Table 4. Both cut points present high specificity and positive predictive values, thus conferring a high risk of poor outcome to those presenting with such amount of bleeding. When comparing these cut points with the Fisher grade, AUC was higher both for SAH volume and total bleeding volume higher than 20 mL than for Fisher grade, in both samples (Table 5).

Regarding interobserver reliability, both cut points presented high interrater agreement, with  $\kappa$  statistics 0.88 (0.79-0.96, 95% CI) and 0.89 (0.81-0.97, 95% CI), for SAH above 20 mL and for total bleeding volume above 20 mL, respectively.

To further illustrate what 20 mL of subarachnoid bleeding volume or total bleeding volume is like in a cranial CT, examples of what represent different volumes are shown as supplementary material in a video (see **Video, Supplemental Digital Content**, <http://links.lww.com/NEU/A761>, which demonstrates examples of different subarachnoid hemorrhage volumes).

## DISCUSSION

### Key Results

This study shows that the amount of blood present in the initial CT in subarachnoid hemorrhage patients is related to patient outcome independently of other prognostic factors such as age or clinical grade, and that although blood is present in these patients in different compartments (cisternal, intraventricular, or intraparenchymal), the prognostic information obtained by adding up the amount of blood present in the CT conveys the same prognostic information as judging independent amounts of blood in different locations. This study also shows that there is a critical value both for the amount of cisternal and total bleeding volume. This critical volume is established at 20 mL of blood, the amount at which the proportion of patients with a poor outcome more than doubles. This information has been further validated in a prospective short cohort of patients with the same inclusion/exclusion criteria.

### Interpretation

The search for an objective means of assessing the severity of bleeding burden of patients affected by aSAH has been a major field of investigation since the introduction of the CT in the study

**TABLE 2. Predictors of Poor Outcome in the Derivation Cohort, Univariate, and Multivariate Analysis, and Proportion of Explained Variation of the Outcome<sup>a</sup>**

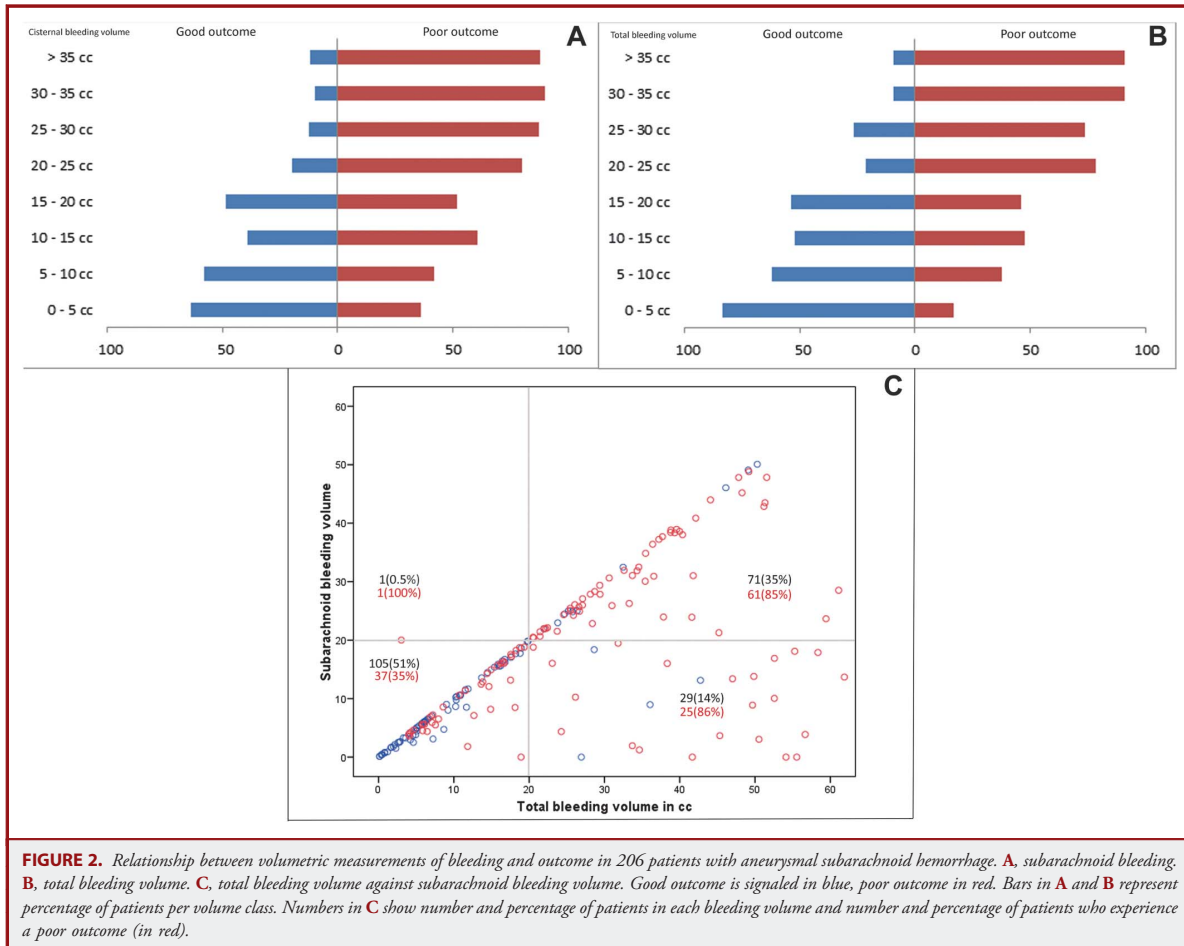
Variable	Univariate Model			Multivariate Model			
	OR (95% CI)	P Value	R <sup>2</sup> (%)	OR (95% CI)	P Value	MPEV (%)	PPEV (%)
Age in y	1.04 (1.01-1.06)	.01	8.5	1.04 (1-1.1)	.02	5	2.39
Sex		.4	0.2				
Male	Reference						
Female	0.9 (0.5-1.6)						
Diabetes		.06	2.1				
Absent	Reference						
Present	2.4 (0.86-6.9)						
Hypertension		.09	1.2				
Absent	Reference						
Present	1.5 (0.84-2.6)						
WFNS grade		<.01	46		<.01	36.61	13.52
1	Reference			Reference			
2	3.9 (1.7-9.5)			3.2 (1.3-8.2)			
3	4.3 (1.1-16.1)			1.6 (0.3-8.1)			
4	18 (5.8-55.2)			9.8 (2.9-32.9)			
5	52 (16.3-170)			21 (5.7-78)			
Fisher grade		<.01	9				
2	Reference						
3	5.2 (1.9-14)						
4	6.5 (2-21)						
SAH per mL	1.07 (1.04-1.1)	<.01	19	1.04 (1-1.1)	.02	16.56	3.28
IVH per mL	1.13 (1.03-1.2)	<.01	15	1.08 (1-1.15)		9.99	2.28
ICH per mL	1.09 (1.01-1.2)	<.01	7	1.06 (0.9-1.1)	.144	4.18	0.61
	Overall model			AUC 0.89 (0.84-0.94)		45.4	R <sup>2</sup> 55
TBV per mL	1.09 (1.06-1.1)	<.01	38	1.05 (1.02-1.1)	<.01	30.4	5.4
Age				1.04 (1-1.1)	<.01	5.3	2.54
WFNS					<.01	37	14.4
1	Reference			Reference			
2				3.3 (1.2-8.4)	<.01		
3				2 (0.4-9.1)	.35		
4				10.5 (3.1-35)	<.01		
5				22 (6-80)	<.01		
	Overall model			AUC 0.89 (0.84-0.94)		46	R <sup>2</sup> 55

<sup>a</sup>AUC, area under the receiver-operating curve; CI, confidence interval; ICH, intracerebral hemorrhage; IVH, intraventricular hemorrhage; MPEV, marginal proportion of explained variation; OR, odds ratio; PPEV, partial proportion of explained variation; SAH, subarachnoid haemorrhage; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies scale.

of this illness. Different qualitative and semiquantitative scales have been proposed. Most of the qualitative scales have been criticized due to inconsistencies in their definition or lack of differences in outcome or the development of delayed cerebral ischemia among the different grades.<sup>8,11</sup> Although they have been used extensively, it seems clear that a more objective means of assessing the amount of bleeding would be to measure it. The semiquantitative scale proposed by Hijdra et al<sup>14</sup> has been less frequently used, although it has clear benefits as it gives a score that better correlates with the amount of bleeding obtained with volumetric methods, has good interobserver reliability, and is better than other qualitative scales in predicting vasospasm or outcome.<sup>11,24</sup> The complexity of its scoring process likely makes it cumbersome to use in everyday clinical practice, and this factor has precluded its more widespread clinical usage.

Different semiautomated and automated methods have been proposed for their use in assessing bleeding volume in patients with aSAH.<sup>11,15,17,18,25</sup> The shape and tortuosity of the anatomic disposition of this kind of bleeding makes it impossible to use any mathematical formula to estimate volume based on lineal estimations. Automated methods have to deal with the problem of differentiating blood from healthy tissue specifically near bone. Recently, Boers et al<sup>25</sup> proposed an automated software taking into consideration and solving this specific problem. Both automated and semiautomated methods have shown good interobserver reliability and also good reliability when automated and semiautomated methods from 1 side and different semiautomated methods on the other were compared.<sup>11</sup>

Volumetric measurements have shown clear superiority to qualitative estimation of the amount of bleeding in predicting

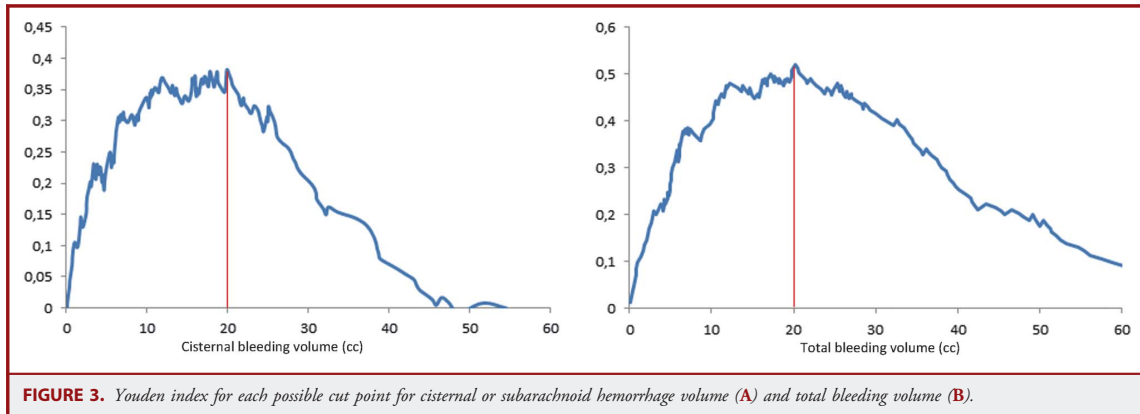


**FIGURE 2.** Relationship between volumetric measurements of bleeding and outcome in 206 patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. **A**, subarachnoid bleeding. **B**, total bleeding volume. **C**, total bleeding volume against subarachnoid bleeding volume. Good outcome is signaled in blue, poor outcome in red. Bars in **A** and **B** represent percentage of patients per volume class. Numbers in **C** show number and percentage of patients in each bleeding volume and number and percentage of patients who experience a poor outcome (in red).

outcome in different studies.<sup>11,15</sup> Quantitative assessment of SAH and total bleeding volume also correlate with the presence of delayed cerebral ischemia as has been reported previously by Ko et al<sup>15</sup> and previously by our group.<sup>11</sup> The discriminatory capacity of quantitative measures for this endpoint is weaker than with outcome. This could be due to difficulties in assessing or defining this endpoint. The availability of different software, some commercial and others free on the Internet, and the widespread use of DICOM format images, makes the use of volumetric quantitation feasible as a tool in clinical investigation in these patients. Also, the time spent in determining the amount of bleeding is not long, ranging from 15 to 20 minutes in semiautomated<sup>11,25</sup> methods to 5 minutes in fully automated methods.<sup>25</sup> Furthermore, the use of these methods will provide a more precise estimation of the rate and pattern of clot clearance in these patients, a factor that could be of importance in prognosis

and also as a means of assessing the utility of some new therapeutic interventions.

From different studies it seems clear that outcome in these patients not only depends on subarachnoid space bleeding, but also on the amount of intraventricular, intracerebral or, more rarely, subdural bleeding of these patients.<sup>6,10,26</sup> This factor was taken into consideration by some qualitative scales in different manners, which determined that the prognostic value of intraventricular or intracerebral bleeding could be distorted as it was grouped with subarachnoid bleeding in a same grade.<sup>6</sup> When focusing just on the intraventricular bleeding, we can find discrepant results, as there are some authors that demonstrated an inverse correlation to bleeding extension and outcome,<sup>27-30</sup> whereas intraventricular hemorrhage per se seems to only rarely affect neurological outcome.<sup>31</sup> Kramer et al<sup>28</sup> measured both volumes, SAH volume using the Hijdra scale (semiquantitative)



**FIGURE 3.** Youden index for each possible cut point for cisternal or subarachnoid hemorrhage volume (A) and total bleeding volume (B).

and the intraventricular using the Havelli score,<sup>32</sup> a novel method which correlates a semiquantitative score with volume. He could demonstrate that the intraventricular volume is an independent predictor of poor neurological outcomes even after adjusting for the amount of SAH blood and the clinical grade (WFNS). Despite this association, the pathophysiology remains unclear. More recently, Czorlich et al<sup>33</sup> measured the intraventricular bleeding volume by qualitative scales, previously described to correlate intraventricular bleeding and vasospasm in SAH patients (Fisher scale), to determine the neurological outcome in SAH, trauma, and hypertensive hemorrhage (Graeb score), or to test blunt head trauma patients (LeRoux scores). He could demonstrate an association between intraventricular bleeding and case fatality rate as well as ventricular shunt need, but this relationship resolved when performing the multivariate logistic regression analysis regarding case fatality rate. The author did not take into account the cisternal or intracerebral bleeding volume.

In this study, we tried to determine the prognostic information given by each bleeding compartment. As was previously thought, both subarachnoid and intraventricular bleeding carried the largest

prognostic information. However, adding up total bleeding volume did not determine a loss in prognostic information. Therefore, it seems clear that all bleeding has to be taken into consideration and that these could be added up and used as a sole factor for prognosis. Therefore, it can be hypothesized that the amount of bleeding to the extent of 20 mL has similar pathophysiological effects on intracranial pressure and reduction of cerebral blood flow whatever the compartment affected. The speed of the increase in volume in which this bleeding occurs, preventing the development of adaptive mechanisms, could determine a lower threshold for these changes in the case of intracerebral hematomas associated with this bleeding than intracerebral hematomas of similar volume which are better tolerated if caused by other causes.

As the amount of blood increases, prognosis is worse. However, it seems that there could be a critical value of bleeding that could convey a poor prognosis, because the neurological injury is produced most likely due to a maintained reduced perfusion favored by the effect of such bleeding volume.<sup>34</sup> This critical volume could be similar to that observed in intracerebral hematomas or brain contusions where it is a marker for surgical intervention. The obtention of such a critical volume in SAH could be of use if a definite intervention or treatment for reducing or clearing this bleeding could be designed. From the data presented in this study, it seems clear that volume of subarachnoid or total bleeding above 20 mL is clearly related to a poor outcome. This information could be of use in the management of SAH patients, as more dedicated treatment should be exerted to these bleeding volumes. For instance, hematomas of such a volume should be more aggressively treated in terms of surgical evacuation, use of ventricular drains in large intraventricular hematomas, or lavage systems. Therefore, it would be interesting to focus the attention of treatments such as continuous lumbar or cisternal lavage systems, combined with intraventricular drainage or not, in this subgroup of patients with larger subarachnoid clots and poorer prognosis.

