



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

AMPLITUD DE DISTRIBUCION ERITROCITARIA COMO PREDICTOR DE
MORTALIDAD EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA QUE SE
SOMETEN A CLIPAJE DE ANEURISMA

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE SUBESPECIALISTA EN
NEUROANESTESIOLOGÍA

PRESENTA
DRA. MERCEDES LISSETTE REYES MERCADO

TUTOR
DRA. LUISA PIEDAD MANRIQUE CARMONA
ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUROANESTESIOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA
"MANUEL VELASCO SUÁREZ"

MÉXICO, DISTRITO FEDERAL, AGOSTO 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCION	4
MARCO TEORICO	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
JUSTIFICACION	14
OBJETIVOS	15
HIPOTESIS	15
METODOLOGIA	16
DESARROLLO DEL ESTUDIO	17
CRITERIOS	17
CRONOGRAMA	18
PROCEDIMIENTO ESTADISITICO	19
CONSIDERACIONES ETICAS	19
CONSIDERACIONES FINANCCERAS	19
RESULTADOS	20
DISCUSION	34
CONCLUSION	37
REFERENCIAS	38
ANEXOS	41

RESUMEN

INTRODUCCION: La amplitud de distribución eritrocitaria es un biomarcador fuertemente asociado con pobre pronóstico en enfermedades inflamatorias y tromboticas. En la hemorragia subaracnoidea, enfermedad que comprende ambos estados, inflamatorio y trombotico, se han estudiado varios biomarcadores, sin embargo ninguno ha mostrado adecuada correlación clínica.

OBJETIVOS: Determinar el valor predictivo respecto a mortalidad utilizando la amplitud de distribución eritrocitaria en pacientes con hemorragia subaracnoidea sometidos a clipaje de aneurisma, así como detectar por medio de este parámetro complicaciones durante la estancia hospitalaria.

MATERIAL Y METODO: la cohorte incluye pacientes mayores de 18 años que fueron diagnosticados con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático y fueron sometidos a clipaje de aneurisma entre enero del 2010 y enero del 2015. Los pacientes se analizaron retrospectivamente para evaluar el objetivo primario del estudio relacionado a la mortalidad en los 7 días posteriores a clipaje. Se evaluó al igual el objetivo secundario definido como complicaciones durante la estancia hospitalaria.

RESULTADOS: No se observaron diferencias significativas en ADE ($p = 0.20$ test U de Mann-Whitney ya que ADE no tuvo distribución normal; tampoco se infirieron diferencias en Hb ($p = 0.40$), VMC ($p = 0.22$) y en plaquetas ($p = 0.28$); empero, las diferencias fueron muy notables en leucocitos ($p = 0.0001$) e importantes en HCM ($p = 0.04$), los fallecidos tuvieron una cifra leucocitaria de 13.2 contra 9.4 de los vivos.

CONCLUSION: No pudimos encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa en ADE y mal pronóstico en nuestra investigación retrospectiva. Por lo tanto, a pesar del número limitado de pacientes estudiados, se concluye que la evaluación de RDW no proporciona información clínica útil en este contexto.

INTRODUCCION

El Biomarcador ideal permite la estratificación certera del riesgo, mide la respuesta al tratamiento, identifica pacientes para terapias específicas y correlaciona con pronóstico a largo plazo. (1)

Existen generalmente dos tipos de métodos para predecir la mortalidad en pacientes. Uno incluye una gran cantidad de escalas como APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II), SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y SAPS (Simplified. Acute Physiology Score); el otro grupo incluye biomarcadores como proteína C reactiva (PCR) y receptores de activador de plasminogeno tipo urocinasa.(2)

La amplitud de distribución eritrocitaria (ADE) es un Biomarcador fuertemente asociado con mortalidad y mal pronóstico en enfermedades trombóticas e inflamatorias, y tiene la gran ventaja de ser rutinariamente medido en todas las unidades hospitalarias. (1)

Los eritrocitos difieren en tamaño, siendo gradualmente mas pequeños conforme aumenta la edad. Su volumen medio es cuantificado por el volumen corpuscular medio (VCM), y la variación en el tamaño por la amplitud de distribución eritrocitaria.(3)

La ADE es típicamente calculada dividiendo la desviación estándar del volumen eritrocitario entre el volumen corpuscular medio y multiplicándolo por 100, para finalmente expresar un resultado como porcentaje.(4)

El rango normal de la ADE es de 11.5% a 14.5%, sin ningún escenario clínico que produzca valores menores a 11.5%. Cualquier proceso que resulte en la liberación de reticulocitos en la circulación resultara en aumento de la ADE. Por definición, la ADE no es específica y puede estar asociada a múltiples procesos patológicos.(5)

Desde la publicación de Anderson y colaboradores acerca de los componentes de

la biimetría hemática y mortalidad en pacientes con cateterismo cardiaco en el 2007, más de 50 artículos han relacionado la ADE con mortalidad y otros eventos adversos serios. Estudios posteriores evaluaron la ADE con mortalidad u otros eventos adversos en enfermedades cardiacas, cáncer, evento vascular cerebral, enfermedad arterial periférica, renal, pulmonar, infecciosa o en el paciente critico. (6)

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es un estado inflamatorio y trombótico en el cual varios biomarcadores han sido estudiados, sin embargo, poca atención ha recibido la ADE. (1) Para muchos profesionales de la salud que pensaban ya saber todo acerca del panel de conteo sanguíneo celular y específicamente sobre la ADE, estudios de este parámetro como pronóstico de la mortalidad fueron sorprendentes. (6)

La ADE, como ya se mencionó, un parámetro del tamaño eritrocitario, mide la variabilidad en la talla de los eritrocitos circulantes y un aumento de esta se asocia con mal pronostico en pacientes críticos,(1) su uso en la clínica ha sido confinado a la diferenciación entre diversas etiologías de anemia. (7)

Así mismo, en pacientes con infarto cerebral agudo, la ADE esta asociada no solo con mortalidad a corto y largo plazo, si no con pronóstico funcional. La elevación de la ADE esta asociada a mayor incidencia de trombosis venosa profunda y menor sobrevivida en pacientes con embolismo pulmonar agudo. (1)

Algunos estudios han especulado que niveles altos de la ADE reflejan un estado inflamatorio subyacente, los cuales están asociados con mal pronostico además de alterar la maduración del eritrocito. (8)

Varias líneas de evidencia ahora dan fe de que los valores anormales de este parámetro simple y barato, que es automáticamente generado por todos los hemocitómetros modernos junto con el hemograma completo, reflejan un caleidoscopio de las condiciones patológicas subyacentes, como la inflamación, desequilibrio metabólico y lesión tisular, de modo que su evaluación puede ser útil

en el enfoque diagnóstico de varios trastornos humanos, tales como infarto agudo al miocardio, embolismo pulmonar, infecciones agudas, e incluso cáncer. Estudios recientes enfatizan que el valor de la ADE puede estar significativamente elevado en pacientes con algunas alteraciones neurológicas como enfermedad de Alzheimer, amiloidosis reactiva, así como infarto cerebral agudo. (4)

En la hemorragia subaracnoidea ningún estudio ha demostrado la utilidad de este parámetro. Esta entidad constituye una enfermedad relativamente frecuente y devastadora. Siendo la HSA espontánea aproximadamente entre el 6 y 8% de todas las enfermedades vasculares cerebrales lo que la sitúa en la cuarta causa, de enfermedad cerebrovascular.(9)

La evolución de los pacientes con hemorragia subaracnoidea es pobre, con mortalidad hospitalaria del 25% y una significativa morbilidad, la cual alcanza el 50% de los sobrevivientes. Los diferentes estudios han demostrado que sin tratamiento aproximadamente la mitad de los individuos que sufren una HSA mueren dentro de los primeros 30 días y dos terceras partes de estas muertes ocurren en las primeras 48 horas.(9)

Cerca de un tercio de los pacientes con HSA por rotura de aneurisma, fallecen antes de recibir atención médica, otro tercio fallecen o sobreviven con secuelas importantes y sólo un tercio tienen una evolución favorable después del tratamiento.(9)