**TABLE 3. Performance of Different Prognostic Models Including All Volume Measurements or Cut Points for Volume Measurements<sup>a</sup>**

Model, Factors Included	AUC (95% CI)	MPEV (%)	R <sup>2</sup> (%)
WFNS, age, total bleeding volume	0.89 (0.84-0.94)	46	55
WFNS, age, HSA (below or over 20 mL)	0.86 (0.81-0.92)	42.3	50.6
WFNS, age, TBV (below or over 20 mL)	0.88 (0.83-0.93)	44.4	53.1

<sup>a</sup>AUC, area under the receiver-operating curve; CI, confidence interval; MPEV, marginal proportion of explained variation; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies scale.

**TABLE 4. Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value (PPV) and Negative Predictive Value (NPV) for Subarachnoid Hemorrhage (SAH) and Total Bleeding Volume Cut Points<sup>a</sup>**

	SAH Volume > 20 mL		Total Volume > 20 mL	
	Derivation Cohort	Validation Cohort	Derivation Cohort	Validation Cohort
Sensitivity	50 (41-59)	89 (63-100)	70 (61-78)	89 (63-100)
Specificity	85 (77-94)	100 (97-100)	83 (74-92)	100 (97-100)
PPV	84 (74-93)	100 (93-100)	86 (78-93)	100 (93-100)
NPV	53 (44-62)	94 (79-100)	64 (55-74)	94 (79-100)

<sup>a</sup>Numbers in parentheses indicate 95% confidence interval.

### Generalizability

The findings included in this report could be applicable to general series of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. In order to achieve this goal we have included all patients consecutively admitted to our hospital with SAH, also including those who shortly died after admission. All patients have been studied with CT angiography or conventional angiogram in order to assess the origin of the bleeding so that only aneurysmal SAH patients have been included. The demographic characteristics of patients included are similar to other general series of patients with this disease and the treatment applied follows guidelines in agreement with internationally accepted ones. Furthermore, the cut points presented have been tested in another prospectively collected cohort of patients reflecting similar results, and is equal to the one presented previously in another set of patients by Friedman et al.<sup>17</sup>

### Limitations

There are limitations to this study. First, this study is a retrospective analysis based on a prospectively collected registry. To partially overcome this limitation, the authors responsible for the volume calculations were blinded to clinical data and outcome when analyzing the CT scans. Second, the effect of the type of treatment was not controlled for in the analysis. Clot evacuation in surgery was restricted to the cistern that needed to be opened for

clip placement. Clot evacuation during surgery may have some effect on outcome. However, when the type of treatment was introduced into the analysis, there were no differences in outcome between both treatment modalities (clip or coil). Another possible limitation is the possible interobserver variability or error introduced in the semiautomated method for assessing bleeding volume. Both observers are senior neurosurgeons and the method used has demonstrated good interobserver reliability when assessing bleeding volume.<sup>11</sup> Also, the method and software used have demonstrated good correlation with other quantitative measures and semiquantitative scales such as the Hijdra score.<sup>11</sup> Therefore, we can assume that both the method and observers in this study are reasonably reliable.

### CONCLUSION

Volumetric measurement of subarachnoid or total bleeding volume are both independent prognostic factors in patients with aSAH. Volume over 20 mL of blood in the initial noncontrast CT (both subarachnoid or total bleeding volume) is related to a clear increase in poor outcome risk, suggesting that this volume could be used as a cut point related to poor prognosis.

### Disclosure

The authors have no personal, financial, or institutional interest in any of the drugs, materials, or devices described in this article.

### REFERENCES

1. Lagares A, Gómez PA, Lobato RD, Alen JF, Alday R, Campollo J. Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(7):665-672.
2. Lagares A, Gomez PA, Alen JF, et al. A comparison of different grading scales for predicting outcome after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005; 147(1):5-16; discussion 16.
3. Lagares A, de Toledo P, Fernández-Alén JA, et al. Spontaneous subarachnoid haemorrhage multicenter database from the group for the study of vascular pathology of the Spanish society for neurosurgery: presentation, inclusion criteria and development of an internet-based registry [in Spanish]. *Neurocirugía (Astur)*. 2008;19(5):405-415.
4. Rosengart AJ, Schultheiss KE, Tolentino J, Macdonald RL. Prognostic factors for outcome in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2007;38(8):2315-2321.

**TABLE 5. Discriminative Capacity for Poor Outcome for the Different Bleeding Assessments<sup>a</sup>**

	AUC (95% CI)	
	Derivation Cohort	Validation Cohort
SAH bleeding volume	0.72 (0.66-0.80)	0.99 (0.97-1)
Total bleeding volume	0.85 (0.77-0.88)	0.99 (0.97-1)
Fisher grade	0.6 (0.51-0.68)	0.73 (0.54-0.9)
SAH volume above 20 mL	0.68 (0.6-0.75)	0.94 (0.82-1)
Total volume above 20 mL	0.76 (0.70-0.82)	0.94 (0.82-1)

<sup>a</sup>AUC, area under the receiver-operating curve; CI, confidence interval; SAH, subarachnoid hemorrhage.

5. Adams HP Jr, Kassell NF, Torner JC, Haley EC Jr. Predicting cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: influences of clinical condition, CT results, and antifibrinolytic therapy. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Neurology*. 1987;37(10):1586-1591.
6. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001;32(9):2012-2020.
7. Qureshi AI, Sung GY, Suri MA, Straw RN, Guterman LR, Hopkins LN. Prognostic value and determinants of ultraearly angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1999;44(5):967-973; discussion 973-974.
8. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-27; discussion 21-27.
9. Bruder M, Schuss P, Berkefeld J, et al. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma caused by aneurysms of the anterior circulation: influence of hematoma localization on outcome. *Neurosurg Rev*. 2014;37(4):653-659.
10. Güresir E, Beck J, Vatter H, et al. Subarachnoid hemorrhage and intracerebral hematoma: incidence, prognostic factors, and outcome. *Neurosurgery*. 2008;63(6):1088-1093; discussion 1093-1094.
11. Jimenez-Roldan L, Alen JF, Gomez PA, et al. Volumetric analysis of subarachnoid hemorrhage: assessment of the reliability of two computerized methods and their comparison with other radiographic scales. *J Neurosurg*. 2013;118(1):84-93.
12. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery*. 1980;6(1):1-9.
13. Rosen DS, Macdonald RL. Subarachnoid hemorrhage grading scales: a systematic review. *Neurocrit Care*. 2005;2(2):110-118.
14. Hijdra A, Brouwers PJ, Vermeulen M, van Gijn J. Grading the amount of blood on computed tomograms after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1990;21(8):1156-1161.
15. Ko SB, Choi HA, Carpenter AM, et al. Quantitative analysis of hemorrhage volume for predicting delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(3):669-674.
16. Broderick JP, Brott TG, Duldner JE, Tomsick T, Leach A. Initial and recurrent bleeding are the major causes of death following subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1994;25(7):1342-1347.
17. Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, et al. Volumetric quantification of Fisher Grade 3 aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel method to predict symptomatic vasospasm on admission computerized tomography scans. *J Neurosurg*. 2002;97(2):401-407.
18. Sato T, Sasaki T, Sakuma J, et al. Quantification of subarachnoid hemorrhage by three-dimensional computed tomography: correlation between hematoma volume and symptomatic vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(3):187-194.
19. Lagares A, Gómez PA, Alén JF, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: group of study of cerebrovascular pathology of the Spanish society of neurosurgery management guideline [in Spanish]. *Neurocirugia (Astur)*. 2011;22(2):93-115.
20. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-84.
21. Teasdale GM, Drake CG, Hunt W, et al. A universal subarachnoid hemorrhage scale: report of a committee of the World Federation of Neurological Societies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(11):1457.
22. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*. 1975;1(7905):480-484.
23. Heinze G, Schemper M. Comparing the importance of prognostic factors in Cox and logistic regression using SAS. *Comput Methods Programs Biomed*. 2003;71(2):155-163.
24. Dupont SA, Wijidicks EF, Manno EM, Lanzino G, Rabinstein AA. Prediction of angiographic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: value of the Hijdra sum scoring system. *Neurocrit Care*. 2009;11(2):172-176.
25. Boers AM, Zijlstra IA, Gathier CS, et al. Automatic quantification of subarachnoid hemorrhage on Noncontrast CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(12):2279-2286.
26. Schuss P, Konzalla J, Platz J, Vatter H, Seifert V, Güresir E. Aneurysm-related subarachnoid hemorrhage and acute subdural hematoma: single-center series and systematic review. *J Neurosurg*. 2013;118(5):984-990.
27. Brott T, Mandybur TL. Case-control study of clinical outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1986;19(6):891-895.
28. Kramer AH, Mikolaenko I, Deis N, et al. Intraventricular hemorrhage volume predicts poor outcomes but not delayed ischemic neurological deficits among patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2010;67(4):1044-1052; discussion 1052-1053.
29. Mayfrank L, Hütter BO, Kohorst Y, et al. Influence of intraventricular hemorrhage on outcome after rupture of intracranial aneurysm. *Neurosurg Rev*. 2001;24(4):185-191.
30. Mohr G, Ferguson G, Khan M, et al. Intraventricular hemorrhage from ruptured aneurysm. Retrospective analysis of 91 cases. *J Neurosurg*. 1983;58(4):482-487.
31. Graeb DA, Robertson WD, Lapointe JS, Nugent RA, Harrison PB. Computed tomographic diagnosis of intraventricular hemorrhage. Etiology and prognosis. *Radiology*. 1982;143(1):91-96.
32. Hallevi H, Dar NS, Barreto AD, et al. The IVH score: a novel tool for estimating intraventricular hemorrhage volume: clinical and research implications. *Crit Care Med*. 2009;37(3):969-974, e961.
33. Czorlich P, Ricklefs F, Reitz M, et al. Impact of intraventricular hemorrhage measured by Graeb and LeRoux score on case fatality risk and chronic hydrocephalus in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(3):409-415.
34. Lagares A, Cicuendez M, Ramos A, et al. Acute perfusion changes after spontaneous SAH: a perfusion CT study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(3):405-411; discussion 411-412.

---

*Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site ([www.neurosurgery-online.com](http://www.neurosurgery-online.com)).*

---

### Acknowledgment

This work was supported by the Spanish Ministries of Health under grant FIS PI 10/01939 and by Fundación Mutua Madrileña grant 2007/082.

# **Resultados y Discusión**

---

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Uno de los principales factores pronósticos de la HSA es la cantidad de sangre extravasada tras la rotura de un aneurisma intracraneal. Tal y como han mostrado numerosos estudios, la gravedad de la presentación clínica, la posibilidad de aparición de vasospasmo e isquemia cerebral diferida, así como el pronóstico final, están directamente relacionados con la cantidad de sangre presente en el momento del diagnóstico (13, 26, 37, 64, 69, 76, 77, 99, 125-128, 138-143).

El estudio de los mecanismos subyacentes a la fisiopatología de la HSA se había dejado aparcado hasta la publicación de los resultados del ensayo clínico CONSCIOUS-1 (Clazosentan to Overcome Neurological iSChemia an Infarct OccUrring after Subarachnoid hemorrhage). Dicho ensayo demostraba una reducción convincente de la aparición del vasospasmo angiográfico pero no de la mortalidad de los pacientes con el uso del Clazosentan, una molécula capaz de evitar la unión de la endotelina con su receptor de membrana. Gracias a estos resultados, se hizo evidente que la causa responsable del mal pronóstico de los pacientes no es solo la aparición del vasospasmo cerebral, sino que debe haber otra u otras causas responsables del mismo, lo que ha despertado de nuevo el interés en el estudio de las fases precoces de la enfermedad y no tanto las fases más tardías.(94, 96, 98, 119-122)

Los distintos mecanismos que se ponen en marcha en esta fase inicial, tras la ruptura del aneurisma y la salida de sangre al espacio subaracnoideo producen finalmente una alteración del flujo sanguíneo cerebral y puede ser detectado por técnicas de imagen. Son muchas las técnicas de imagen que se han utilizado para medir esas alteraciones del flujo cerebral, pero muchas de ellas presentan limitaciones de aplicabilidad, coste o tolerancia por el paciente. Por otro lado, existe un gran número de escalas radiológicas que se han utilizado para medir la cantidad de sangre presente en el momento inicial, la mayoría cualitativas y alguna semicuantitativa, existiendo pequeñas series de mediación cuantitativa (99, 131-133, 139, 144, 145)

Hemos realizado un análisis de la población que ha sufrido una HSA en nuestro medio con el fin de minimizar dichas limitaciones y establecer una relación apropiada y precisa entre el volumen de sangrado inicial, los cambios en la perfusión cerebral que conlleva y la relación de ambos parámetros con la situación clínica inicial, el daño isquémico diferido y el pronóstico.

## **1. Cambios en la PERFUSIÓN cerebral. TC de perfusión**

La causa principal de la disfunción neurológica que se produce tras la HSA ha sido estudiada por múltiples técnicas de imagen, entre las que se incluyen el PET, el SPECT, el Doppler transcraneal o el XenonTC (40, 100, 104-108, 115, 116, 144, 146, 147). La conclusión

final a la que llegan todas ellas es que existe un descenso global del flujo sanguíneo cerebral que se perpetúa en el tiempo. La hipoperfusión detectada afecta de forma global y simétrica a todo el cerebro, observándose áreas isquémicas en regiones no relacionadas con el aneurisma que se ha roto. Por ello es posible que una disfunción vascular global sea la responsable de la mala situación neurológica inicial de los pacientes

Aunque no está totalmente aclarado, parece que el aumento de la presión intracraneal y los mecanismos que se ponen en marcha tras el sangrado conducen a una alteración de la microcirculación cerebral que pierde la capacidad de autorregulación y aparecen alteraciones en la perfusión y el metabolismo cerebral, desencadenando un daño isquémico. (41, 42, 44, 46, 50, 51, 53, 58, 61)

Gran parte de los estudios dirigidos a la evaluación de las alteraciones de la perfusión cerebral se han centrado en la detección del daño cerebral diferido en los días en los que suele aparecer el mismo, sin embargo estudios recientes, posterior a nuestra publicación, sugieren que sería apropiado diferenciar los cambios agudos (en las primeras 12 horas) en la microcirculación de los que ocurren en las semanas siguientes. Revisando nuestra serie, a todos nuestros pacientes se les realizó el estudio mediante TC de perfusión en esas primeras 12 horas.(42, 43, 46, 48-50, 65, 98, 103, 107, 108, 134, 147, 148)

La mayoría de los estudios funcionales que han analizado los cambios en el momento agudo de la hemorragia no han podido aclarar la causa exacta de este estado de baja perfusión. De hecho no han podido relacionar una PIC elevada y mantenida en el tiempo con un estado de baja perfusión. Es cierto que otros parámetros como los tiempos circulatorios o la resistencia vascular global (medida por Doppler transcraneal) se han mostrado elevados, respaldando la idea de una PIC aumentada. Sin embargo estas alteraciones también se han encontrado en otras circunstancias en las que se produce una disfunción global de microcirculación cerebral.