Los pacientes con HSA están en riesgo de complicaciones trombóticas e inflamatorias. La mayor morbilidad en pacientes con esta enfermedad es la isquemia cerebral tardía, que se debe en parte a trombosis micro y macro vascular, posiblemente iniciada por una respuesta inflamatoria marcada. Las complicaciones cardíacas, incluyendo falla cardíaca debido a la cardiomiopatía por estrés y otros problemas cardíacos son comunes en pacientes con HSA. (1)

Debido a que la HSA es un estado inflamatorio e hipercoagulable, y que sus comorbilidades han sido asociadas con el incremento de la ADE, se hipotetiza que

la ADE puede funcionar como predictor pronóstico en pacientes con HSA. (1)

Los sobrevivientes están en riesgo de desarrollar vasoespasmo cerebral tardío, isquemia cerebral tardía, o déficit neurológico tardío por isquemia durante su estancia hospitalaria.(10)

La ADE típicamente se eleva en condiciones de producción inefectiva de eritrocitos (como hemoglobinopatías, deficiencia de hierro, ácido fólico o vitamina B12), el aumento en la destrucción de los eritrocitos (como hemólisis), o posterior a la transfusión sanguínea. Otros estados patológicos en los cuales puede ocurrir elevación de la ADE son enfermedad hepática, desnutrición, cáncer de colon oculto, enfermedad inflamatoria intestinal, y metástasis a médula ósea. Aunque el mecanismo por el cual la ADE puede afectar el pronóstico clínico no es claro, existen algunas hipótesis. (1)

El mecanismo biológico subyacente que asocia la elevación de la ADE con mortalidad no está claro. El aumento de la anisocitosis es más común como consecuencia de anemia u otra deficiencia de nutrientes, pero es poco probable que la anisocitosis por sí sola sea el factor causal de riesgo.(11)

En general la ADE es reflejo de inflamación. En la población general y en aquellos con falla cardíaca, la elevación de la ADE está asociada a incremento en la tasa de sedimentación eritrocitaria (TSE) y otros marcadores inflamatorios como interleucina (IL) 6, proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral (FNT) I y II. Las citocinas inflamatorias encontradas en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) incluyen FNT- α , IL-6 e IL- β que suprimen la maduración eritrocitaria, permitiendo que reticulocitos grandes y nuevos entren a la circulación periférica aumentando la ADE. Las citocinas pro inflamatorias pueden tener un efecto directo inhibitorio en la vida media del eritrocito en la circulación y en la membrana alterando la deformabilidad que su vez puede manifestarse como incremento de la ADE. Estas observaciones proporcionan apoyo a la plausibilidad biológica de ADE como un marcador de la inflamación en la enfermedad crítica.(5) Estas citocinas pueden bloquear la actividad de la

eritropoyetina, inhibir la maduración eritrocitaria y causar una producción inefectiva de eritrocitos ocasionando un ADE elevado.(12)

La inflamación altera la eritropoyesis por una variedad de mecanismos, incluyendo mielosupresión directa de precursores eritrocitarios, favorecimiento de apoptosis del eritrocito, reducción en la producción de eritropoyetina, disminución en la biodisponibilidad de hierro, y resistencia a la eritropoyetina en precursores eritroides.(5)

La elevación de la ADE puede ser una medida surrogada de inflamación premorbida, como ha sido sugerido en otros procesos patológicos. La inflamación crónica, como la diabetes mellitus, puede llevar a la eritropoyesis inefectiva por varios mecanismos conllevando a mal pronóstico en paciente en estado crítico. Los mecanismos por los cuales la inflamación crónica puede influenciar la mortalidad incluyen mielosupresión directa de precursores eritrocitarios, reducción de la producción renal de eritropoyetina y de la biodisponibilidad de hierro, aumento de la resistencia de la eritropoyetina en las células precursoras de eritrocitos, y apoptosis celular. Esto resulta en la liberación de células rojas inmaduras en la circulación conllevando una ADE elevada. En la población general, la elevación de la ADE esta asociada independientemente a disminución de la esperanza de vida. (1)

Esto puede ser la culminación de múltiples procesos fisiopatológicos que ocurren en los estados infecciosos e inflamatorios agudos, por lo que una ADE elevada al ingreso puede indicar un proceso inflamatorio severo siendo un signo temprano de un pronóstico adverso. (13)

La elevación de la ADE esta asociada a estrés oxidativo elevado y bajos niveles de antioxidante. El estrés oxidativo reduce la sobrevivencia del eritrocito, promoviendo el aumento de células rojas inmaduras en la circulación y como consecuencia aumento de la ADE. La elevación del estrés oxidativo y bajos niveles de antioxidante pueden promover trombosis debido a alteración en la deformabilidad

del eritrocito y aumento en su adhesión al endotelio. En adición a la producción de especies reactivas de oxígeno, la inflamación puede ser deletérea en la HSA debido a la producción de citocinas, activación de macrófagos endógenos, ruptura de la barrera hematoencefálica, y expresión de selectinas por células endoteliales. Estos procesos inflamatorios pueden incitar el daño secundario, y la relación observada entre la elevación de la ADE y mal pronóstico puede ser representativa de estados patológicos inflamatorios. (1)

Estudios anteriores se han realizado para explicar esta asociación por métodos estadísticos en la mayoría de las evaluaciones. Se ha ajustado la asociación de ADE con eventos adversos para una multiplicidad de covariables incluyendo demografía, antropometría, diagnósticos y comorbilidades, variables de laboratorio, factores de comportamiento, parámetros nutricionales y tratamientos médicos. Esos estudios destinados a descubrir si la ADE era simplemente un marcador de otros factores de riesgo conocidos o vías de riesgo, lo que podría ayudar a explicar por qué predice el riesgo. La evidencia demostró, sin embargo, que el ajuste estadístico para cada uno de esos factores no logró eliminar la capacidad predictiva de la ADE. (6)

Algunas investigaciones se han realizado previamente para determinar los predictores del nivel de la ADE por sí solos. Se realizó un modelo de regresión lineal multivariable utilizando la ADE como variable dependiente buscando determinar cuáles son los factores de riesgo e indicadores del estado de salud asociados a la ADE. Estas evaluaciones encapsulan otros métodos estadísticos para explicar su biología. Acerca de 18 variables que predicen la ADE en análisis univariado (de más de 40 evaluadas) incluyendo demografía, índices de severidad médica, hallazgos a la exploración física, parámetros de laboratorio, diagnóstico y tratamiento, solamente 7 se mantuvieron significativos en el análisis multivariado. El modelo multivariado incluyó escala de Rankin prehospitalaria, nivel de creatinina, hemoglobina, volumen plaquetario medio, edad del paciente, fracción de eyección ventricular baja y uso de medicamentos antihipertensivos. Este tipo de evaluación, revela algunos indicadores adicionales de las vías en las que la

ADE puede funcionar como un marcador de riesgo. (6)

El aumento de la ADE puede representar un estado procoagulante del eritrocito, independiente de la inflamación. La elevación de la ADE puede reflejar el aumento de reticulocitos inmaduros; estos precursores eritrocitarios circulantes pueden ser procoagulantes. Los reticulocitos inmaduros pueden ser menos deformables que el eritrocito maduro y pueden estar implicados en los mecanismos de trombosis. Además los eritrocitos deformados pueden acelerar la agregación plaquetaria, ocasionando compromiso vascular y disminución del flujo sanguíneo. La variabilidad en el tamaño celular, disminuye la deformabilidad e incrementa la adhesión del eritrocito propiciando flujo lento con la consiguiente trombosis. Estos cambios se han observado en la patogénesis del EVC, infarto al miocardio y tromboembolismo venoso. (1)

Por cada aumento de 1% en la ADE, el riesgo de muerte incrementa 14%. Esta asociación es independiente de otros factores de riesgo establecidos para mortalidad en la población de tercera edad, incluyendo concentración de hemoglobina.(14)

En años recientes la ADE se ha mostrado como un novedoso predictor particularmente de la morbilidad y mortalidad cardiovascular y se propone como un predictor independiente de todas las causas de mortalidad en la población general >45 años. (7)

Otra posible explicación de la asociación entre la ADE y mal pronóstico es que el aumento de la primera es el reflejo de disfunción de la médula ósea, que en parte predispone a infecciones por disfunción de leucocitos y eventos trombóticos por disfunción plaquetaria.

Pero la ADE no solo es un predictor pronóstico a largo plazo; puede guiar las pruebas diagnósticas y la respuesta a tratamiento. La ADE que se obtiene en la admisión del paciente con HSA puede no ser tan predictiva como en otros procesos patológicos como en falla cardíaca, debido a que el pronóstico en la HSA

puede estar influenciado en menor grado por la salud pre mórbida que por las complicaciones multifactoriales que se producen durante la ventana de isquemia cerebral tardía. En adición la ADE que se obtiene al ingreso, cuando esta disponible, no difiere significativamente entre aquellos con pronostico bueno o malo, reforzando la teoría que el estado pre ictus del paciente puede no ser determinante de la elevación de la ADE, por lo que se hipotetiza que los cambios multifactoriales que ocurren durante la isquemia cerebral tardía pueden impactar la ADE y esto correlacionarse con el pronostico. (1)

Es posible que las complicaciones agudas como vasoespasmo, infarto cerebral, resangrado, edema e hipertensión intracraneal sean las responsables de la mortalidad tan alta en esta etapa temprana y que el manejo agresivo médico, quirúrgico o endovascular pueda mejorar el pronóstico final de estos pacientes .(15)

MARCO TEORICO

Los primeros resultados de la ADE y mortalidad, arrojados en un estudio de subtipos la línea celular blanca y mortalidad, hipotetizaron que todos los componentes del panel de conteo sanguíneo celular son capaces de predecir mortalidad. Actualmente los resultados acumulados en la literatura acerca de la ADE apoyan la conclusión de que se trata de un predictor valido e importante en los resultados de salud. (6)

Chugh y cols estudiaron 40 pacientes de forma consecutiva con diagnostico de HSA moderada a severa (definida como grupo de Fisher III), demostrando que la ADE fue mayor en aquellos pacientes con mal pronostico a los 3 meses ($p = 0.046$). (1) Ani y cols demuestran que la ADE basal fue significativamente mayor en pacientes con EVC comparado con pacientes sin historia del mismo (13.7% vs 13.2% $p < 0.001$), y que este parámetro predijo independientemente mortalidad cardiovascular y de otras causas dentro de los 12 años de la evaluación. (8) Sin embargo en pacientes con trauma craneoencefálico leve no demostró contribución significativa al diagnostico final de daño cerebral. (4)

En un estudio observacional de pacientes con dolor torácico admitidos en unidades de observación, valor de ADE <13.0% obvió la necesidad de ecocardiografía de estrés, resultando la ADE mejor predictor que las troponinas cardiacas. (16)

Bazick y cols. observan la ADE como predictor importante a los 30, 90 y 365 días en el paciente crítico, asociándolo con mortalidad hospitalaria y sepsis, manteniéndose significativo posterior a ajustes multivariados, siendo independiente en estados de transfusión. La mortalidad asociada al aumento de la ADE se mostro independiente al estado anémico (hematocrito <36%) cuando la ADE fue mayor de 14.7%.(5)

Meynaar y cols. demuestran en un estudio restrospectivo que el aumento en la variación del tamaño eritrocitario al ingreso en terapia intensiva fue un factor pronostico independiente para mortalidad intrahospitalaria posterior a la corrección en la escala de APACHE II, edad, ventilación mecánica, sepsis y tipo de ingreso. Agregar la ADE a la escala APACHE II aumenta marginalmente el área bajo la curva para la predicción de la mortalidad. Aunque se ha sugerido que la ADE refleja inflamación, en este estudio no se encontró correlación entre la ADE y PCR o entre la ADE y el conteo leucocitario.(3)

En el 2014 Braun y colaboradores evaluaron la relación de la elevación de la ADE en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad con mayor mortalidad, sin que dicha mortalidad estuviera relacionada con la cuenta leucocitaria. La tasa de complicaciones durante la hospitalización fue de 15.9% en pacientes con ADE y leucocitos normales, de 23.5% en pacientes con leucocitos anormales, de 31.1% en pacientes con ADE elevada (P = 0.001) y de 36.8% en pacientes con ambos parámetros alterados (P < 0.001). La mortalidad a los 90 días fue mayor en pacientes con ADE elevada independientemente del nivel leucocitario.(13)

Se ha demostrado que la elevación de la ADE en pacientes < 60 años al ingreso hospitalario aislada o en combinación con una cuenta anormal de leucocitos esta asociada a un peor pronostico (definido como mortalidad en 90 días o

complicaciones intrahospitalarias). Este valor pronostico no esta relacionado con los niveles de hemoglobina.(13)

Lippi y colaboradores encontraron correlación entre una ADE elevada y la inflamación demostrado con tasas de sedimentación eritrocitaria y proteína C reactiva elevadas. Esta correlación fue independiente de las enfermedades concomitantes y fue demostrada aun cuando los pacientes anémicos fueron excluidos del análisis estadístico. (17)

Vayá y colaboradores demostraron que ADE >14% fue el único parámetro independiente que aumento el riesgo de EVC criptogénico 2.5 veces, sugiriendo que la anisocitosis en estos pacientes esta relacionada a un mecanismo eritropoyético alterado y no con inflamación, anemia o dislipidemia.(18)

Kim y colaboradores observaron que el aumento de ADE se asocia independientemente con mal pronostico funcional, así como mortalidad posterior a un año del evento vascular cerebral.(19) Sin embargo Ntaios y colaboradores reportan que el aumento de ADE no predice un mal pronostico en pacientes con EVC isquémico.(20)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemorragia subaracnoidea consiste en la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, donde normalmente circula líquido cefalorraquídeo; se trata de una patología grave, con mortalidad del 20 al 40% de los pacientes internados y la morbilidad al final el primer mes del ictus se aproxima al 40% de los pacientes que sobreviven la crisis inicial.

Para modificar el impacto que la enfermedad produce, se deben reconocer las manifestaciones clínicas, precisar el diagnóstico y utilizar las estrategias terapéuticas reconocidas en forma oportuna, y así evitar en lo posible las complicaciones.

La gravedad y alta mortalidad de pacientes con hemorragia subaracnoidea que se someten a clipaje de aneurisma en México hace necesario que los Neuroanestesiólogos cuenten con herramientas simples y de bajo costo para detectar y prevenir a corto plazo posibles complicaciones y así disminuir la estancia intrahospitalaria impactando en la reincorporación del paciente a sus actividades diarias.

JUSTIFICACIÓN

Debido a que la HSA aneurismática es una entidad muy frecuente en nuestro Instituto, identificar marcadores pronósticos en esta población, especialmente si son rápidos y económicos una vez que el paciente se ha sometido a clipaje de aneurisma son la prioridad para este estudio. Dado que la ADE es reportada rutinariamente por los laboratorios clínicos como componente de la biometría hemática sin un costo adicional, entender su significancia pronostica puede ser de gran valor para la estratificación de riesgo y toma de decisiones.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

- Relacionar el aumento de la ADE con mortalidad perioperatoria (< 7 días del evento) en pacientes con hemorragia subaracnoidea sometidos a clipaje de aneurisma.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- Enlazar el aumento de la ADE con Vasoespasmo
- Vincular el aumento de la ADE con Neumonía
- Concertar el aumento de la ADE con EVC
- Ligar el aumento de la ADE con todas las causas de muerte posterior a 7 días.

HIPÓTESIS

La amplitud de distribución eritrocitaria está relacionada con aumento de la mortalidad en pacientes con hemorragia subaracnoidea que se someten a clipaje de aneurisma

MATERIAL Y METODOS

a) Diseño

- Tipo de Investigación:
Estudio retrospectivo, descriptivo

b) Población y muestra

- Lugar: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”.
- Área: Archivo Clínico
- Duración: Enero 2010 - Enero 2015
- Universo de Estudio: pacientes con HSA sometidos a clipaje de aneurisma
- Unidades de Observación: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
- Método de Muestreo: Consecutivo

VARIABLES

- DEPENDIENTES:
 - Mortalidad
 - Vasoespasmo
 - Neumonía
 - Reingreso
 - EVC

- INDEPENDIENTES:
 - ADE, Sexo, Edad, ASA, Peso, Talla, Diagnostico, Ictus, Escala de Hunt & Hess, Escala de Fisher, Glasgow, Rankin, SOFA, Enfermedades crónico degenerativas, Tensión Arterial Sistólica, Tensión Arterial Diastólica, Tensión Arterial Media, Glucemia, Cloro, Sodio, Hemoglobina, VCM, HCM, Plaquetas, Leucocitos, Tipo de Anestesia, Tiempo de clipaje transitorio, Sangrado, Paquetes Globulares transfundidos, Tiempo quirúrgico, Tiempo anestésico

DESARROLLO DEL ESTUDIO:

Se revisaron los expedientes de todos los pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía desde el 1 de enero de 2010 hasta el 1 de enero del 2015, determinando los antecedentes patológicos, (DM, HAS), las características clínicas al momento del ingreso, ubicación del aneurisma, complicaciones en el procedimiento quirúrgico, manejo médico, condición al ingreso y al darse de alta del servicio, así como la mortalidad de los pacientes en estudio.