Van der Schaaf I y cols (113, 149) fueron los primeros en estudiar los parámetros del TCP en fase aguda, realizando la prueba en las primeras 72 horas tras el sangrado. En su caso utilizaron medidas semicuantitativas de los distintos parámetros del TCP ya que las cuantitativas no tuvieron asociación con el DCD. Con la técnica semicuantitativa calcula la razón entre el CBF y el CBV y las diferencias en el MTT y el TTP entre ROIs equivalentes en ambos hemisferios. Así es capaz de demostrar una asociación clara entre las alteraciones de la perfusión y la aparición de DCD. En su caso, todos los parámetros tuvieron una correlación con el DCD, mostrando una mejor sensibilidad y especificidad el CBF y el TTP.

Los hallazgos obtenidos en nuestro caso están en línea con lo observado en los estudios previos en la fase aguda de la HSA. La mediana de los distintos parámetros entre los distintos ROIs fueron

CBF 108 ml/100 g/min, CBV 8 ml/100 g, MTT 5 seg y TTP de 21 seg., sin que existieran diferencias entre los distintos ROIs equivalentes en ambos hemisferios o los valores medios para cada parámetro entre ambos hemisferios, lo cual hila con la idea de que se produce una disfunción vascular global cerebral tras el sangrado subaracnoideo.

Las correlaciones simples mostraron una relación entre los valores de MTT y TTP con la gravedad clínica del sangrado inicial (WFNS), la cantidad inicial de sangrado (escala de Fisher y medición volumétrica) y el pronóstico (escala GOS), tanto en los valores individuales de los ROI así como también en los valores medios (mMMT y mTTP).

	Edad	WNFS	Fisher	Volumen sangrado total	DCD	GOS
<b>mMMT</b>	-0.17	0.44**	0.01	0.42*	0.46**	-0.45**
<b>mCBF</b>	0.25	-0.18	0.06	-0.24	-0.46**	0.27
<b>mCBV</b>	0.25	0.11	0.06	0.11	0.19	0.03
<b>mTTP</b>	0.12	0.57**	0.20	0.38*	0.34*	-0.45**

Tabla 2. Correlación entre los parámetros medios de perfusión y las principales variables clínicas y radiológicas. \* $P < 0,05$ , \*\* $P < 0.01$

Así mismo, los tiempos circulatorios alargados se correlacionan con un peor grado clínico inicial, **mayor volumen de sangrado**, el desarrollo de DCD y peor pronóstico (Fig.9), sin que esta relación se altere cuando se ajusta por cualquiera de los otros factores.

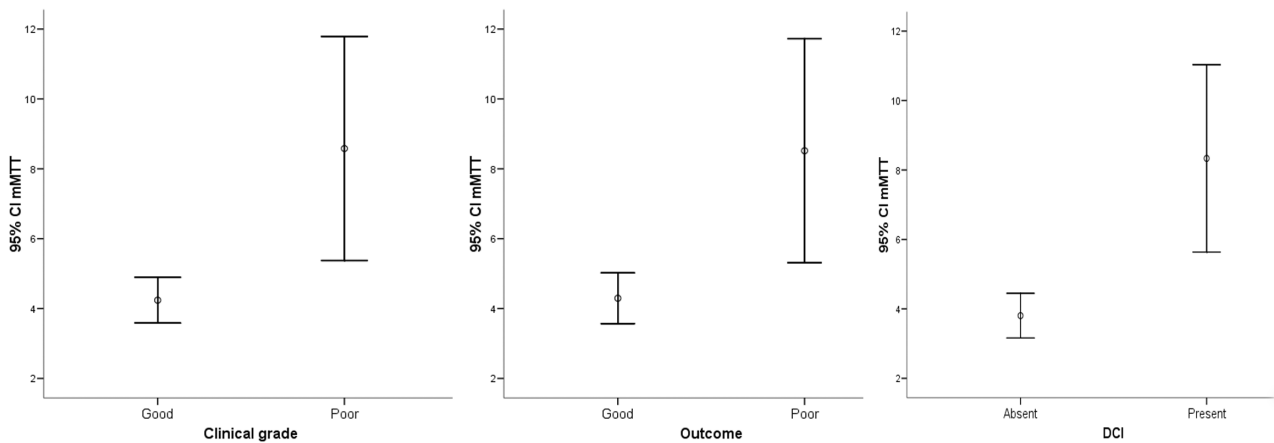


Fig 9. Media e IC 95% para el MMT (en segundos) en los grupos de pacientes relacionado con el grado clínico (izquierda), pronóstico (medio) y presencia daño cerebral diferido (derecha)

Si consideramos el umbral isquémico propuesto por Dankbaar y cols (146) como un MTT superior a 5,9 s, podemos comprobar como aumenta de forma considerable el riesgo de mal pronóstico y la posibilidad de aparición de daño cerebral diferido (Figs 10 y 11).

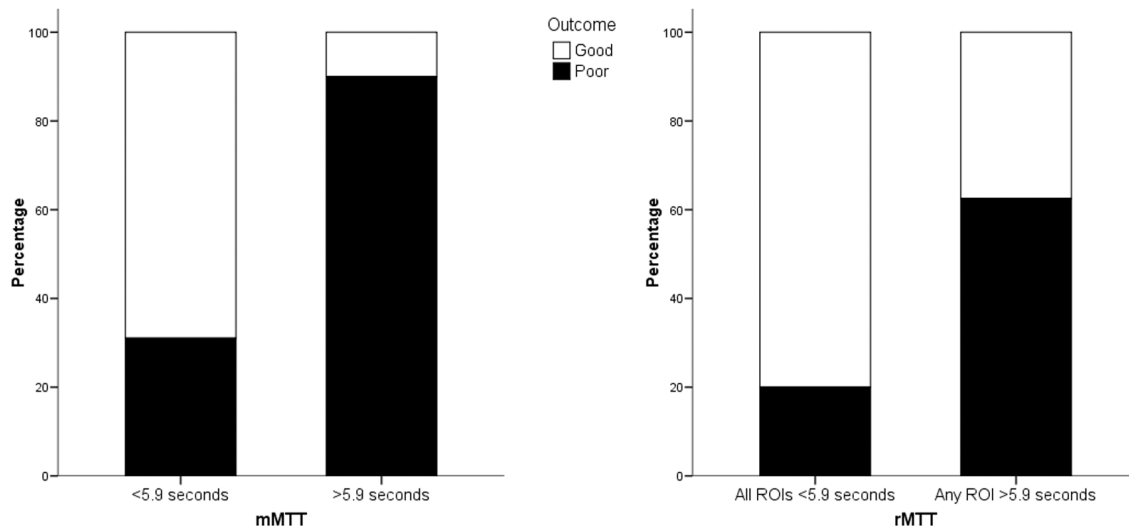


Fig 10. Porcentaje de pacientes que presentan buen o mal pronóstico relacionado con mMTT menor o mayor de 5.9 s (izquierda) o la presencia de una valor de MMT > 5.9 s en cualquier ROI (derecha)

En caso de presentar un mMMT superior a 5.9s el 90% de los pacientes presentaron mal pronóstico, mientras que solo el 30% de los que tenían un mMMT menor de 5.9 tuvieron una mala evolución. Con todo ello, el hecho de presentar una mMMT > 5.9s supone que el riesgo de presentar mal pronóstico se multiplica por 20 (OR de mal pronóstico = 20, IC 95% = 2,1-182), y en caso de que algún ROI presente un valor de MMT mayor a 5,9s, dicha probabilidad es 7 veces mayor (OR 6.7, IC 95% = 1.5-30)

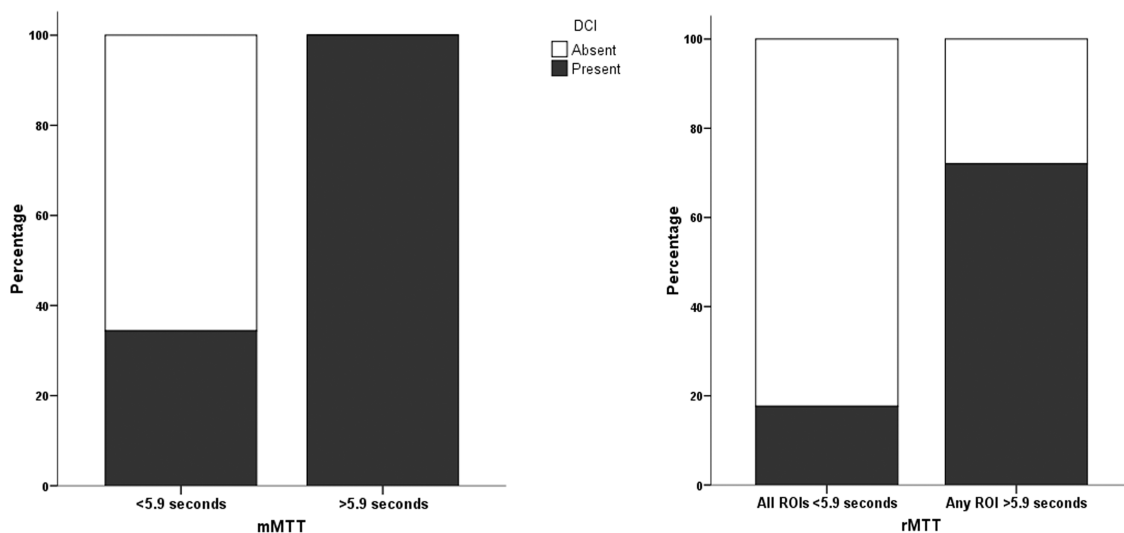


Fig 11. Porcentaje de pacientes que presentan daño cerebral diferido relacionado con mMMT menor o mayor de 5.9 s (izquierda) o la presencia de una valor de MMT > 5.9 s en cualquier ROI (derecha)

La situación observada en el caso de daño cerebral diferido es muy parecida a la pronóstica, de forma que todos los pacientes que presentaron un valor de mMMT mayor de 5.9s sufrieron DCD. El riesgo de presentar DCD es 12 veces mayor si el MMT es mayor de 5.9 s en cualquiera de los ROIs (OR = 12, IC 95% = 2.5 – 57).

Este umbral presenta una elevada sensibilidad y especificidad (Tabla 3), y si lo comparamos con otros factores pronósticos, como el mal grado clínico inicial o el grado III o IV de Fisher, el mMMT muestra un elevado valor predictivo positivo, con un área bajo la curva similar (Tabla 3). En caso de combinar el mMMT con el grado clínico inicial la capacidad diagnóstica se ve aumentada.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	ABC
<b><i>Pronóstico</i></b>					
Mal grado	85	61	72	78	0.73
Fisher III or IV	100	19	51	100	0,59
rMTT<5.9 segs	83	57	63	80	0.70
mMTT<5.9 segs	59	95	90	68	0.73
Mal grado y MTT	85	90	88	89	0.85
<b><i>DCD</i></b>					
Mal grado	47	77	71	43	0.63
Fisher III or IV	100	22	60	100	0.60
rMTT<5.9 segs	85	76	75	80	0.76
mMTT<5.9 segs	47	100	100	62	0.74
Mal grado y MTT	82	71	70	83	0.73

Tabla 3. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y área bajo la curva para los parámetros del TCP y otros factores clínicos y radiológicos.

rMMT → Valor de MMT en alguno de los ROI

mMMT → Valor medio del MMT en todos los ROI

En relación con la PIC, tampoco hemos encontrado que los pacientes con peor grado clínico hayan tenido cifras aumentadas de PIC (mayor de 25 mmHg); por otro lado, la presencia de hidrocefalia tampoco está relacionada con un alargamiento de los tiempos circulatorios. Todo ello sugiere que el mecanismo por el que se producen las anomalías de perfusión sea probablemente una disfunción

global de la microcirculación cerebral y no un aumento de la presión intracraneal.

Posterior a este primer trabajo han surgido otros en línea con el mismo. Mathys y cols (110) relacionaron los parámetros del TC de perfusión con el pronóstico a largo plazo (mediana de 14 meses), mediante la escala pronóstica modificada de Rankin (mRS). En su caso realizaron una media de 4 TCP, siguiendo su protocolo habitual (uno en los días 1-2, otro en los días 3-4 y uno en los días 9-10, o cada vez que se sospechara daño isquémico). El protocolo utilizado para el TCP difiere del de nuestro caso, y sólo midieron el MMT pico (es decir el MMT medio más alargado de los TCP realizados a cada paciente) y el Tmax (es decir el mayor de los valores del TTP). En su caso encontraron una buena correlación entre el MMT pico y el pronóstico pero no con el desarrollo de DCD. Establecieron el umbral del MMT en 3.98s obteniendo unos valores predictivos cercanos, aunque algo inferiores a los de nuestro estudio. El valor propuesto por este autor (3,98s) difiere del 5.9s propuesto por otros autores y utilizado en nuestro trabajo probablemente debido a diferencias de protocolo en el TCP. Por ello refieren, junto a otros autores, que sería más homogéneo tener en cuenta el porcentaje de incremento del MMT respecto a lo considerado en cada hospital. De esta manera un incremento superior al 150% del valor normal de MMT supondría un factor de mal pronóstico.

Pero no todos los estudios muestran las mismas conclusiones, Cremers C y cols (105), realizaron un meta-análisis en el que revisaron

todos aquellos estudios cuyo propósito fue relacionar las anomalías de perfusión observadas en el TCP con la capacidad de predecir y diagnosticar el daño cerebral diferido. En dicho análisis, concluyen que el TCP no es útil para predecir el daño isquémico diferido y sí lo es para el diagnóstico del mismo, sin establecer relación con el pronóstico final. Por otro lado, Huenges Wajer IM y cols (150), trataron de determinar si el TCP en fase aguda tenía relación con el pronóstico cognitivo 3 meses tras el sangrado. A pesar de que el TTP tenía una relación con una peor puntuación en los test cognitivos, dicha asociación desaparecía cuando se ajustaba con otras variables como la edad. El resto de parámetros no mostraron asociación alguna con el pronóstico. Por ello concluyen que el TCP en fase aguda no es útil como predictor pronóstico.

El TC de perfusión es una técnica no invasiva, rápida, sencilla y bien tolerada por el paciente, que puede estar disponible en todos los centros hospitalarios mediante la adquisición de un software. La mayoría de los estudios han utilizado esta herramienta para el diagnóstico de la isquemia cerebral retardada, obteniendo que el parámetro más sensible para su detección es la prolongación de los tiempos circulatorios, especialmente el MTT, aumento que también se encuentra en los ictus isquémicos. Usando este parámetro y el umbral sugerido para detectar isquemia, el TC de perfusión demuestra ser útil en la fase aguda para detectar pacientes en riesgo de mal pronóstico.

En resumen, estas anomalías de la perfusión están relacionadas con la cantidad de sangre observada en el TC inicial y medidas

mediante volumetría (tal y como muestra nuestro estudio), lo cual sugiere que existe una asociación entre la cantidad de sangre extravasada, la presencia de anomalías de perfusión y la disfunción neurológica global resultante.

Una vez que hemos establecido la relación directa entre la alteración de la perfusión y distintos aspectos de la HSA, entre ellos, el volumen de sangre medido por volumetría, es necesario evaluar dichas escalas cuantitativas.