Se aplicaron las escalas de Glasgow, Fisher, Hunt y Hess, Rankin y SOFA previo a la cirugía, para determinar la condición del paciente durante el estudio, utilizando para ello los expedientes clínicos. Se evaluó la biometría hemática previa a la cirugía capturando ADE (amplitud de distribución eritrocitaria) y se comparó en aquellos pacientes que fallecieron a los 7 días o posteriores, así como con cualquier complicación en el postoperatorio. Posteriormente se realizó un análisis estadístico para evaluar si existe una adecuada correlación con este parámetro.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- ⊙ Contar con expediente completo
- ⊙ Diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática
- ⊙ Cirugía aneurismática
- ⊙ Biometría hemática preoperatoria

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- ⊙ Diagnostico de hemorragia subaracnoidea no aneurismática

CRITERIOS DE ELIMINACION:

- ⊙ Pacientes con sangrado intraoperatorio que sobrepase su volumen sanguíneo circulante
- ⊙ Pacientes sometidos a reclipaje

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	JUL 2014	AGO 2014	SEP 2014	OCT 2014	NOV 2014	DIC 2014	ENE 2015	FEB 2015	MAR 2015	ABR 2015	MAY 2015	JUN 2015	JUL 2015	AGO 2015
PLANEACION	★	★	★											
DISEÑO				★	★	★	★	★						
AUTORIZACION									★					
EJECUCION									★	★	★	★		
ANALISIS													★	★
REDACCION														★
ENTREGA														★
PUBLICACION														

PROCEDIMIENTO ESTADISTICO

Los cálculos con estadística descriptiva incluyeron frecuencias, porcentajes, medias, medianas, cuartiles y desviación estándar. Para el caso de las variables cuantitativas se contrastó su normalidad con el estadístico de Shapiro-Wilk. La comparación de proporciones se realizó con la prueba de chi cuadrada, para la comparación de dos medias se aplicó t de Student para muestras independiente o relacionadas o, en su caso, el test U de Mann-Whitney para las independientes o de Wilcoxon para las relacionadas. Los análisis de varianza o la prueba de Kruskal-Wallis se aplicaron para comparar tres o más medias para muestras independientes. Los análisis multivariados se hicieron con el modelo lineal general del análisis de varianza y covarianza. Las correlaciones de RDW se hicieron con el coeficiente rho de Spearman. Un error alfa de 0.05 se tomó como límite para rechazar las hipótesis nulas y considerar diferencias o correlaciones significativas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Investigación con riesgo mayor al mínimo, siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki (1964), revisada en Tokio (1975), la enmienda de Venecia (1983) y la ratificación posterior en Hong Kong (1989), con la revisión de Sudáfrica (1996) y la ratificación de Edimburgo (2000) que guía las recomendaciones para la investigación biomédica en seres humanos.

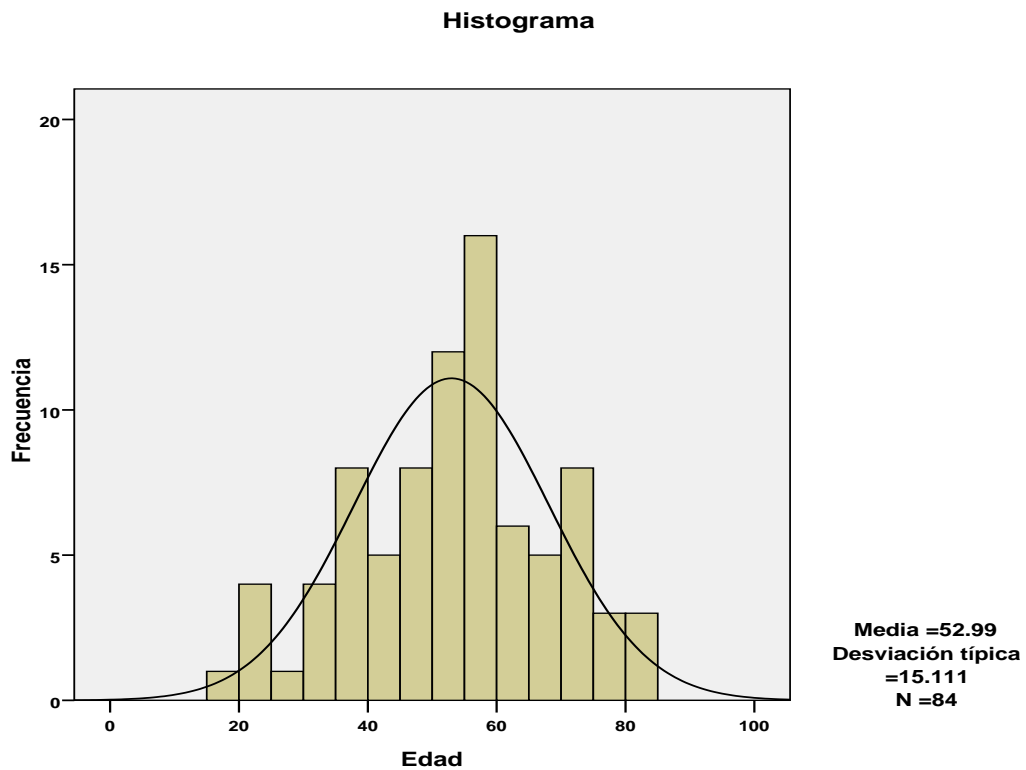
CONSIDERACIONES FINANCIERAS

El financiamiento del presente se realizó con recursos propios del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", y propios de los investigadores.

RESULTADOS

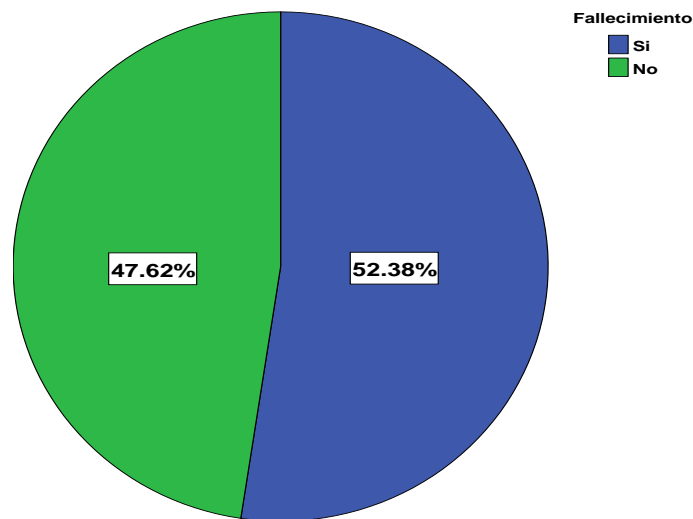
Fueron analizados 84 pacientes: 63 (75%) del sexo femenino y 21 (25%) masculino en el rango de 19 a 83 años, con una media de 52.9 +/- 15.1 años (gráfico 1).

Gráfico 1. Distribución de la edad en la muestra estudiada.



De los 84 incluidos, 44 casos fallecieron (52.4%) mientras que 40 (47.6%) permanecieron vivos (Gráfico 2).

Gráfico 2. Porcentaje de casos fallecidos y vivos.



No hubo diferencia en las proporciones de hombres y mujeres entre vivos y fallecidos, como se observa en la tabla 1 dentro de los fallecidos el porcentaje de mujeres fue de 72.7% contra 77.5% dentro de los que permanecieron vivos ($p = 0.61$ chi cuadrada). Los fallecidos tuvieron una media de 55.4 años de edad lo que representó 5 años más respecto a los vivos, pero la diferencia no fue significativa ($p = 0.12$ t de Student, se corroboró distribución normal de la edad con el estadístico de Shapiro-Wilk).

Tabla 1. Características generales y antecedentes comparativos entre los pacientes que fallecieron y los que permanecieron vivos.

Características	Fallecieron		p
	SI (n = 44)	NO (n = 40)	
Género Femenino	32 (72.7%)	31 (77.5%)	0.61
Edad	55.4 +/- 14.0	50.3 +/- 15.9	0.12
Enf. Crónico degenerativas:			0.02
HAS	20 (45.5%)	14 (35.0%)	
HAS+DM	8 (18.2%)	2 (5.0%)	
Otras	4 (9.2%)	2 (5.0%)	
Ninguna	12 (27.3%)	22 (50.0%)	
ASA			0.0001
I-II	3 (6.8%)	15 (37.5%)	
III	24 (54.5%)	21 (52.5%)	
IV	17 (38.6%)	4 (10.0%)	
Territorio arterial afectado:			0.016
Comunicante anterior	15 (34.1%)	6 (15.0%)	
Carótida interna derecha	5 (11.4%)	14 (35.0%)	
Cerebral media derecha	11 (25.0%)	5 (12.5%)	
Otros	13 (29.5%)	15 (37.5%)	
Aneurisma único	32 (72.7%)	31 (77.5%)	0.61
Tipo de Intervención:			0.02
Clipaje	32 (72.7%)	27 (67.5%)	
Embolización	7 (15.9%)	13 (32.5%)	
Otra/ninguna	5 (11.3%)	0 (0.0%)	

La presencia de hipertensión arterial sistémica y su asociación con diabetes mellitus agregó a 28 (63.7%) de los casos fallecidos, mientras que estas comorbilidades sólo agregaron a 16 (40%) de los vivos, véase además que 50%

de los vivos no tenían enfermedades crónicas degenerativas mientras que en los fallecidos la tasa era de 27.3% ($p = 0.02$ chi cuadrada).

El estado físico ASA III y IV estuvo presente en 93.1% de los fallecidos contra 62.5% de los vivos ($p = 0.0001$). Como se observa, las arterias más afectadas en los que fallecieron fueron en primer lugar la comunicante anterior en el 34.1% de los casos que, comparados con los vivos, sólo representó el 15%; en segundo lugar prevaleció la arteria cerebral media derecha con el 25% de los casos fallecidos contra 12.5% de los vivos, nótese que la carótida interna derecha tuvo mayor prevalencia en los vivos (35%) contra sólo el 11.4% de los fallecidos ($p = 0.016$ chi cuadrada). Aneurisma único o múltiple se distribuyeron por igual entre ambos grupos ($p = 0.61$). Los casos con clipaje constituyeron el 72.7% en los fallecidos contra 67.5% de los vivos que, a su vez, hasta el 32.5% se trataron con embolización contra 15.9% con el mismo método en los que fallecieron ($p = 0.02$ chi cuadrada).

Las escalas Hunt & Hess, Fisher, Rankin y SOFA establecieron claras diferencias significativas entre fallecidos y vivos. Como se anota (tabla 2) el 69.3% de los fallecidos se clasificaron en grados III-V de la escala Hunt & Hess contra sólo el 25% de los vivos ($p = 0.002$); en la escala de Fisher los fallecidos se clasificaron en el 86.4% en los grados III-IV contra un 57.5% de los vivos en grados más bajos ($p = 0.004$); en la escala de Rankin los porcentajes de los grados IV-V fueron de 81.8% en los fallecidos contra 40.0% de los vivos ($p = 0.0001$).

Tabla 2. Clasificación de fallecidos y vivos en las escalas Hunt & Hess, Fisher, Rankin y SOFA.

Clasificación Escalas	Fallecieron		p
	SI (n = 44)	NO (n = 40)	
Hunt % Hess			0.02
I	6 (13.6%)	14 (35.0%)	
II	8 (18.2%)	16 (40.0%)	
III	18 (40.0%)	8 (20.0%)	
IV	9 (20.5%)	2 (5.0%)	
V	3 (6.8%)	0 (0.0%)	
Fisher			0.002
I	3 (6.8%)	14 (35.0%)	
II	3 (6.8%)	3 (7.5%)	
III	9 (20.5%)	10 (25.0%)	
IV	29 (65.9%)	13 (32.5%)	
Rankin			0.0001
0	2 (4.5%)	0 (0.0%)	
I	3 (6.8%)	5 (12.5%)	
II	2 (4.5%)	8 (20.0%)	
III	1 (2.3%)	11 (27.5%)	
IV	12 (27.3%)	9 (22.5%)	
V	24 (54.5%)	7 (17.5%)	
SOFA	4.4 +/- 3.6	0.9 +/- 1.4	0.0001

Evidentemente las tres escalas están fuertemente correlacionadas en los grados de clasificación de los pacientes, la escala de Hunt & Hess correlacionó con la escala de Fisher un coeficiente Tau b de Kendall (ordinal por ordinal) de 0.615 ($p = 0.0001$) y con escala de Rankin con un coeficiente de 0.642 ($p = 0.0001$), mientras que Fisher y Rankin correlacionaron con un coeficiente de 0.582 ($p = 0.0001$).

Desde el estado inicial los puntajes medios de la escala de Glasgow era significativamente diferente entre los fallecidos y los vivos, nótese (tabla 3) que los fallecidos tenían 10 puntos contra 14 de los vivos ($p = 0.0001$) en el preoperatorio; así, mientras que los primeros finalizaron con 6 puntos los vivos sólo bajaron a 13 en el postoperatorio o sea que en los vivos la baja no fue significativa ($p = 0.32$).

Tabla 3. Comparación de la escala de Glasgow pre y postoperatoria entre fallecidos y vivos.

	Medición	Fallecidos		p
		Si (n = 44)	No (n = 40)	
Glasgow	Preoperatorio	10 +/- 4	14 +/- 2	0.0001*
	Postoperatorio	6 +/- 5	13 +/- 4	0.0001*
	p	0.0001**	0.32**	

*U de Mann-Whitney para muestras independientes (inter-grupos). **Prueba de Wilcoxon para muestras relacionadas (intra-grupos)

De acuerdo con la tabla 4, los grupos de casos fallecidos contra vivos no se diferenciaron por las cifras de las variables hemodinámicas (TAS, TAD y TAM) pero si lo hicieron con los niveles de glucosa, cloro y sodio. En estas últimas los fallecidos tuvieron niveles significativamente más altos que los vivos, en glucosa las cifras comparativas fueron 139.8 contra 116.4 ($p = 0.017$); en cloro 107.6 contra 102.4 ($p = 0.06$) y en sodio 140.7 contra 138.3 ($p = 0.05$).

Tabla 4. Comparación de variables hemodinámicas, metabólicas y del equilibrio hidroelectrolítico entre fallecidos y vivos.

Variables	Fallecieron		p
	SI (n = 44)	NO (n = 40)	
TAS	143.6 +/- 28.3	141.7 +/- 21.6	0.72*
TAD	81.8 +/- 17.7	82.0 +/- 10.8	0.79*
TAM	102.0 +/- 19.7	101.9 +/- 12.9	0.98*
Glucemia	139.8 +/- 53.4	116.4 +/- 35.8	0.017**
Cloro	107.6 +/- 16.1	102.4 +/- 4.9	0.06**
Sodio	140.7 +/- 6.2	138.3 +/- 4.6	0.05*

*se aplicó t de Student al corroborarse distribución norma con el estadístico de Shapiro-Wilk. **Se aplicó U de Man-Whitney.

No se observaron diferencias significativas en ADE ($p = 0.20$ test U de Mann-Whitney ya que ADE no tuvo distribución normal; nótese que comparados por los cuartiles de ADE los grupos tampoco se diferenciaron), tampoco se infirieron diferencias en Hb ($p = 0.40$), VMC ($p = 0.22$) y en plaquetas ($p = 0.28$); empero, las diferencias fueron muy notables en leucocitos ($p = 0.0001$) e importantes en HCM ($p = 0.04$, como se anota en la tabla 5 los fallecidos tuvieron una cifra leucocitaria de 13.2 contra 9.4 de los vivos.