## **2. Cuantificación del sangrado. Análisis volumétrico.**

Desde la aparición del TC, han sido muchas las escalas que se han propuesto para medir la cantidad de sangre presente tras una HSA. Estas escalas utilizan diferentes definiciones del sangrado para clasificar a los pacientes y establecer una relación con el desarrollo de daño isquémico diferido o el pronóstico. Las más usadas habitualmente son las cualitativas por su mayor conocimiento y facilidad de uso, si bien son las que mayores limitaciones tienen (99, 131-134, 139, 143, 144)

### **2.1 Escalas semicuantitativas y cualitativas**

La primera gran escala fue la propuesta por Fischer, la cual mostraba una buena correlación con el DID y el pronóstico final. Sin embargo dicha correlación no ha podido ser validado por otros autores y existen otras limitaciones en esta escala. No hay una clara diferencias entre algunos grados a la hora de establecer el pronóstico (entre 1 y 2 o

entre 3 y 4) y la definición de los grados 3 y 4 es difuso y puede inducir a error, especialmente cuando existe sangrado intraventricular.

Un paso importante para mejorar estos problemas fue la aparición de la escala de Hídra. Se trata de una escala semicuantitativa que otorga un valor numérico a la cantidad de sangre presente en 10 cisternas, delimitando el sangrado cisternal. Por otro lado también otorga un valor numérico al sangrado intraventricular. Ambos valores pueden ser sumados para establecer el sangrado total. Con estos cambios, esta escala se muestra útil en la predicción de DID y el pronóstico de los pacientes, mejorando la fiabilidad interobservador de las escalas previas. El principal problema de esta escala es la complejidad de la medición del sangrado, lo que hace que no se utilice en la práctica habitual.

Para intentar minimizar dichos problemas surgieron otras escalas como la de Fisher modificada y la de Claasen, las cuales mejoraron la definición de los grados (incluyen el sangrado intraventricular), y de hecho muestran una mejor relación con la aparición de DID y el pronóstico. Presentan una limitación que es estar basadas en definiciones subjetivas de la cantidad de sangre y no muestran una mejor fiabilidad interobservador que la primera.

Es cierto que hasta ahora todas las escalas mencionadas tienen relación con la aparición de DID y el pronóstico pero presentan una escasa fiabilidad, especialmente por la falta de reproducibilidad interobservador, debido a definiciones confusas o equívocas. Por dicha

razón surge la necesidad de cuantificar de una forma más fiable la cantidad de sangre ((99, 131-134, 139, 141, 143, 144)

## 2.2 Medición cuantitativa y fiabilidad de las escalas

La idea de medir de forma cuantitativa la cantidad de sangre presente en el TC tras un sangrado comenzó en los años 90. Broderick en 1994 (151) y Friedman en 2002 (145) fueron los primeros en medir de forma cuantitativa el volumen sanguíneo y establecer una relación con el desarrollo de DID. Reilly en 2004 (142) determinó que estaba relacionado con el pronóstico no sólo el volumen de sangre cisternal, sino también el porcentaje de aclaramiento del sangrado (porcentaje del volumen de sangre inicial que desaparece en el TC de control), ambos como factores independientes. Más recientemente, Ko, (152) por un lado y Sato (153) por otro, aplicando software de cuantificación más novedoso y rápido, basado en imágenes DICOM y TC 3D, mostraron que la medición del sangrado es posible, más fácil y que los volúmenes obtenidos tienen relación con el DID y el pronóstico en el caso de Ko, y con vasospasmo sintomático en el caso de Sato. A pesar de todo, ninguno de estos estudios ha sido capaz de determinar si existe una concordancia interobservador o intermétodo cuando se aplica esta tecnología a la hora de medir volumen de sangrado y de estas mediciones con las escalas cualitativas y semicuantitativas.

A la hora de establecer la fiabilidad interobservador entre todos los métodos hemos aplicado el coeficiente  $k$  ponderado, de forma que

las escalas cualitativas mostraron un moderado valor, con índices por debajo de 0,65, mientras que las semicuantitativas y las cuantitativas presentaron una reproducibilidad interobservador mejor (Tabla 4).

Scale/Score	$\kappa$ Value	95% CI
qualitative		
Fisher scale	0.64	0.50–0.76
modified Fisher scale	0.59	0.47–0.70
Claasen scale	0.61	0.49–0.73
quantitative and semiquantitative*		
SAH only		
cisternal Hijdra score	0.80	0.73–0.85
Cavalieri-ROI method	0.88†	0.81–0.94
cisternal bleeding volume (Cavalieri)	0.88†	0.82–0.94
total bleeding volume		
total Hijdra score	0.82†	0.77–0.87
total bleeding volume (ROI)	0.92†‡	0.88–0.96
total bleeding volume (Cavalieri)	0.91†‡	0.88–0.94

\* Obtained by analyzing quartile score distribution between observers.

† Significant difference compared with all qualitative measures ( $p < 0.01$ ).

‡ Significant difference compared with total Hijdra scores ( $p < 0.05$ ).

Tabla 4. Comparación de los valores kappa entre observadores para las diferentes escalas cualitativas y distribución por cuartiles de los valores semicuantitativos y cuantitativos.

En cuanto a las medidas cuantitativas, todas mostraron una reproducibilidad significativamente mayor que las semicuantitativas pero especialmente que las cualitativas, incluso cuando se analizan por separado los volúmenes cisternales y totales. Así mismo la fiabilidad para las medidas cuantitativas resultó ser muy alta, tal y como se expresan en los coeficientes de correlación intraclase tanto para la concordancia interobservador como las intermétodo (Tabla 5)

Reliability Analysis	ICC (95%CI)
intermethod (ROI & Cavalieri)	
cisternal bleeding volume	0.97 (0.96–0.98)
total bleeding volume	0.99 (0.99–0.99)
interobserver	
ROI method	
cisternal bleeding volume	0.97 (0.96–0.98)
total bleeding volume	0.99 (0.99–1.00)
Cavalieri method	
cisternal bleeding volume	0.97 (0.96–0.98)
total bleeding volume	0.99 (0.99–0.99)
Hijra scale	
cisternal bleeding volume	0.84 (0.64–0.91)
intraventricular bleeding	0.92 (0.89–0.94)
total score	0.87 (0.71–0.93)

Tabla 5. Coeficientes de correlación intraclass para las diferentes escalas cuantitativas tanto para el análisis de la fiabilidad interobservador como intraclass.

Otra medida de la concordancia intermétodo e interobservador es la propuesta por Bland y Altman y mejorada por Luiz. En este caso se pretende visualizar de una forma gráfica las diferencias que existen entre los métodos por un lado o los observadores por otro (Fig 12)

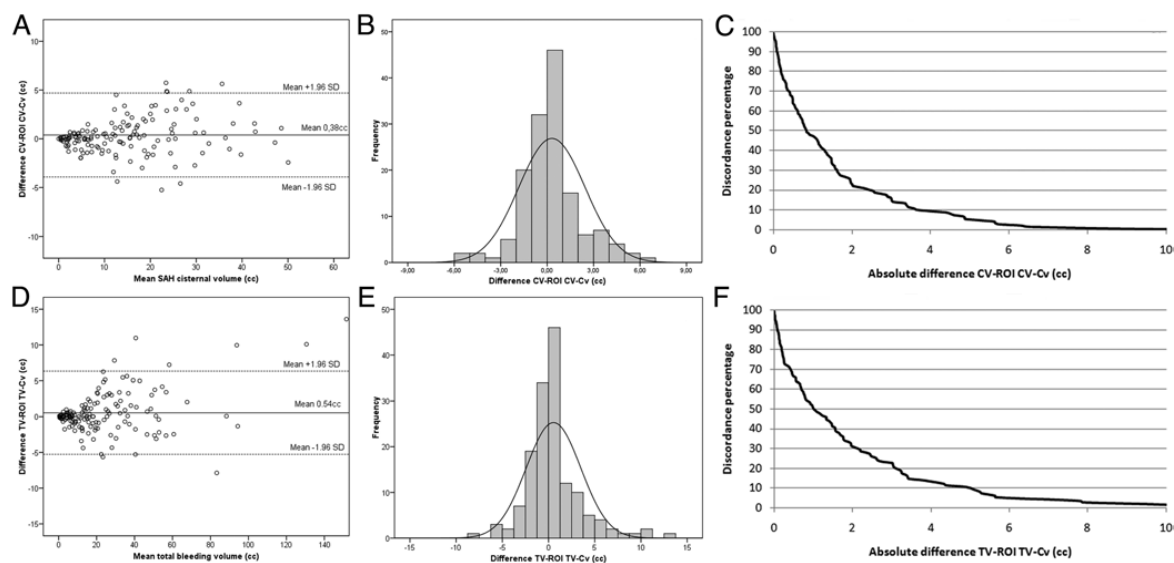


Fig 12. Análisis de la concordancia intermétodo (Cavalieri-ROI) para el volumen cisternal (A-C) y el total (D-F). cc = mililitros, CV = Cavalieri, Cv = volumen cisternal; Tv = volumen total.

La concordancia intermétodo entre volúmenes obtenida tanto por el método Cavalieri como el ROI es mayor para volúmenes más pequeños, disminuyendo en volúmenes mayores (Fig 12A y D), especialmente cuando los volúmenes son superiores a 25 ml en cada uno de los volúmenes. Sin embargo el 95% de las diferencias entre los métodos están incluidas en el IC del 95% y siguen una distribución normal (Fig 12B y E). La concordancia del 95% se alcanza entre los métodos con una diferencia de +/- 6 ml en ambos volúmenes de sangrado (Fig 12C y F).

La concordancia interobservador para sangrado cisternal y sangrado total también presenta el mismo comportamiento, con una menor concordancia cuanto mayor es el volumen de sangrado (Fig 13A y D y Fig 14A y D) , una distribución normal y una concordancia del 95% cuando la diferencia es de +/- 6 ml (Fig 13C y F, Fig 14C y F). Este valor de 6ml representa el 11% del volumen cisternal y sólo el 4% del volumen total obtenido.

Cuando aplicamos estos métodos a la escala de Hijdra, tanto para el volumen cisternal como para el total, vemos que el comportamiento es muy parecido, si bien la concordancia del 95% se obtiene con una diferencia de +/- 10 puntos, lo que supone un tercio de la escala, una diferencia relativa mayor que la obtenida para las escalas cuantitativas.

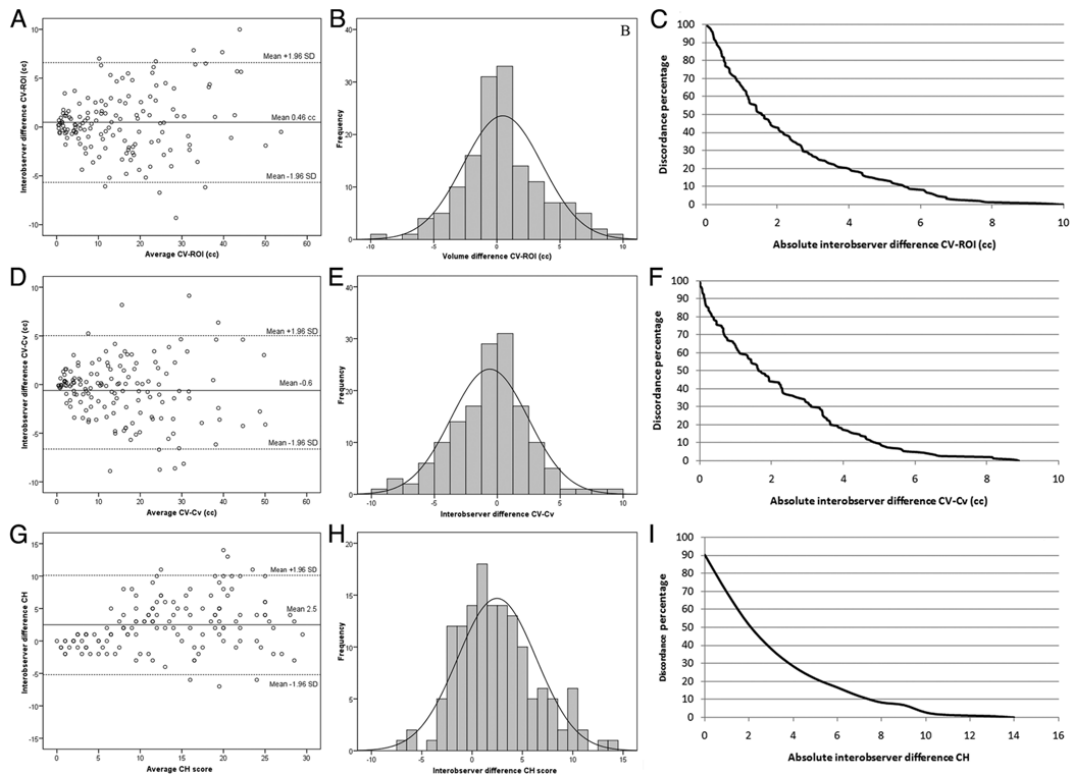


Fig 13. Análisis de la concordancia interobservador para el sangrado cisternal para el método ROI (A-C), método Cavalieri (D-F) y Hijdra (G-I). CH= Puntuacion sangrado cisternal Hijdra

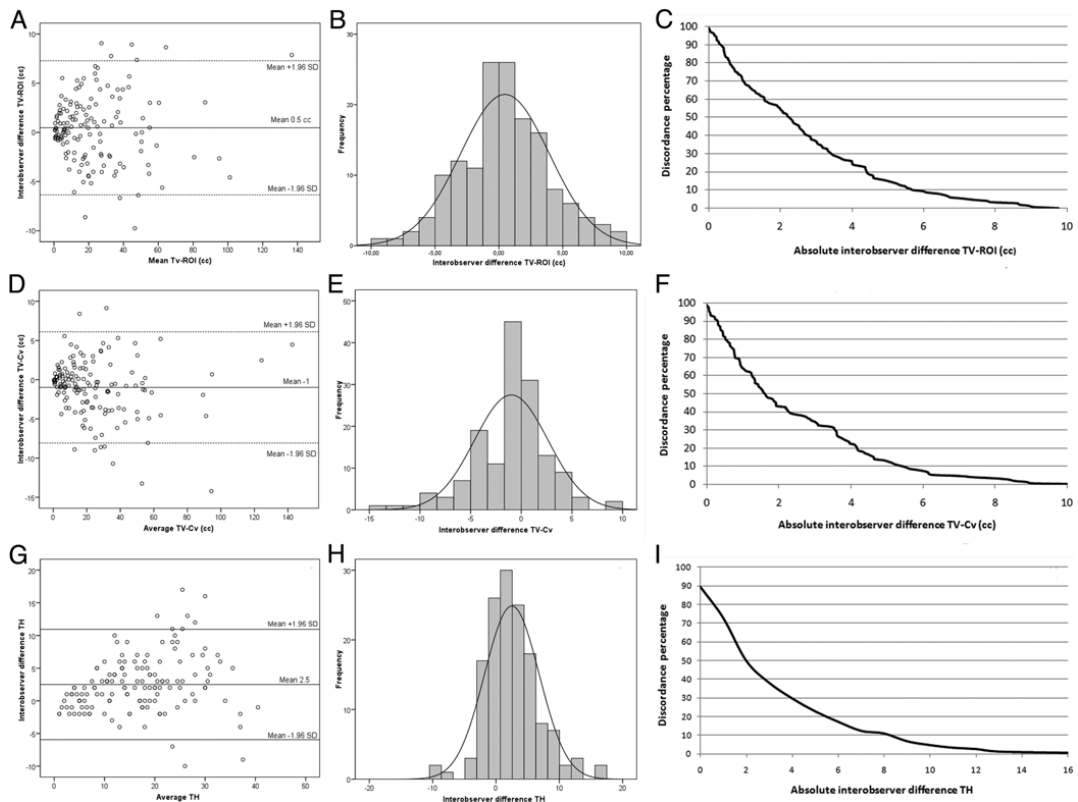


Fig 14. Análisis de la concordancia interobservador para el sangrado total para el método ROI (A-C), método Cavalieri (D-F) y Hijdra (G-I). TH= Puntuacion sangrado total Hijdra

La determinación de estas concordancias es algo que rara vez se ha tenido en cuenta, por un lado por la dificultad a la hora de establecer la fiabilidad con las medidas cuantitativas y por otro lado por el escaso uso de las mismas en la práctica clínica habitual. Stochetti y cols (154) fueron los primeros en determinar la fiabilidad de las medidas volumétricas computarizadas utilizando el coeficiente de correlación intraclase y la metodología descrita por Bland y Altman. En su caso, midieron el volumen de sangre de los hematomas tras un traumatismo craneal, y encontraron que la concordancia entre observadores es alta cuando los volúmenes son bajos, disminuyendo dicha concordancia en volúmenes mayores.