Tabla 5. Comparación de variables de la biometría hemática y el hematocrito entre fallecidos y vivos.

Variables	Fallecieron		p
	SI (n = 44)	NO (n = 40)	
ADE (numérico)	14.4 +/- 1.7	14.1 +/- 1.4	0.20**
Cuartiles de RDW			0.50***
1er	5 (11.4%)	7 (17.5%)	
2do	9 (20.5%)	12 (30.0%)	
3er	11 (25.0%)	9 (22.5%)	
4to	19 (43.2%)	12 (30.0%)	
Hb	13.0 +/- 2.2	13.4 +/- 1.9	0.40*
VCM	89.8 +/- 6.4	88.1 +/- 5.9	0.22*
HCM	29.8 +/- 2.1	28.8 +/- 2.2	0.04*
Plaquetas	244.4 +/- 74.6	262.5 +/- 79.9	0.28*
Leucocitos	13.2 +/- 4.2	9.4 +/- 3.9	0.0001*

*se aplicó t de Student al corroborarse distribución norma con el estadístico de Shapiro-Wilk. **Se aplicó U de Mann-Whitney. *** Chi cuadrada.

Al ajustar la comparación de medias de ADE a través del análisis multivariado considerando (enfermedades crónico degenerativas, ASA, territorio arterial afectado, tipo de intervención, escalas aplicadas, Glasgow preoperatorio, glucemia, cloro, sodio, HCM y leucocitos) sólo HCM corrigió las medias de RDW al comparar fallecidos contra vivos al aplicar análisis de covarianza (tabla 6) con una diferencia de medias significativas; es decir que si ambos grupos de pacientes tuviesen igual HCM los pacientes vivos tendrían una media significativamente menor de RDW comparados con los que fallecieron.

Tabla 6. Ajuste de medias de ADE entre fallecidos y vivos por análisis de covarianza con HCM.

Fallecieron	Covariable HCM	Sin ajuste	Con ajuste
SI (n = 44)	29.3	14.4 +/- 1.7	14.5 +/- 0.2
NO (n = 40)		14.1 +/- 1.4	13.9 +/- 0.2
p		0.40	0.04

En las variables quirúrgicas no hubo diferencias en el tiempo de clipaje transitorio aunque la media de los fallecidos fue mayor con 8.2 +/- 14.6 contra 3.5 +/- 5.7 de los vivos ($p = 0.43$ de acuerdo con U de Mann-Whitney ya que obviamente dada la gran desviación estándar del tiempo de clipaje en los fallecidos la variable no tuvo distribución normal); tampoco hubo diferencia en el tiempo quirúrgico de unos y otros con 239.3 +/- 120.3 contra 206.2 +/- 83.6 respectivamente ($p = 0.07$) ni en tiempo anestésico con 286.7 +/- 129.6 vs 259.5 +/- 87.6 ($p = 0.10$). Sin embargo, la diferencia en sangrado si fue notable ya que los fallecidos tuvieron un sangrado medio de 785.0 +/- 1032.0 contra 293.7 +/- 323.9 ($p = \mathbf{0.005}$ de acuerdo con la prueba de Mann-Whitney).

Adviértase (gráfico 3 y 4) que el 88.4% de los pacientes fallecieron antes de los 40 días del postquirúrgico.

Gráfico 3. Distribución de casos según muerte a los días de seguimiento postquirúrgico.

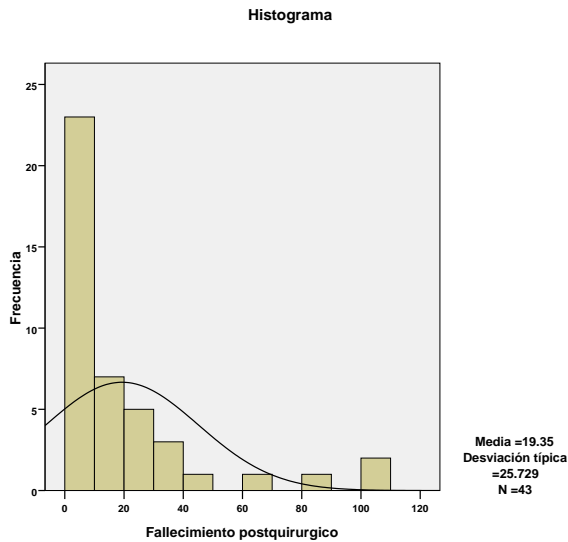
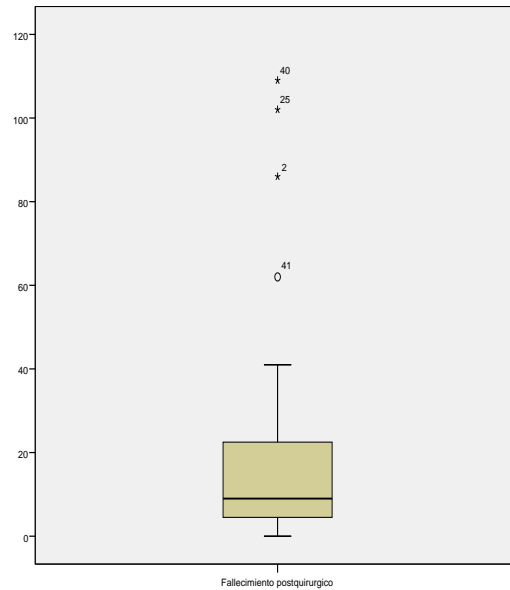
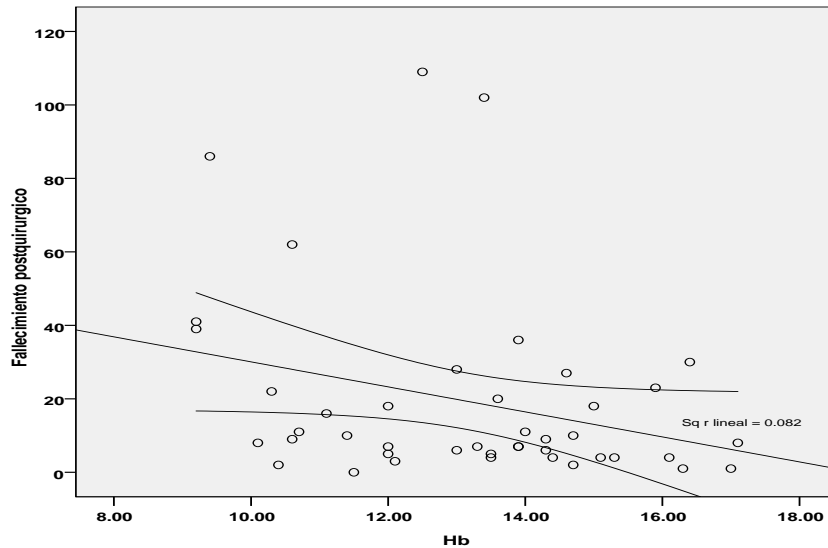


Gráfico 4. Distribución por cuartiles de los casos según muerte a los días de seguimiento postquirúrgico.



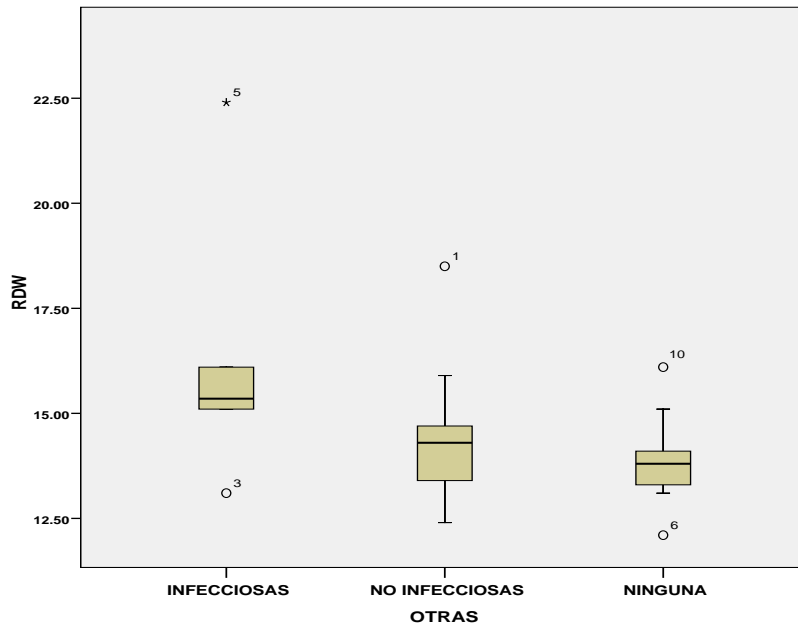
El Glasgow preoperatorio estuvo negativamente correlacionado con los días de la muerte posquirúrgica con un coeficiente rho de Spearman de -0.298 ($p = 0.05$) y con los niveles de hemoglobina con rho -0.318 ($p = 0.03$). Obsérvese (gráfico 5) que los pacientes con mayores niveles de hemoglobina fallecieron más tempranamente.