Una tendencia similar fue la que observamos en nuestro caso, tanto para concordancia entre métodos como entre observadores. En el caso de lesiones traumáticas, el 95% de los valores de concordancia intermétodo entre el método por ROI y el Cavalieri, estuvieron entre -2,75 ml y 3,89 ml, valores muy similares a los de nuestro caso, donde los valores del volumen de sangrado cisternal oscilaron entre -4.2 ml y 4.8 ml y en el caso del volumen total entre -5.1 ml y 5.8 ml. Puede parecer que nuestros valores son mayores pero existe una dificultad inherente a la medición del sangrado subaracnoideo. Mientras que los hematomas suelen ser esféricos o esferoidales y fáciles de medir,

pudiéndose determinar su volumen mediante fórmulas matemáticas sencillas, el sangrado cisternal es mucho más difícil de delimitar en su forma y no se pueden aplicar fórmulas matemáticas para estimar su volumen.

Debido a esta dificultad en la delimitación de la zona de sangrado a cuantificar se podría pensar que estos métodos podrían presentar una modesta concordancia interobservador e intermétodo, tal y como se ha observado en las medidas cualitativas. En nuestro caso hemos realizado un análisis que muestra que este no es el caso, presentando unos buenos valores de correlación tanto para la volumetría cisternal como para la total. Así mismo, sin dejar atrás las escalas semicuantitativas, también encontramos unos valores de correlación en la escala de Hijdra mejores que los cualitativos, tal y como también ha mostrado Ibrahim et al recientemente.

### 2.3 Volumetría, daño cerebral diferido y pronóstico

La relación de los principales factores pronósticos descritos en la literatura y los volúmenes de sangrado con el pronóstico y la aparición de DCD se presenta en la tabla 6. Factores como el grado clínico y la HTA aparecen relacionados mientras que no se aprecian diferencias con las características demográficas de la población.

Variable	All Patients (n = 150)	Outcome			DCI (n = 120)		
		Good (n = 77)	Poor (n = 73)	p Value	Yes (n = 47)	No (n = 73)	p Value
median age (IQR)	52 (45–65)	51 (45–62)	54 (46–71)	0.14	53 (46–62)	51 (46–67)	0.5
male (%)	57 (38)	32 (42)	24 (33)	0.2	20 (43)	28 (38)	0.8
poor grade (%)	60 (40)	14 (18)	46 (63)	<0.01	17 (36)	19 (26)	0.3
hypertension (%)	69 (46)	30 (39)	38 (52)	0.08	21 (45)	33 (45)	0.9
diabetes (%)	18 (12)	6 (8)	12 (16)	0.09	6 (13)	6 (8)	0.5
smoking (%)	42 (28)	25 (33)	16 (22)	0.16	15 (32)	23 (32)	0.9
median cisternal bleeding volume w/ ROI (IQR)	13.2 (4.6–23.1)	8.1 (2.6–16.2)	18 (10–26)	<0.01	16 (11–21)	7.1 (2.8–16.4)	>0.01
median total bleeding volume w/ ROI (IQR)	17.8 (6.4–33.1)	9.2 (2.7–18.6)	28 (18–50)	<0.01	19 (11–33)	10 (2.8–24.3)	>0.01

\* Shading indicates statistical significance. IQR = interquartile range.

Tabla 6. Factores relacionados con el pronóstico y el desarrollo de daño cerebral diferido.

Los volúmenes más grandes, ya sean cisternales o totales, presentan una relación con un peor pronóstico y un riesgo más alto de sufrir daño cerebral diferido, hecho que se mantiene al calcular las OR de cada cuartil de volumen de sangre (Tabla 7), especialmente si consideramos el volumen de sangre es su totalidad, y tras ajustar por los principales factores de riesgo clínicos.

Total Bleeding Volume (ROI)	All Patients (n = 150)				Patients Surviving > 48 hrs (n = 120)			
	Outcome		OR		DCI		OR	
	Good	Poor	Crude	Adjusted*	No	Yes	Crude	Adjusted*
<6.4 ml	31	6	1	1	29	5	1	1
6.4–17.8 ml	26	12	2.39 (0.79–7.24)	2.22 (0.61–8.02)	21	15	4.14 (1.30–13.1)	3.65 (1.07–12.5)
17.8–33.1 ml	14	24	8.85 (2.96–26.47)	8.34 (2.20–31.59)	14	15	6.2 (1.8–20.5)	7.1 (1.78–28.62)
>33.1 ml	6	31	26.94 (7.75–92)	18.35 (4.14–81)	9	12	7.73 (2.14–27.91)	9.98 (2.06–48.41)
p value for trend			<0.01	<0.01			<0.01	<0.01

\* Adjusted for age, poor clinical grade, hypertension, diabetes, and smoking.

Tabla 7. Riesgo de desarrollar DCD o mal pronóstico asociado con el volumen de hemorragia

En cuanto a la capacidad discriminadora tanto para el desarrollo de DCD como el pronóstico de las escalas radiológicas y los volúmenes de sangre, hemos calculado el área bajo la curva, obteniendo el análisis

cuantitativo del sangrado total el mayor área bajo la curva (Fig 15 y Tabla 8)

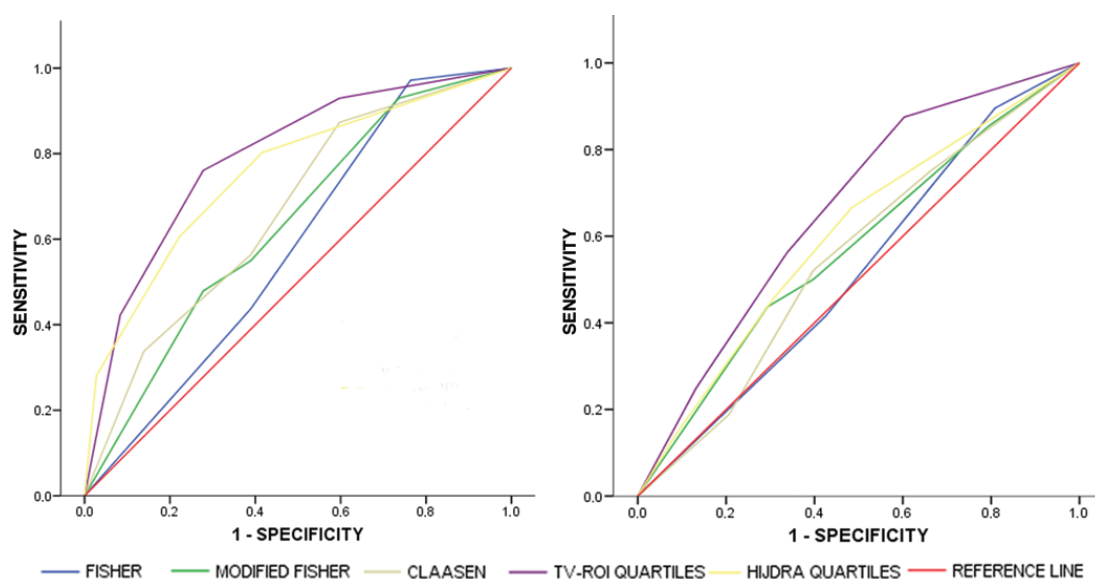


Fig 15. Áreas bajo la curva de las diferentes escalas cualitativas, semicuantitativas y medidas cuantitativas utilizadas para determinar mal pronóstico y desarrollo de DCD.

Scale/Value	Outcome	DCI
Fisher scale	0.58 (0.49–0.67)	0.52 (0.42–0.63)
modified Fisher scale	0.64 (0.54–0.73)	0.57 (0.47–0.67)
Claassen scale	0.66 (0.57–0.75)	0.55 (0.45–0.66)
Hijdra quartiles	0.75 (0.67–0.83)	0.60 (0.49–0.71)
total bleeding volume (ROI) quartiles	0.79 (0.71–0.87)	0.66 (0.56–0.76)

\* All values given as AUC (95% CI).

Tabla 8. Capacidad discriminativa de mal pronóstico y el desarrollo de DCD para las diferentes escalas los valores cuantitativos.

Por todo lo mencionado, nuestros datos muestran que la medición cuantitativa del sangrado es un mejor predictor de DCD y pronóstico a los 6 meses comparado con las escalas cualitativas y

semicuantitativas. De hecho no hemos observado solapamiento alguno en los odds ratio para DID y pronóstico en los distintos grupos de sangrado (cisternal y total), lo que sugiere una fuerte asociación el volumen de sangre y el pronóstico o el vasospasmo.

Así pues, las medidas cuantitativas del sangrado subaracnoideo y total son, no solo una buena herramienta para la investigación sino también un buen predictor para el desarrollo de DID y el pronóstico de la HSA.

Una vez comprobado que las mediciones cuantitativas son posibles, fiables y con buen grado de concordancia, así como su mejor capacidad para predecir la aparición de daño isquémico diferido y el pronóstico de la enfermedad, nos planteamos si el volumen de sangre, según compartimentos, se comporta como un factor pronóstico independiente y, en caso de ser así, si existe un valor de sangrado a partir del cual empeora claramente el pronóstico.

### **3. Valor pronóstico del volumen de sangre tras HSA**

Parece claro que el pronóstico de los pacientes que sufren HSA no depende solo del volumen de sangrado cisternal, sino también del sangrado intraventricular, intraparenquimatoso y, raramente, subdural. Estos volúmenes se han tenido en cuenta en varias escalas cualitativas pero el valor de los mismos puede estar distorsionado al estar incluidos en el mismo grado de volumen de sangrado cisternal. Si atendemos a

los estudios que han diferenciado los compartimentos del sangrado, encontramos resultados discrepantes, con autores que llegan a la conclusión de que existe una correlación inversa entre el volumen de sangrado y el pronóstico, mientras que el sangrado intraventricular por sí mismo afecta raramente al pronóstico. Kramer, (140) midiendo el volumen cisternal por la escala de Hijdra y el intraventricular por la novedosa escala de Havelli (semicuantitativa), demostró que el sangrado intraventricular es un factor independiente de mal pronóstico incluso tras ajustar por el volumen cisternal y el grado clínico (WNFS). A pesar de demostrar esta asociación, la fisiopatología de la misma esta por aclarar. Más recientemente, Czorlich (155) utilizó distintas escalas para medir el volumen de sangrado intraventricular. Algunas de esas escalas habían sido previamente utilizadas con otros fines, la de Graeb (utilizada en la hemorragia hipertensiva) y la de LeRoux (traumatismo craneal cerrado), mientras que la otra es la escala de Fisher. Este autor demostró una asociación entre el sangrado intraventricular y la tasa de mortalidad así como la necesidad de derivación ventricular. Sin embargo dicha relación con la mortalidad no pudo establecerse con el análisis multivariable y hay que tener en cuenta que no tuvo en consideración el volumen cisternal o intracerebral.

### 3.1 Capacidad predictiva del volumen de sangrado.

En nuestro caso, dada la disparidad de conclusiones en los distintos autores, hemos intentado determinar la capacidad pronóstica

del sangrado en cada compartimento y las demás variables clínicas descritas habitualmente (Tabla 9).

**TABLE 2. Predictors of Poor Outcome in the Derivation Cohort, Univariate, and Multivariate Analysis, and Proportion of Explained Variation of the Outcome<sup>a</sup>**

Variable	Univariate Model			Multivariate Model			
	OR (95% CI)	P Value	R <sup>2</sup> (%)	OR (95% CI)	P Value	MPEV (%)	PPEV (%)
Age in y	1.04 (1.01-1.06)	.01	8.5	1.04 (1-1.1)	.02	5	2.39
Sex		.4	0.2				
Male	Reference						
Female	0.9 (0.5-1.6)						
Diabetes		.06	2.1				
Absent	Reference						
Present	2.4 (0.86-6.9)						
Hypertension		.09	1.2				
Absent	Reference						
Present	1.5 (0.84-2.6)						
WFNS grade		<.01	46		<.01	36.61	13.52
1	Reference			Reference			
2	3.9 (1.7-9.5)			3.2 (1.3-8.2)			
3	4.3 (1.1-16.1)			1.6 (0.3-8.1)			
4	18 (5.8-55.2)			9.8 (2.9-32.9)			
5	52 (16.3-170)			21 (5.7-78)			
Fisher grade		<.01	9				
2	Reference						
3	5.2 (1.9-14)						
4	6.5 (2-21)						
SAH per mL	1.07 (1.04-1.1)	<.01	19	1.04 (1-1.1)	.02	16.56	3.28
IVH per mL	1.13 (1.03-1.2)	<.01	15	1.08 (1-1.15)		9.99	2.28
ICH per mL	1.09 (1.01-1.2)	<.01	7	1.06 (0.9-1.1)	.144	4.18	0.61
	Overall model			AUC 0.89 (0.84-0.94)		45.4	R <sup>2</sup> 55
TBV per mL	1.09 (1.06-1.1)	<.01	38	1.05 (1.02-1.1)	<.01	30.4	5.4
Age				1.04 (1-1.1)	<.01	5.3	2.54
WFNS					<.01	37	14.4
1				Reference			
2				3.3 (1.2-8.4)	<.01		
3				2 (0.4-9.1)	.35		
4				10.5 (3.1-35)	<.01		
5				22 (6-80)	<.01		
	Overall model			AUC 0.89 (0.84-0.94)		46	R <sup>2</sup> 55

<sup>a</sup>AUC, area under the receiver-operating curve; CI, confidence interval; ICH, intracerebral hemorrhage; IVH, intraventricular hemorrhage; MPEV, marginal proportion of explained variation; OR, odds ratio; PPEV, partial proportion of explained variation; SAH, subarachnoid haemorrhage; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies scale.

Tabla 9. Factores predictivos en la cohorte de derivación, análisis univariable y multivariable, y proporción explicada de la varianza del pronóstico.

Todos los volúmenes de sangre se asociaron de forma independiente con mal pronóstico en el análisis multivariable, sin que existiera interacción entre los mismos y la edad o el grado clínico. La proporción explicada de la varianza es mayor para el sangrado subaracnoideo (en relación con el resto de compartimentos), por detrás del grado clínico, que constituye el factor pronóstico más importante al

ingreso. Si consideramos un modelo global en el que sumamos todos los volúmenes de sangre, no se pierde información pronóstica, ya que la proporción de la varianza explicada por este modelo (expresada por el  $R^2$  y el mPEV del modelo global) es igual a la obtenida estudiando los todos los volúmenes por separado, dependiendo de la localización del sangrado.

Tras el análisis realizado queda claro que los volúmenes cisternal e intraventricular son los que ofrecen la mayor información pronóstica, sin embargo el hecho de sumar ambos y considerar la cantidad total de sangrado, hace que no pierda información pronóstica.

Por ello parece claro que el volumen de sangre debe ser considerado como la suma de todos los compartimentos, es decir como sangrado total, y utilizar este parámetro como factor pronóstico. A partir de aquí puede deducirse que la cantidad de sangrado tiene efectos fisiopatológicos similares en la presión intracraneal y reducción de flujo sanguíneo cerebral sea cual sea el compartimento afectado.

### 3.2. Valor crítico del volumen de sangrado.

Tal y como hemos visto hasta ahora, y según lo propuesto por numerosos autores, conforme aumenta la cantidad de sangre, peor es el pronóstico. Sin embargo es posible que exista un valor a partir del cual el pronóstico empeore claramente, ya que la causa final del daño neurológico es muy probable que sea por una reducción mantenida de la perfusión cerebral, perpetuada por tal volumen de sangrado.

Cuando analizamos nuestra serie se puede apreciar que existe una claro empeoramiento del pronóstico cuando el volumen del sangrado, ya sea subaracnoideo o total, es superior a 20 ml (Fig 16)

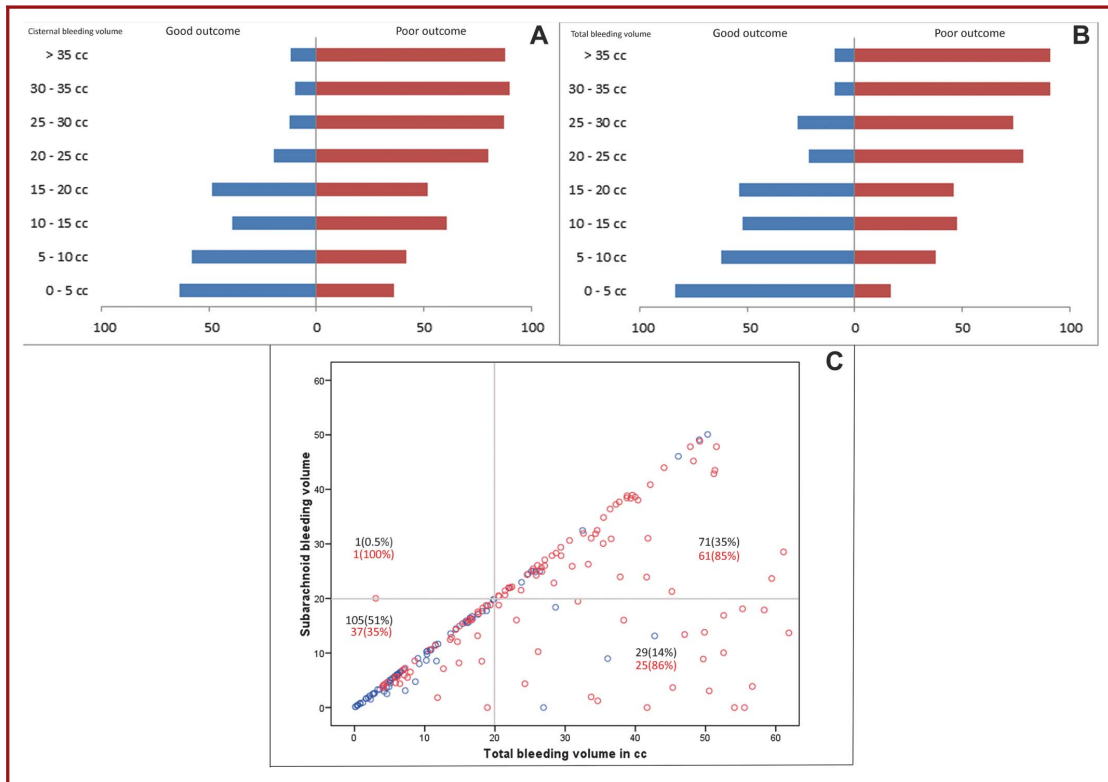


Fig 16. Relación entre las medidas volumétricas de sangrado en 206 pacientes con HSA aneurismática. **A**, sangrado subaracnoideo, **B** sangrado total, **C** volumen de sangre total frente a volumen de sangrado subaracnoideo. El buen pronóstico se muestra en azul, mal pronóstico en rojo. Las barras en **A** y **B** representan el porcentaje de pacientes por tipo de volumen. **C** Números y porcentaje de pacientes en cada volumen de sangrado y número y porcentaje de pacientes que experimentan mal pronóstico (en rojo).

La proporción de pacientes con mal pronóstico se incrementa del 35%, cuando el volumen de sangrado está por debajo de 20ml de cualquiera de los sangrados (cisternal o total), al 86% si cualquiera de los volúmenes es superior a 20ml. Por lo tanto parece que el volumen

crítico a partir del cual empeora el pronóstico está cercano al umbral de los 20 ml.

Para confirmar dicho dato utilizamos los índices de Youden (Fig 17), obteniendo unos valores de los mismos de 19.7 y 20.4 para el volumen subaracnoideo y el volumen total, confirmando los 20ml como el umbral crítico.

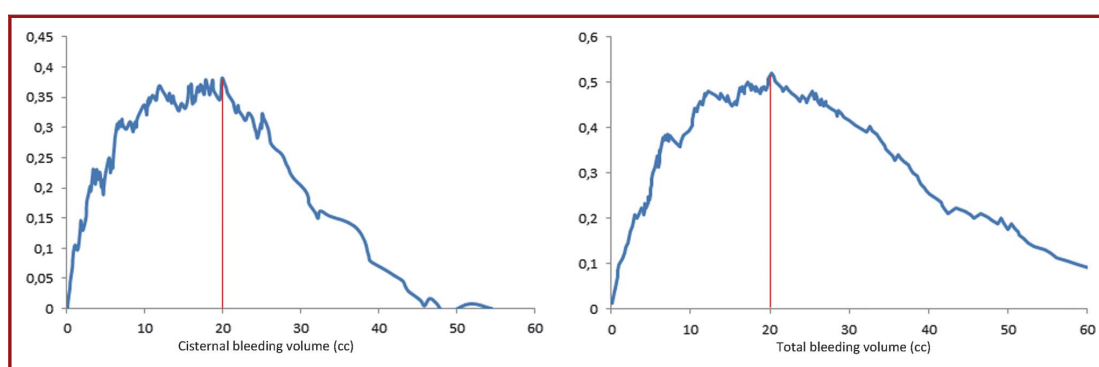


Fig 17. Índices de Youden para cada posible punto de corte en caso de volumen de sangrado subaracnoideo **(A)** y volumen de sangrado total **(B)**

Al usar esos valores críticos en una análisis multivariable combinándolo con la edad y el grado clínico observamos que el valor discriminativo y predictivo de los modelos no difiere del obtenido con el grupo completo de sangrados originales (Tabla 10)

<b>Model, Factors Included</b>	<b>AUC (95% CI)</b>	<b>MPEV (%)</b>	<b>R<sup>2</sup> (%)</b>
WFNS, age, total bleeding volume	0.89 (0.84-0.94)	46	55
WFNS, age, HSA (below or over 20 mL)	0.86 (0.81-0.92)	42.3	50.6
WFNS, age, TBV (below or over 20 mL)	0.88 (0.83-0.93)	44.4	53.1

<sup>a</sup>AUC, area under the receiver-operating curve; CI, confidence interval; MPEV, marginal proportion of explained variation; WFNS, World Federation of Neurosurgical Societies scale.

Tabla 10. Comportamiento de los diferentes modelos pronósticos incluyendo todos los volúmenes medidos o los puntos de corte para las medidas de volumen

Para validar los resultados, aplicamos dicho punto de corte a la cohorte de derivación, de forma que todos los pacientes de dicha población con un volumen, bien subaracnoideo, bien total, superior a los 20 ml presentaron mal pronóstico, existiendo solo un paciente con un volumen menor y mal pronóstico. La capacidad predictiva del punto de corte se muestra en la Tabla 11, donde se puede ver que la sensibilidad y la especificidad de ambos puntos de corte son altos. Ello confiere un riesgo elevado de mal pronóstico a aquellos paciente con un volumen superior a dicha cantidad de sangre

	SAH Volume > 20 mL		Total Volume > 20 mL	
	Derivation Cohort	Validation Cohort	Derivation Cohort	Validation Cohort
Sensitivity	50 (41-59)	89 (63-100)	70 (61-78)	89 (63-100)
Specificity	85 (77-94)	100 (97-100)	83 (74-92)	100 (97-100)
PPV	84 (74-93)	100 (93-100)	86 (78-93)	100 (93-100)
NPV	53 (44-62)	94 (79-100)	64 (55-74)	94 (79-100)

<sup>a</sup>Numbers in parentheses indicate 95% confidence interval.

Tabla 11. Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (PPV) y negativo (NPV) para los puntos de corte de sangrado subaracnoideo (SAH) y total.

En cuanto a la capacidad discriminatoria de dichos valores, si comparamos estos puntos de corte con las escala de Fisher, encontramos un área bajo la curva mejor para los volúmenes superiores a 20 ml que para dicha escala en ambas poblaciones (Tabla12).

	AUC (95% CI)	
	Derivation Cohort	Validation Cohort
SAH bleeding volume	0.72 (0.66-0.80)	0.99 (0.97-1)
Total bleeding volume	0.85 (0.77-0.88)	0.99 (0.97-1)
Fisher grade	0.6 (0.51-0.68)	0.73 (0.54-0.9)
SAH volume above 20 mL	0.68 (0.6-0.75)	0.94 (0.82-1)
Total volume above 20 mL	0.76 (0.70-0.82)	0.94 (0.82-1)

<sup>a</sup>AUC, area under the receiver-operating curve; CI, confidence interval; SAH, subarachnoid hemorrhage.

Tabla 12. Capacidad discriminativa de mal pronóstico de las diferentes formas de medir el sangrado.

Finalmente, y como medida de la fiabilidad interobservador, se calcularon los índices k, obteniendo un índice de concordancia de 0.88 (IC 95% = 0.79-0.96) y 0.89 (IC 95% = 0.81 - 0.97) para el volumen subaracnoideo > 20 ml y volumen total > 20 ml respectivamente.

Parece, pues, demostrado que el punto de corte a partir del cual existe un empeoramiento claro del pronóstico se sitúa en los 20 ml. Los volúmenes críticos habitualmente aceptados en caso de hematomas intracerebrales o contusiones traumáticas y que marcan la necesidad de evacuación quirúrgica son mayores. Este volumen obtenido en nuestro caso es algo menor que el utilizado en dichos casos probablemente por la gran velocidad con la que se acumula la sangre en caso de HSA, lo que produce que la microcirculación cerebral no tenga una capacidad de adaptación adecuada y se desencadene el deterioro neurológico antes.

La obtención de dicho punto crítico en la HSA podría resultar útil si se pudiera diseñar una intervención o tratamiento definitivo para reducir o evacuar este sangrado. De esta forma podríamos proporcionar un tratamiento más agresivo a estos pacientes, con evacuación quirúrgica más agresiva de los hematomas asociados, uso de drenajes

ventriculares en caso de grandes hemorragias intraventriculares o sistemas de lavado lumbares o cisternales.

Como parte final del análisis y punto común a las tres publicaciones, si analizamos la cantidad de sangre medida de forma cuantitativa y el tiempo medio de tránsito como medida más sensible de las que ocurren en el TC de perfusión, obtenemos que aquellos pacientes que tienen un MTT mayor de 5,9 tienen una mayor cantidad de sangre total (16 cc frente a 31 cc) y de sangre cisternal (13 cc frente a 20cc), siendo el primer valor significativo, mientras que el segundo no, probablemente por la escasez de pacientes. En ambos casos el volumen es mayor o igual a los 20cc establecidos como punto de corte para mal pronóstico.

#### **4. Limitaciones de los trabajos.**

Se trata de estudios retrospectivos basados en un registro recogido prospectivamente, por lo que cierto grado de sesgos es inevitables.

En cuanto a las pruebas de imagen, en primer lugar, el TC de perfusión es muy dependiente de la técnica utilizada en su realización y los parámetros obtenidos pueden variar según la velocidad de infusión del contraste, el momento de adquirir las imágenes en función del mismo y la reconstrucción de los mapas de perfusión. Para intentar minimizar los posibles sesgos, todos los TC fueron realizados siguiendo estrictamente el mismo protocolo y los mapas de perfusión fueron

realizados siempre por dos radiólogos expertos cegados a la situación clínica del paciente, habiendo consensuado previamente la localización de los ROI. A pesar de todo ello es posible que los datos cuantitativos extraídos hayan podido estar afectados por estos sesgos.

Por otro lado la perfusión cerebral en el momento de realizar el TC inicial puede estar influida por factores como la medicación, la HTA , el tabaquismo previo, u otras enfermedades cerebrovasculares.

Del mismo modo las mediciones cuantitativas fueron realizadas por dos neurocirujanos cegados al estado clínico del paciente. A pesar de ello el método es semiautomático, por lo que podría haber cierto grado de error a pesar de mostrar una buena correlación con otras mediciones cualitativas o semicuantitativas. Por ello podemos asumir que las medicaciones y los observadores son razonablemente fiables.

Desde el punto de vista clínico no se han controlado los efectos que los posibles tratamientos hayan podido tener en el análisis. A pesar de que no se hizo ninguno esfuerzo especial durante la cirugía para evacuar coágulos de sangre de las cisternas, mas allá del necesario en la cisterna pertinente para la colocación del clip, debe tenerse en cuenta que la tasa de aclaramiento puede que no se ajuste a la historia natural de la HSA. Esta tasa puede ser diferente dependiendo de si el tratamiento ha sido quirúrgico o endovascular y, de hecho algunos estudios sugieren que la evacuación de sangre cisternal durante la cirugía puede tener efecto sobre el pronóstico y la aparición de DCD. A pesar de todo, cuando se introduce en el análisis como variable el tipo

de tratamiento, no se aprecian diferencias en el pronóstico final entre ambas modalidades (clip o coil).

# Conclusiones

---

## CONCLUSIONES

- 1) Las anomalías fisiopatológicas que se producen en la circulación cerebral en el momento agudo del sangrado pueden ser estudiadas de una manera rápida y sencilla mediante el TC de perfusión.
- 2) Las anomalías de la perfusión detectadas están relacionadas con la gravedad del sangrado inicial así como con la cantidad de sangre extravasada tras la ruptura del aneurisma, influyendo en el pronóstico final.
- 3) La cuantificación del volumen de sangre subaracnoidea es factible, fiable y reproducible, disminuyendo la variabilidad interobservador de las escalas cualitativas y semicuantitativas.
- 4) La cuantificación del volumen de sangre presenta una mayor y mejor capacidad pronóstica a la hora de determinar la aparición de daño cerebral diferido y el resultado final
- 5) Cuanto mayor es el volumen de sangrado tras la ruptura del aneurisma, peor es el desenlace final, independientemente del compartimento afectado.
- 6) Existe un volumen de sangre, ya sea subaracnoideo o total, a partir del cual existe un empeoramiento claro del pronóstico. Dicho punto de corte se establece en los 20cc.