Gráfico 5. Correlación días postquirúrgico al fallecimiento con los niveles de hemoglobina.



En los que fallecieron no hubo diferencias en las medias de ADE ni comparadas las proporciones de pacientes por cuartiles de ADE cruzadas con las variables vasoespasmo ($p = 0.21$), neumonía ($p = 0.92$), EVC ($p = 0.30$) ni causas de reingreso ($p = 0.26$); sin embargo, cuando los pacientes se agrupan según otras comorbilidad diagnosticadas como neuroinfección, SIRA y Choque séptico en un mismo grupo (es decir las infecciosas) y falla orgánica múltiple, edema cerebral refractario, IAM y falla cardíaca (no infecciosas) junto con aquellos sin ninguno de estos diagnósticos entonces los rangos promedios de ADE son significativamente diferentes ($p = 0.03$ de acuerdo al estadístico H de Kruskal-Wallis). Nótese (gráfico 6) que la mediana de ADE de los casos infecciosos está por arriba del tercer cuartil de los otros dos grupos de comparación (no infecciosos y ninguna).

Gráfico 6. Comparación de cuartiles de ADE por enfermedades infecciosas, no infecciosas y ninguna de los pacientes que fallecieron en el seguimiento postquirúrgico.



Comparándolos con el grupo de donadores sanos (tabla 7) únicamente no se vieron diferencias significativas entre los grupos en las medias de HCM y de plaquetas, en todas las demás las diferencias, a expensas de las medias de los controles donadores, fueron muy significativas.

Tabla 7. Comparación entre casos vivos, fallecidos y donadores

		N	Media	Desviación típica	p
ADE	FALLECIDO	44	14.4045	1.71382	0.0001
	VIVO	40	14.1175	1.41655	
	DONADOR	46	13.2783	.62358	
	Total	130	13.9177	1.40014	
Hb	FALLECIDO	44	13.0614	2.21823	0.0001
	VIVO	40	13.4500	1.99910	
	DONADOR	46	16.1326	.88042	
	Total	130	14.2677	2.25004	
VCM	FALLECIDO	44	89.8523	6.41682	0.014
	VIVO	40	88.1725	5.99380	
	DONADOR	46	86.6522	3.59547	
	Total	130	88.2031	5.55713	
HCM	FALLECIDO	44	29.8523	2.12061	0.08
	VIVO	40	28.8975	2.25746	
	DONADOR	46	29.8848	1.17037	
	Total	130	29.5700	1.92880	
Plaquetas	FALLECIDO	44	244.432	74.6818	0.644
	VIVO	40	262.550	79.9814	
	DONADOR	46	250.109	57.8693	
	Total	130	252.015	70.8282	
Leucocitos	FALLECIDO	44	13.2002	4.26741	0.0001
	VIVO	40	9.4245	3.99975	
	DONADOR	46	6.5400	1.26485	
	Total	130	9.6818	4.38495	

Comparando el ADE de los pacientes que presentaron complicaciones como vasoespasmo, neumonia o evento vascular cerebral, no mostro diferencias significativas entre aquellos que no presentaron, como se muestra en las tablas 8, 9 y 10

Tabla 8. Comparación entre ADE de pacientes que presentaron vasoespasmo y aquellos sin esta complicación.

ADE

Vasoespasmo	N	Media	Desviación típica	p
Leve	2	13.1000	.00000	0.21
Moderado	9	13.8222	1.15842	
Severo	14	14.2000	.97270	
No	19	14.9684	2.23832	
Total	44	14.4045	1.71382	

Tabla 9. Comparación entre ADE de pacientes que presentaron neumonía y aquellos sin esta complicación.

ADE

Neumonía	N	Media	Desviación típica	p
Si	16	14.4375	1.50106	0.92
No	28	14.3857	1.85067	
Total	44	14.4045	1.71382	

Tabla 9. Comparación entre ADE de pacientes que presentaron evento vascular cerebral y aquellos sin esta complicación.

ADE

EVC	N	Media	Desviación típica	p
Si	21	14.1238	.97719	0.30
No	23	14.6609	2.17459	
Total	44	14.4045	1.71382	

DISCUSION

La ADE es una prueba reportada de rutina, economica que ha surgido fuertemente como predictor de muerte y discapacidad en la poblacion general, asi como en pacientes con varios trastornos. (14) algunas investigaciones clinicas previas han mostrado que la ADE puede ser un indice diagnostico y/o pronostico en pacientes con enfermedades neurologicas. Se ha reportado que el valor medio de la ADE es significativamente mayor en pacientes con enfermedad de Alzheimer que en controles, mostrando tambien correlacion negativa en el examen mini mental. (21)

Pero aun mas interesante, Ani y Ovbiagele analizan datos de la encuesta nacional de salud y nutricion (National Health and Nutrition Examination Survey), para establecer cualquier relacion entre la ADE y mortalidad en pacientes con EVC y en aquellos sin esta patologia. (8) La ADE media se encontro aumentada significativamente en pacientes con EVC que en aquellos sin este (13.7 vs 13.2%; $P<0.01$), y el valor de ADE fue mayor en pacientes con EVC que posteriormente murieron comparado con aquellos que continuaron con vida (13.9 vs 13.4%; $P<0.01$).

Mas recientemente, Kim y colaboradores evaluan la asociacion potencial de la ADE con mal pronostico funcional y toda causa de mortalidad a tres meses, asi como tiempo de sobrevivida al año posterior al EVC, en 847 pacientes consecutivos admitidos al departamento de urgencias con infarto cerebral agudo. (19) Los resultados de regresion logistica multivariada mostraron que el aumento de ADE se asocio independientemente con mal pronostico (OR 1.22 por 1% de aumento en ADE) y todas las causas de muerte (OR 1.39 por cada 1% de aumento de ADE) a 3 meses. El valor de ADE se encontro como predictor independiente de sobrevivida.

Este es el segundo estudio que investiga la asociación de la ADE con severidad y mal pronostico en pacientes con hemorragia subaracnoidea. Nosotros

encontramos que la ADE, obtenida previa al ingreso a quirófano, no predice la severidad o el pronóstico en esta población de pacientes.

En este estudio retrospectivo, la ADE no mostro estar asociada a un peor pronóstico en pacientes con hemorragia subaracnoidea sometidos a clipaje de aneurisma. Nuestros hallazgos demostraron sin embargo que otros parametros de la biometria hematica como los leucocitos mostraron cifras mayores en aquellos pacientes que fallecieron posterior al procedimiento, 13.2 contra 9.4 de los vivos. Aquellos pacientes con mayores niveles de hemoglobina fallecieron más tempranamente. Además, los fallecidos tuvieron niveles significativamente más altos que los vivos, en glucosa (139.8 contra 116.4, $p = 0.017$); en cloro (107.6 contra 102.4, $p = 0.06$) y en sodio (140.7 contra 138.3, $p = 0.05$).

La clasificacion del estado fisico según la Sociedad Americana de Anestesiologia (ASA), se basa en la severidad de la enfermedad que padece el paciente ubicandolo en una escala.(22) Además evalua su estado de salud fisica y general, clasificandolos de acuerdo a sus antecedentes medicos, lo que permite distinguir a los pacientes que pueden ser tratados sin ningun tipo de problema y aquellos en los que cualquier tecnica invasiva (por minima que sea) puede producir algun daño en su salud. En nuestro estudio, el estado físico de la ASA III y IV estuvo presente en el 93.1% de los fallecidos contra 62.5% de los vivos ($p = 0.0001$), correlacionandose fielmente con lo previamente comentado.

La severidad de la presentacion clinica es el indicador pronostico mas fuerte en la hemorragia subaracnoidea (23) y asi se demuestra en este estudio con la escalas Hunt & Hess, donde 69.3% de los fallecidos se clasificaron en grados III-V contra sólo el 25% de los vivos ($p = 0.002$); al igual que con escala de Fisher (86.4% en los grados III-IV contra un 57.5% de los vivos en dichos grados, $p = 0.004$), Rankin (81.8% en grados IV-V en fallecidos, $p = 0.0001$) y SOFA que establecieron claras diferencias significativas entre fallecidos y vivos.

No se logro correlacionar el aumento de la ADE con complicaciones relacionadas con hemorragia subaracnoidea como vasoespasmo ($p = 0.21$), EVC ($p = 0.30$) o neumonia ($p = 0.92$).

La ADE se eleva típicamente en condiciones de eritropoyesis inefectiva (como deficiencia de hierro, vitamina B12 o ácido fólico, así como en otras hemoglobinopatías), destrucción aumentada de eritrocitos (como hemólisis) o posterior a transfusión sanguínea. (24) Otras enfermedades en las cuales la ADE puede incrementarse son enfermedad hepática, desnutrición, cáncer de colon oculto, enfermedad intestinal inflamatoria y metástasis a médula ósea. (25)

En nuestro estudio al ajustar la comparación de medias de ADE a través del análisis multivariado considerando (enfermedades crónicas degenerativas, ASA, territorio arterial afectado, tipo de intervención, escalas aplicadas, Glasgow preoperatorio, glucemia, cloro, sodio, HCM y leucocitos) sólo HCM corrigió las medias de RDW al comparar fallecidos contra vivos al aplicar análisis de covarianza con una diferencia de medias significativas; es decir que si ambos grupos de pacientes tuviesen igual HCM los pacientes vivos tendrían una media significativamente menor de RDW comparados con los que fallecieron ($p = 0.04$).

CONCLUSION

Tomados en conjunto, los estudios anteriores apoyan la hipótesis de que la evaluación de la ADE puede ser de valor clínico en pacientes con trastornos neurológicos, y nos han llevado a investigar si también puede tener un papel para la evaluación de pacientes ingresados con diagnóstico de aneurisma intracraneal candidatos a clipaje del mismo. Sin embargo, no pudimos encontrar ninguna diferencia estadísticamente significativa en ADE y mal pronóstico en nuestra investigación retrospectiva. Por lo tanto, a pesar del número limitado de pacientes estudiados, se concluye que la evaluación de RDW no proporciona información clínica útil en este contexto.

REFERENCIAS

1. Chugh C, Nyirjesy SC, Nawalinski KP, Sandsmark DK, Frangos S, Maloney-Wilensky E, et al. Red Blood Cell Distribution Width is Associated with Poor Clinical Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: A Pilot Study. *Neurocrit Care*. 2015.
2. Zhang Z, Xu X, Ni H, Deng H. Red cell distribution width is associated with hospital mortality in unselected critically ill patients. *J Thorac Dis*. 2013;5(6):730-6.
3. Meynaar IAK, A.H.M.; Coolen, S. Red cell distribution width as predictor for mortality in critically ill patients. *Netherlands The Journal of Medicine*. 2013;71(9).
4. Lippi G, Carbuicchio A, Avanzini P, Dipalo M, Benatti M, Cervellin G. Red blood cell distribution width and erythrocyte parameters in patients with brain injury after mild head trauma. *Emergency Care Journal*. 2013;9(1):13.
5. Bazick HS, Chang D, Mahadevappa K, Gibbons FK, Christopher KB. Red cell distribution width and all-cause mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011;39(8):1913-21.
6. Horne BD. A changing focus on the red cell distribution width: why does it predict mortality and other adverse medical outcomes? *Cardiology*. 2012;122(4):213-5.
7. Saliba W, Barnett-Griness O, Elias M, Rennert G. The association between red cell distribution width and stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Med*. 2015;128(2):192 e11-8.
8. Ani COB. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. *Journal of the Neurological Sciences*. 2009;277:103-8.
9. Castro HP, S. Factores de mal pronóstico en hemorragia subaracnoidea aneurismática en la unidad de terapia intensiva. *Archivos de Neurociencias*. 2005;10(4).
10. Sehba FA, Pluta RM, Zhang JH. Metamorphosis of subarachnoid hemorrhage research: from delayed vasospasm to early brain injury. *Mol Neurobiol*. 2011;43(1):27-40.

11. Martinez-Velilla N, Ibanez B, Cambra K, Alonso-Renedo J. Red blood cell distribution width, multimorbidity, and the risk of death in hospitalized older patients. *Age (Dordr)*. 2012;34(3):717-23.
12. Pierce CNL, D. F. Inflammatory cytokine inhibition of erythropoiesis in patients implanted with a mechanical circulatory assist device. *Perfusion*. 2005;20(2):83-90.
13. Braun EK, J.; Mashiach, T.; Naffaa, M.; Azzam, Z. Is elevated Red cell distribution width a prognostic predictor in adult patients with community acquired Pneumonia? *BMC Infect Dis*. 2014;5(14):129.
14. Patel KV, Semba RD, Ferrucci L, Newman AB, Fried LP, Wallace RB, et al. Red cell distribution width and mortality in older adults: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2010;65(3):258-65.
15. Cabrera AA, S.; Venegas, E.; Ramirez, A.; Plasencia, O.; Nuñez, N. Factores pronósticos en pacientes con hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática. *Revista de la asociación mexicana de medicina crítica y terapia intensiva. Revista de la asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva*. 2008;22(4):221-5.
16. Lippi G, Ruffini L, Cervellin G. Red blood cell distribution width predicts results of dipyridamole stress testing. *Clin Biochem*. 2014;47(6):494-5.
17. Lippi GT, G.; Montagnana, M.; Salvagno, G.; Zoppini, G.; Guidi, G. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(4):628-32.
18. Vaya A, Hernandez V, Rivera L, Hernandez JL, Lago A, Espana F, et al. Red blood cell distribution width in patients with cryptogenic stroke. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2015;21(3):241-5.
19. Kim JK, Y. D.; Song, T. Red blood cell distribution width is associated with poor clinical outcome in acute cerebral infarction. *Thromb Haemost*. 2012;108(2):349-56.
20. Ntaios G, Gurer O, Faouzi M, Aubert C, Michel P. Red cell distribution width does not predict stroke severity or functional outcome. *Int J Stroke*. 2012;7(1):2-6.

21. Öztürk ZA UnA, Yiğiter R, et al. Is increased red cell distribution width (RDW) indicating the inflammation in Alzheimer's disease (AD)? Arch Gerontol Geriat. 2013;56:50-4.
22. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. Anesthesiol. 1941;2(3):281-4.
23. 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.
24. Kiefer CRS, L. M. Oxidation and erythrocyte senescence. Curr Opin Hematol. 2000;7(2):113-6.
25. Ozkalemkas F AR, Ozkocaman V, et al. The bone marrow aspirate and biopsy in the diagnosis of unsuspected nonhematologic malignancy: a clinical study of 19 cases. BMC Cancer. 2005;5:144.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

I. Datos Generales

No. _____

Sexo _____ Peso _____ Talla _____ Exp. _____ Edad _____ ASA _____

Diagnóstico: _____ Ictus: _____

Aneurisma Único Múltiple Tamaño: : _____

HH: _____ Fisher: _____ Glasgow pre: _____ post: _____

Rankin: _____ SOFA: _____

Enfermedades crónico degenerativas: _____

TA: _____ Glucemia: _____ Cloro: _____ Sodio: _____

II.

Cirugía

Fecha de Cirugía: _____ Tipo de Anestesia: _____

Tiempo de clipaje transitorio: _____

Perdida Sanguinea: _____

Hemoderivados: _____

1) Tiempo quirúrgico _____ hrs.

2) Tiempo anestésico _____ hrs.

RDW %	VCM:	HCM:
Leuc: Hb: Plt:	Creat:	BD:
Mortalidad en < 7 días		
Mortalidad posterior a 7 días		
Vasoespasma		
Neumonía		
Reingreso a quirófano		
EVC isquémico		
OTRAS		