# **Anexo**

---

## ANEXO. Escalas radiológicas mencionadas

### Escala de Fisher

1	No se detecta sangre
2	Depósito difuso de una fina capa de sangre (< 1mm) en las cisternas verticales (interhemisférica, insular, ambiens)
3	Depósito grueso de sangre ( $\geq 1$ mm) en las cisternas verticales o coágulo grueso localizado (coágulo = 3x5 mm)
4	Sangre subaracnoidea difusa o ausente pero con coágulos intracerebrales o intraventriculares

### Escala de Fisher modificada

0	No hay HSA ni HIV
1	Sangrado focal o difuso, fino, de HSA, sin HIV
2	Sangrado focal o difuso, fino, de HSA, con HIV
3	Sangrado focal o difuso, grueso, de HSA, sin HIV
4	Sangrado focal o difuso, grueso, de HSA, con HIV

### Escala de Claasen

0	No hay HSA ni HIV
1	HSA mínima o fina, sin HIV en ningún ventrículo lateral
2	HSA mínima o fina, con HIV en ambos ventrículos laterales
3	HSA gruesa, sin HIV en ningún ventrículo lateral
4	HSA gruesa, con HIV en ambos ventrículos laterales

## Escala de Hídrida

HSA		HIV	
0	No sangrado	0	No sangrado
1	Pequeña cantidad de sangre	1	Pequeña sedimentación posterior
2	Moderada cantidad de sangre	2	Parcialmente lleno de sangre
3	Complemente llena de sangre	3	Completamente lleno de sangre

HSA: Se puntúan de 0 a 3 las 10 cisternas: interhemisférica frontal (única), silviana lateral, silviana medial, supraselar y ambiens (dobles todas ellas), y cuadrigémina (única). Se suman las puntuaciones, oscilando de 0 a 30

HIV: Se puntúan los 4 ventrículos de 0 a 3 y se suman las puntuaciones, oscilando de 0 a 12.

# **Bibliografía**

---

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ingall T, Asplund K, Mahonen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke*. 2000;31(5):1054-61.
2. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(12):1365-72.
3. Labovitz DL, Halim AX, Brent B, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(3):147-50.
4. Caicoya M, Rodriguez T, Lasheras C, Cuello R, Corrales C, Blazquez B. [Stroke incidence in Asturias, 1990-1991]. *Rev Neurol*. 1996;24(131):806-11.
5. Heuschmann PU, Di Carlo A, Bejot Y, Rastenyte D, Ryglewicz D, Sarti C, et al. Incidence of stroke in Europe at the beginning of the 21st century. *Stroke*. 2009;40(5):1557-63.
6. Munoz-Sanchez MA, Cayuela-Dominguez A, Murillo-Cabezas F, Navarrete-Navarro P, Munoz-Lopez A, Guerrero-Lopez F, et al. [Improving the outcomes in spontaneous subarachnoid haemorrhage: the EHSA project]. *Rev Neurol*. 2009;49(8):399-404.
7. Lagares A, Gomez PA, Alen JF, Arikian F, Sarabia R, Horcajadas A, et al. [Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: group of study of cerebrovascular pathology of the Spanish society of neurosurgery management guideline]. *Neurocirugia (Astur)*. 2011;22(2):93-115.
8. Mahindu A, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Assaad N, Morgan MK. Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney. *J Clin Neurosci*. 2008;15(6):617-21.
9. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007;61(6):1131-7; discussion 7-8.
10. Nieuwkamp DJ, Vaartjes I, Algra A, Bots ML, Rinkel GJ. Age- and gender-specific time trend in risk of death of patients admitted with aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the Netherlands. *Int J Stroke*. 2013;8 Suppl A100:90-4.

11. Jordan LC, Johnston SC, Wu YW, Sidney S, Fullerton HJ. The importance of cerebral aneurysms in childhood hemorrhagic stroke: a population-based study. *Stroke*. 2009;40(2):400-5.
12. Algra AM, Klijn CJ, Helmerhorst FM, Algra A, Rinkel GJ. Female risk factors for subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Neurology*. 2012;79(12):1230-6.
13. Ingall TJ, Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM. Has there been a decline in subarachnoid hemorrhage mortality? *Stroke*. 1989;20(6):718-24.
14. Eden SV, Meurer WJ, Sanchez BN, Lisabeth LD, Smith MA, Brown DL, et al. Gender and ethnic differences in subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2008;71(10):731-5.
15. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):626-36.
16. Bian LH, Liu YF, Nichols LT, Wang CX, Wang YL, Liu GF, et al. Epidemiology of subarachnoid hemorrhage, patterns of management, and outcomes in China: a hospital-based multicenter prospective study. *CNS Neurosci Ther*. 2012;18(11):895-902.
17. Bor AS, Rinkel GJ, Adami J, Koffijberg H, Ekbom A, Buskens E, et al. Risk of subarachnoid haemorrhage according to number of affected relatives: a population based case-control study. *Brain*. 2008;131(Pt 10):2662-5.
18. Feigin VL, Rinkel GJ, Lawes CM, Algra A, Bennett DA, van Gijn J, et al. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke*. 2005;36(12):2773-80.
19. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):635-42.
20. Rinkel GJ. Natural history, epidemiology and screening of unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol*. 2008;35(2):99-103.
21. Kassell NF, Torner JC, Jane JA, Haley EC, Jr., Adams HP. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 2: Surgical results. *J Neurosurg*. 1990;73(1):37-47.

22. Kassell NF, Torner JC, Haley EC, Jr., Jane JA, Adams HP, Kongable GL. The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. Part 1: Overall management results. *J Neurosurg.* 1990;73(1):18-36.
23. Chason JL, Hindman WM. Berry aneurysms of the circle of Willis; results of a planned autopsy study. *Neurology.* 1958;8(1):41-4.
24. Kassell NF, Torner JC. Size of intracranial aneurysms. *Neurosurgery.* 1983;12(3):291-7.
25. Lagares A, de Toledo P, Fernandez-Alen JA, Ibanez J, Arian F, Sarabia R, et al. [Spontaneous Subarachnoid Haemorrhage multicenter database from the Group for the Study of Vascular Pathology of the Spanish Society for Neurosurgery: presentation, inclusion criteria and development of an internet-based registry]. *Neurocirugia (Astur).* 2008;19(5):405-15.
26. Connolly ES, Jr., Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43(6):1711-37.
27. Gomez PA, Lobato RD, Rivas JJ, Cabrera A, Sarabia R, Castro S, et al. Subarachnoid haemorrhage of unknown aetiology. *Acta Neurochir (Wien).* 1989;101(1-2):35-41.
28. Greebe P, Rinkel GJ. Life expectancy after perimesencephalic subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2007;38(4):1222-4.
29. Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, Alen JF, Alday R, Campollo J, et al. [Idiopathic subarachnoid hemorrhage; comparison of different bleeding patterns and long-term outcome]. *Neurocirugia (Astur).* 2002;13(2):110-9.
30. Nishioka H, Torner JC, Graf CJ, Kassell NF, Sahs AL, Goettler LC. Cooperative study of intracranial aneurysms and subarachnoid hemorrhage: a long-term prognostic study. III. Subarachnoid hemorrhage of undetermined etiology. *Arch Neurol.* 1984;41(11):1147-51.
31. Lindner SH, Bor AS, Rinkel GJ. Differences in risk factors according to the site of intracranial aneurysms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(1):116-8.
32. van der Kolk NM, Algra A, Rinkel GJ. Risk of aneurysm rupture at intracranial arterial bifurcations. *Cerebrovasc Dis.* 2010;30(1):29-35.

33. Vlak MH, Rinkel GJ, Greebe P, van der Bom JG, Algra A. Trigger factors for rupture of intracranial aneurysms in relation to patient and aneurysm characteristics. *J Neurol*. 2012;259(7):1298-302.
34. Jaja BN, Lingsma H, Schweizer TA, Thorpe KE, Steyerberg EW, Macdonald RL. Prognostic value of premorbid hypertension and neurological status in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: pooled analyses of individual patient data in the SAHIT repository. *J Neurosurg*. 2015;122(3):644-52.
35. Koffijberg H, Buskens E, Algra A, Wermer MJ, Rinkel GJ. Growth rates of intracranial aneurysms: exploring constancy. *J Neurosurg*. 2008;109(2):176-85.
36. Lantigua H, Ortega-Gutierrez S, Schmidt JM, Lee K, Badjatia N, Agarwal S, et al. Subarachnoid hemorrhage: who dies, and why? *Crit Care*. 2015;19:309.
37. van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *Lancet*. 2007;369(9558):306-18.
38. Ferguson GG. Physical factors in the initiation, growth, and rupture of human intracranial saccular aneurysms. *J Neurosurg*. 1972;37(6):666-77.
39. Gonzalez CF, Cho YI, Ortega HV, Moret J. Intracranial aneurysms: flow analysis of their origin and progression. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1992;13(1):181-8.
40. Baradaran H, Fodera V, Mir D, Kesavobhotla K, Ivanidze J, Ozbek U, et al. Evaluating CT Perfusion Deficits in Global Cerebral Edema after Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015;36(8):1431-5.
41. Budohoski KP, Czosnyka M, Kirkpatrick PJ, Smielewski P, Steiner LA, Pickard JD. Clinical relevance of cerebral autoregulation following subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(3):152-63.
42. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(11):1341-53.
43. de Rooij NK, Greving JP, Rinkel GJ, Frijns CJ. Early prediction of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: development and validation of a practical risk chart. *Stroke*. 2013;44(5):1288-94.
44. Doczi T. The pathogenetic and prognostic significance of blood-brain barrier damage at the acute stage of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. Clinical and experimental studies. *Acta Neurochir (Wien)*. 1985;77(3-4):110-32.

45. Doczi TP. Impact of cerebral microcirculatory changes on cerebral blood flow during cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001;32(3):817.
46. Donnelly J, Aries MJ, Czosnyka M. Further understanding of cerebral autoregulation at the bedside: possible implications for future therapy. *Expert Rev Neurother*. 2015;15(2):169-85.
47. Dreier JP, Drenckhahn C, Woitzik J, Major S, Offenhauser N, Weber-Carstens S, et al. Spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;115:125-9.
48. Etminan N, Beseoglu K, Heiroth HJ, Turowski B, Steiger HJ, Hanggi D. Early perfusion computerized tomography imaging as a radiographic surrogate for delayed cerebral ischemia and functional outcome after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2013;44(5):1260-6.
49. Frijns CJ, Fijnheer R, Algra A, van Mourik JA, van Gijn J, Rinkel GJ. Early circulating levels of endothelial cell activation markers in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: associations with cerebral ischaemic events and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(1):77-83.
50. Fujii M, Yan J, Rolland WB, Soejima Y, Caner B, Zhang JH. Early brain injury, an evolving frontier in subarachnoid hemorrhage research. *Transl Stroke Res*. 2013;4(4):432-46.
51. Honda M, Sase S, Yokota K, Ichibayashi R, Yoshihara K, Sakata Y, et al. Early cerebral circulatory disturbance in patients suffering subarachnoid hemorrhage prior to the delayed cerebral vasospasm stage: xenon computed tomography and perfusion computed tomography study. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2012;52(7):488-94.
52. Kawamura S, Sayama I, Yasui N, Uemura K. Sequential changes in cerebral blood flow and metabolism in patients with subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 1992;114(1-2):12-5.
53. Kusaka G, Ishikawa M, Nanda A, Granger DN, Zhang JH. Signaling pathways for early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2004;24(8):916-25.
54. Lobato RD, Marin J, Salaices M, Burgos J, Rivilla F, Garcia AG. Effect of experimental subarachnoid hemorrhage on the adrenergic innervation of cerebral arteries. *J Neurosurg*. 1980;53(4):477-9.
55. Lobato RD, Marin J, Salaices M, Rico ML, Sanchez CF. Effect of subarachnoid hemorrhage on contractile responses and noradrenaline release evoked in cat cerebral arteries by histamine. *J Neurosurg*. 1981;55(4):543-9.

56. Lobato RD, Marin J, Salaices M, Rivilla F, Burgos J. Cerebrovascular reactivity to noradrenaline and serotonin following experimental subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1980;53(4):480-5.
57. Martin WR, Baker RP, Grubb RL, Raichle ME. Cerebral blood volume, blood flow, and oxygen metabolism in cerebral ischaemia and subarachnoid haemorrhage: an in-vivo study using positron emission tomography. *Acta Neurochir (Wien).* 1984;70(1-2):3-9.
58. Miller BA, Turan N. Inflammation, vasospasm, and brain injury after subarachnoid hemorrhage. 2014;2014:384342.
59. Sabri M, Ai J, Lakovic K, D'Abbondanza J, Ilodigwe D, Macdonald RL. Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage. *Neuroscience.* 2012;224:26-37.
60. Sarrafzadeh A, Santos E, Wiesenthal D, Martus P, Vajkoczy P, Oehmchen M, et al. Cerebral glucose and spreading depolarization in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:143-7.
61. Schubert GA, Seiz M, Hegewald AA, Manville J, Thome C. Hypoperfusion in the acute phase of subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 1):35-8.
62. Sehba FA, Mostafa G, Friedrich V, Jr., Bederson JB. Acute microvascular platelet aggregation after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2005;102(6):1094-100.
63. Sehba FA, Mostafa G, Knopman J, Friedrich V, Jr., Bederson JB. Acute alterations in microvascular basal lamina after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;101(4):633-40.
64. Bakker AM, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Extent of acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as a risk factor for delayed cerebral infarction. *Stroke.* 2007;38(9):2496-9.
65. Frijns CJ, Kasius KM, Algra A, Fijnheer R, Rinkel GJ. Endothelial cell activation markers and delayed cerebral ischaemia in patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77(7):863-7.
66. Kramer AH. Statins in the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an overview of animal research, observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 2):193-201.

67. Ibrahim GM, Fallah A, Macdonald RL. Clinical, laboratory, and radiographic predictors of the occurrence of seizures following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2013;119(2):347-52.
68. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(5):791-3.
69. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(2):93-112.
70. Horstman P, Linn FH, Voorbij HA, Rinkel GJ. Chance of aneurysm in patients suspected of SAH who have a 'negative' CT scan but a 'positive' lumbar puncture. *J Neurol*. 2012;259(4):649-52.
71. Alen JF, Lagares A, Lobato RD, Gomez PA, Rivas JJ, Ramos A. Comparison between perimesencephalic nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage and subarachnoid hemorrhage caused by posterior circulation aneurysms. *J Neurosurg*. 2003;98(3):529-35.
72. Pakarinen S. Incidence, aetiology, and prognosis of primary subarachnoid haemorrhage. A study based on 589 cases diagnosed in a defined urban population during a defined period. *Acta Neurol Scand*. 1967;43:Suppl 29:1-8.
73. Langhorne P, Fearon P, Ronning OM, Kaste M, Palomaki H, Vemmos K, et al. Stroke unit care benefits patients with intracerebral hemorrhage: systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013;44(11):3044-9.
74. Kallmunzer B, Breuer L, Kahl N, Bobinger T, Raaz-Schrauder D, Huttner HB, et al. Serious cardiac arrhythmias after stroke: incidence, time course, and predictors--a systematic, prospective analysis. *Stroke*. 2012;43(11):2892-7.
75. Knopf L, Staff I, Gomes J, McCullough L. Impact of a neurointensivist on outcomes in critically ill stroke patients. *Neurocrit Care*. 2012;16(1):63-71.
76. Lagares A, Gomez PA, Lobato RD, Alen JF, Alday R, Campollo J. Prognostic factors on hospital admission after spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(7):665-72.
77. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, et al. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005;62(3):410-6.

78. Wermer MJ, Greebe P, Algra A, Rinkel GJ. Long-term mortality and vascular event risk after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(12):1399-401.
79. Zhao B, Tan X, Yang H, Zheng K, Li Z, Xiong Y, et al. A Multicenter prospective study of poor-grade aneurysmal subarachnoid hemorrhage (AMPAS): observational registry study. *BMC Neurol*. 2014;14:86.
80. Beseoglu K, Etminan N, Steiger HJ, Hanggi D. The relation of early hypernatremia with clinical outcome in patients suffering from aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2014;123:164-8.
81. Dorhout Mees SM, Luitse MJ, van den Bergh WM, Rinkel GJ. Fever after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relation with extent of hydrocephalus and amount of extravasated blood. *Stroke*. 2008;39(7):2141-3.
82. Gathier CS, van den Bergh WM, Slooter AJ. HIMALAIA (Hypertension Induction in the Management of Aneurysmal subArachnoid haemorrhage with secondary Ischaemia): a randomized single-blind controlled trial of induced hypertension vs. no induced hypertension in the treatment of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *Int J Stroke*. 2014;9(3):375-80.
83. Kramer AH, Fletcher JJ. Locally-administered intrathecal thrombolytics following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *Neurocrit Care*. 2011;14(3):489-99.
84. Kruyt ND, Biessels GJ, de Haan RJ, Vermeulen M, Rinkel GJ, Coert B, et al. Hyperglycemia and clinical outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *Stroke*. 2009;40(6):e424-30.
85. van den Bergh WM, Algra A, Rinkel GJ. Magnesium and aspirin treatment in patients with subarachnoid haemorrhage. Comparison of effects after endovascular and neurosurgical aneurysm occlusion. *J Neurol*. 2009;256(2):213-6.
86. Germans MR, Post R, Coert BA, Rinkel GJ, Vandertop WP, Verbaan D. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid hemorrhage (ULTRA): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:143.
87. Kassell NF, Torner JC. The International Cooperative study on timing of aneurysm surgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 1982;63(1-4):119-23.
88. Kassell NF, Torner JC. The International Cooperative Study on Timing of Aneurysm Surgery--an update. *Stroke*. 1984;15(3):566-70.
89. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, et al. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical

clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomized trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2002;11(6):304-14.

90. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, 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(5):427-33.

91. Molyneux AJ, Kerr RS, Yu LM, Clarke M, Sneade M, Yarnold JA, et al. International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, and aneurysm occlusion. *Lancet.* 2005;366(9488):809-17.

92. Ryttefors M, Enblad P, Kerr RS, Molyneux AJ. International subarachnoid aneurysm trial of neurosurgical clipping versus endovascular coiling: subgroup analysis of 278 elderly patients. *Stroke.* 2008;39(10):2720-6.

93. Clarke E. APOPLEXY IN THE HIPPOCRATIC WRITINGS. *Bull Hist Med.* 1963;37:301-14.

94. Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3(5):256-63.

95. Pearl JD, Macdonald RL. Vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: need for further study. *Acta Neurochir Suppl.* 2008;105:207-10.

96. Pluta RM, Hansen-Schwartz J, Dreier J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Nishizawa S, et al. Cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage: time for a new world of thought. *Neurol Res.* 2009;31(2):151-8.

97. Woitzik J, Dreier JP, Hecht N, Fiss I, Sandow N, Major S, et al. Delayed cerebral ischemia and spreading depolarization in absence of angiographic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(2):203-12.

98. Findlay JM, Nisar J, Darsaut T. Cerebral Vasospasm: A Review. *Can J Neurol Sci.* 2015:1-18.

99. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery.* 1980;6(1):1-9.

100. Bian LH, Liu LP, Wang WJ, Wang CX, Yang ZH, Song XJ, et al. Continual transcranial Doppler in the monitoring of hemodynamic change following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *CNS Neurosci Ther.* 2012;18(8):631-5.
101. Simm RF, de Aguiar PH, de Oliveira Lima M, Paiva BL. Transcranial Doppler as a routine in the treatment of vasospasm following subarachnoid hemorrhage (SAH). *Acta Neurochir Suppl.* 2013;115:75-6.
102. Westermaier T, Pham M, Stetter C, Willner N, Solymosi L, Ernestus RI, et al. Value of transcranial Doppler, perfusion-CT and neurological evaluation to forecast secondary ischemia after aneurysmal SAH. *Neurocrit Care.* 2014;20(3):406-12.
103. Bacigaluppi S, Zona G, Secci F, Spena G, Mavilio N, Brusa G, et al. Diagnosis of cerebral vasospasm and risk of delayed cerebral ischemia related to aneurysmal subarachnoid haemorrhage: an overview of available tools. *Neurosurg Rev.* 2015;38(4):603-18.
104. Cremers CH, Dankbaar JW, Vergouwen MD, Vos PC, Bennink E, Rinkel GJ, et al. Different CT perfusion algorithms in the detection of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology.* 2015;57(5):469-74.
105. Cremers CH, van der Schaaf IC, Wensink E, Greving JP, Rinkel GJ, Velthuis BK, et al. CT perfusion and delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(2):200-7.
106. Cremers CH, Vos PC, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Vergouwen MD, Rinkel GJ, et al. CT perfusion during delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: distinction between reversible ischemia and ischemia progressing to infarction. *Neuroradiology.* 2015;57(9):897-902.
107. Dankbaar JW, de Rooij NK, Smit EJ, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, et al. Changes in cerebral perfusion around the time of delayed cerebral ischemia in subarachnoid hemorrhage patients. *Cerebrovasc Dis.* 2011;32(2):133-40.
108. Dankbaar JW, de Rooij NK, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, van der Schaaf IC. Diagnosing delayed cerebral ischemia with different CT modalities in patients with subarachnoid hemorrhage with clinical deterioration. *Stroke.* 2009;40(11):3493-8.
109. Klimo P, Jr., Schmidt RH. Computed tomography grading schemes used to predict cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a historical review. *Neurosurg Focus.* 2006;21(3):E5.

110. Mathys C, Martens D, Reichelt DC, Caspers J, Aissa J, May R, et al. Long-term impact of perfusion CT data after subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2013;55(11):1323-31.
111. Mir DI, Gupta A, Dunning A, Puchi L, Robinson CL, Epstein HA, et al. CT perfusion for detection of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(5):866-71.
112. Sanelli PC, Anumula N, Johnson CE, Comunale JP, Tsiouris AJ, Riina H, et al. Evaluating CT perfusion using outcome measures of delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013;34(2):292-8.
113. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Hoff RG, Rinkel GJ, Velthuis BK. CT after subarachnoid hemorrhage: relation of cerebral perfusion to delayed cerebral ischemia. *Neurology*. 2006;66(10):1533-8.
114. Vergouwen MD, Ilodigwe D, Macdonald RL. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and -independent effects. *Stroke*. 2011;42(4):924-9.
115. Calderon-Arnulphi M, Alaraj A, Slavin KV. Near infrared technology in neuroscience: past, present and future. *Neurol Res*. 2009;31(6):605-14.
116. Crowley RW, Medel R, Dumont AS, Ilodigwe D, Kassell NF, Mayer SA, et al. Angiographic vasospasm is strongly correlated with cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2011;42(4):919-23.
117. Janjua N, Mayer SA. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9(2):113-9.
118. Hansen-Schwartz J, Vajkoczy P, Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm: looking beyond vasoconstriction. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(6):252-6.
119. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage undergoing surgical clipping: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial (CONSCIOUS-2). *Lancet Neurol*. 2011;10(7):618-25.
120. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomised trial of clazosentan, an endothelin receptor antagonist, in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing surgical clipping (CONSCIOUS-2). *Acta Neurochir Suppl*. 2013;115:27-31.

121. Macdonald RL, Higashida RT, Keller E, Mayer SA, Molyneux A, Raabe A, et al. Randomized trial of clazosentan in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage undergoing endovascular coiling. *Stroke*. 2012;43(6):1463-9.
122. Macdonald RL, Kassell NF, Mayer S, Ruefenacht D, Schmiedek P, Weidauer S, et al. Clazosentan to overcome neurological ischemia and infarction occurring after subarachnoid hemorrhage (CONSCIOUS-1): randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 dose-finding trial. *Stroke*. 2008;39(11):3015-21.
123. Dorhout Mees SM, Algra A, Vandertop WP, van Kooten F, Kuijsten HA, Boiten J, et al. Magnesium for aneurysmal subarachnoid haemorrhage (MASH-2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9836):44-9.
124. Passier PE, Visser-Meily JM, van Zandvoort MJ, Post MW, Rinkel GJ, van Heugten C. Prevalence and determinants of cognitive complaints after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(6):557-63.
125. Rinkel GJ, Algra A. Long-term outcomes of patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet Neurol*. 2011;10(4):349-56.
126. Roos YB, Hasan D, Vermeulen M. Outcome in patients with large intraventricular haemorrhages: a volumetric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58(5):622-4.
127. Rosen DS, Amidei C, Tolentino J, Reilly C, Macdonald RL. Subarachnoid clot volume correlates with age, neurological grade, and blood pressure. *Neurosurgery*. 2007;60(2):259-66; discussion 66-7.
128. Rosen DS, Macdonald RL. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the world World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2004;54(3):566-75; discussion 75-6.
129. Salary M, Quigley MR, Wilberger JE, Jr. Relation among aneurysm size, amount of subarachnoid blood, and clinical outcome. *J Neurosurg*. 2007;107(1):13-7.
130. van Asch CJ, van der Schaaf IC, Rinkel GJ. Acute hydrocephalus and cerebral perfusion after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(1):67-70.
131. Hijdra A, van Gijn J, Nagelkerke NJ, Vermeulen M, van Crevel H. Prediction of delayed cerebral ischemia, rebleeding, and outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1988;19(10):1250-6.

132. Lagares A, Gomez PA, Alen JF, Lobato RD, Rivas JJ, Alday R, et al. A comparison of different grading scales for predicting outcome after subarachnoid haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2005;147(1):5-16; discussion
133. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, et al. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001;32(9):2012-20.
134. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES, Jr., et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006;59(1):21-7; discussion -7.
135. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.
136. Luiz RR, Costa AJ, Kale PL, Werneck GL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(10):963-7.
137. Heinze G, Schemper M. Comparing the importance of prognostic factors in Cox and logistic regression using SAS. *Comput Methods Programs Biomed*. 2003;71(2):155-63.
138. Kistler JP, Crowell RM, Davis KR, Heros R, Ojemann RG, Zervas T, et al. The relation of cerebral vasospasm to the extent and location of subarachnoid blood visualized by CT scan: a prospective study. *Neurology*. 1983;33(4):424-36.
139. Kramer AH, Hehir M, Nathan B, Gress D, Dumont AS, Kassell NF, et al. A comparison of 3 radiographic scales for the prediction of delayed ischemia and prognosis following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2008;109(2):199-207.
140. Kramer AH, Mikolaenko I, Deis N, Dumont AS, Kassell NF, Bleck TP, et al. Intraventricular hemorrhage volume predicts poor outcomes but not delayed ischemic neurological deficits among patients with ruptured cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2010;67(4):1044-52; discussion 52-3.
141. Lagares A, Alen JF, Gomez PA, Lobato RD. Grading of subarachnoid hemorrhage: modification of the World Federation of Neurosurgical Societies scale on the basis of data for a large series of patients. *Neurosurgery*. 2005;56(4):E873; author reply E.

142. Reilly C, Amidei C, Tolentino J, Jahromi BS, Macdonald RL. Clot volume and clearance rate as independent predictors of vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2004;101(2):255-61.
143. van Heuven AW, Dorhout Mees SM, Algra A, Rinkel GJ. Validation of a prognostic subarachnoid hemorrhage grading scale derived directly from the Glasgow Coma Scale. *Stroke*. 2008;39(4):1347-8.
144. Boers AM, Zijlstra IA, Gathier CS, van den Berg R, Slump CH, Marquering HA, et al. Automatic quantification of subarachnoid hemorrhage on noncontrast CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(12):2279-86.
145. Friedman JA, Goerss SJ, Meyer FB, Piepgras DG, Pichelmann MA, McIver JI, et al. Volumetric quantification of Fisher Grade 3 aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a novel method to predict symptomatic vasospasm on admission computerized tomography scans. *J Neurosurg*. 2002;97(2):401-7.
146. Dankbaar JW, de Rooij NK, Rijdsdijk M, Velthuis BK, Frijns CJ, Rinkel GJ, et al. Diagnostic threshold values of cerebral perfusion measured with computed tomography for delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2010;41(9):1927-32.
147. de Rooij NK, Rinkel GJ, Dankbaar JW, Frijns CJ. Delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: a systematic review of clinical, laboratory, and radiological predictors. *Stroke*. 2013;44(1):43-54.
148. Dankbaar JW, Rijdsdijk M, van der Schaaf IC, Velthuis BK, Wermer MJ, Rinkel GJ. Relationship between vasospasm, cerebral perfusion, and delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neuroradiology*. 2009;51(12):813-9.
149. van der Schaaf I, Wermer MJ, van der Graaf Y, Velthuis BK, van de Kraats CI, Rinkel GJ. Prognostic value of cerebral perfusion-computed tomography in the acute stage after subarachnoid hemorrhage for the development of delayed cerebral ischemia. *Stroke*. 2006;37(2):409-13.
150. Huenges Wajer IM, Cremers CH, van Zandvoort MJ, Vergouwen MD, van der Schaaf IC, Velthuis BK, et al. CT perfusion on admission and cognitive functioning 3 months after aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *J Neurol*. 2015;262(3):623-8.
151. Broderick JP, Brott TG, Grotta JC. Intracerebral hemorrhage volume measurement. *Stroke*. 1994;25(5):1081.
152. Ko SB, Choi HA, Helbok R, Schmidt JM, Badjatia N, Claassen J, et al. Quantitative analysis of hemorrhage clearance and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurointerv Surg*. 2015.

153. Sato T, Sasaki T, Sakuma J, Watanabe T, Ichikawa M, Ito E, et al. Quantification of subarachnoid hemorrhage by three-dimensional computed tomography: correlation between hematoma volume and symptomatic vasospasm. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2011;51(3):187-94.
154. Stocchetti N, Croci M, Spagnoli D, Gilardoni F, Resta F, Colombo A. Mass volume measurement in severe head injury: accuracy and feasibility of two pragmatic methods. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68(1):14-7.
155. Czorlich P, Ricklefs F, Reitz M, Vettorazzi E, Abboud T, Regelsberger J, et al. Impact of intraventricular hemorrhage measured by Graeb and LeRoux score on case fatality risk and chronic hydrocephalus in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(3):409-15.