

Coagulopatía asociada a la hemorragia subaracnoidea aneurismática y sus complicaciones

Coagulopathy associated with aneurysmal subarachnoid haemorrhage and its complications

Kapil Laxman Nanwani Nanwani^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-9217-4750>

Ihosvany Fernández Bello² <https://orcid.org/0000-0001-7822-8900>

Alba López Fernández¹ <https://orcid.org/0000-0003-2833-1963>

Lucía Hernández Rivas¹ <https://orcid.org/0000-0002-7202-3530>

Juan José Egea Guerrero³ <https://orcid.org/0000-0002-4166-313X>

Manuel Quintana-Díaz² <https://orcid.org/0000-0003-4852-4148>

¹Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

²Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario La Paz. Madrid, España.

³Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

*Autor para la correspondencia: kapilnanwani@gmail.com

RESUMEN

Introducción: La hemorragia subaracnoidea aneurismática es un tipo de ictus que se asocia a tasas elevadas de mortalidad y morbilidad debido a las complicaciones asociadas a ella.

Objetivo: Describir el perfil de coagulopatía asociado a la hemorragia subaracnoidea aneurismática y el vasoespasmio.

Métodos: Se realizó un estudio de cohortes prospectivo, con 15 pacientes ingresados por hemorragia subaracnoidea aneurismática en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), del Hospital Universitario La Paz, Madrid, en el año 2019. Se analizaron variables sociodemográficas, clínicas y analíticas (hematimetría, coagulación convencional y tromboelastometría rotacional) a tres tiempos (día 1, día 3-4 y día 7). El análisis de variables cuantitativas se realizó con t-Student o U-Mann-Whitney y las comparaciones entre grupos con One-way ANOVA, H de

Kruskal Wallis, Chi-cuadrado o Fisher, según correspondiera. Se fijó un nivel de significación de 0,05.

Resultados: La tromboelastometría rotacional mostró, en el curso de la enfermedad, una disminución del tiempo de formación del coágulo junto con un aumento del ángulo alfa, amplitud máxima del coágulo, fuerza elástica del coágulo, área bajo la curva y velocidad máxima de formación del trombo. Todo ello junto con una trombocitosis e hiperfibrinogenemia fueron indicativos de hipercoagulabilidad. Los pacientes que desarrollaron vasoespasmo presentaron, en comparación con los que no lo tuvieron, un aumento en el día 7 de plaquetas, amplitud máxima del coágulo, fuerza elástica del coágulo, índice trombodínamico potencial y área bajo la curva, junto con una disminución del tiempo de formación del coágulo, todo ello indicativo de una mayor hipercoagulabilidad.

Conclusiones: En la hemorragia subaracnoidea aneurismática se evidencia un estado procoagulante en el estudio viscoelástico, no objetivable en las pruebas de coagulación convencionales. El vasoespasmo parece inducir un estado de mayor hipercoagulabilidad en los pacientes con la hemorragia subaracnoidea aneurismática, y no permite predecir su aparición.

Palabras clave: hemorragia subaracnoidea; coagulación sanguínea; vasoespasmo intracraneal.

ABSTRACT

Introduction: Aneurysmal subarachnoid hemorrhage is a type of stroke that is associated with high rates of mortality and morbidity due to the complications associated with it.

Objective: To describe the coagulopathy profile associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage and vasospasm.

Methods: A prospective cohort study was carried out, with 15 patients admitted for aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the Intensive Care Unit (ICU), at La Paz University Hospital, Madrid, in 2019. Sociodemographic, clinical and analytical variables were analyzed (hematimetry, conventional coagulation and rotational thromboelastometry) at three times (day 1, day 3-4 and day 7). The analysis of quantitative variables was performed with t-Student or U-Mann-

Whitney and comparisons between groups with One-way ANOVA, Kruskal Wallis H, Chi-square or Fisher, as appropriate. A significance level of 0.05 was set.

Results: Rotational thromboelastometry showed, in the course of the disease, a decrease in the time of clot formation together with an increase in the alpha angle, maximum clot amplitude, elastic force of the clot, area under the curve and maximum speed of thrombus formation. All of this, together with thrombocytosis and hyperfibrinogenemia, were indicative of hypercoagulability. Compared with those who did not, the patients who developed vasospasm had an increase in platelets on day 7, maximum clot amplitude, clot elastic force, potential thrombodynamic index, and area under the curve, along with a decrease in time clot formation. All this indicated greater hypercoagulability.

Conclusions: In aneurysmal subarachnoid hemorrhage, a procoagulant state is evidenced in the viscoelastic study, which cannot be seen in conventional coagulation tests. Vasospasm appears to induce a state of increased hypercoagulability in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage, and cannot predict its appearance.

Keywords: subarachnoid hemorrhage; blood clotting; intracranial vasospasm.

Recibido: 10/12/2020

Aprobado: 28/04/2021

Introducción

La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAA) supone entre un 5 % - 10 % de los ictus. Afecta, principalmente, a pacientes más jóvenes, lo cual supone una disminución de sus años de vida productiva.^(1,2)

El espectro clínico de presentación es muy variable y las tasas de discapacidad alcanzan 40 % - 50 %.^(1,3,4,5) De un 35 % - 69 % de los pacientes refieren una disminución de la calidad de vida (alteraciones cognitivas, de la memoria a corto plazo, depresión y ansiedad),^(6,7) asociado a los efectos del daño neurológico precoz y las complicaciones asociadas a la HSAA (resangrado, hidrocefalia, crisis convulsivas, alteraciones endocrinas, disfunción cardiopulmonar, síndrome de

Terson, enfermedad tromboembólica venosa, vasoespasmo y daño neurológico tardío). También, se pueden añadir las complicaciones propias de un ingreso en una unidad de cuidados intensivos (infecciones nosocomiales, miopatía y síndrome pos cuidados intensivos, entre otras).^(1,3,8)

Se han descrito alteraciones de la coagulación tanto en la fase inicial (resangrado) como en la fase tardía de la enfermedad (microtrombosis). Se sugiere que dicha coagulopatía podría asociarse tanto al daño neurológico precoz como al daño neurológico tardío (DNT) y, por ende, al pronóstico global del paciente. Las pruebas de coagulación convencionales han sido desplazadas por sus limitaciones a favor de las pruebas viscoelásticas,^(9,10) que muestran el establecimiento de un estado de hipercoagulabilidad en el curso de la enfermedad en el que, tanto la formación y polimerización de la fibrina como la activación plaquetaria, pudieran cobrar un papel esencial que influyera sobre el DNT, el vasoespasmo y la enfermedad tromboembólica venosa (ETE).^(11,12) De las complicaciones asociadas al HSA, tanto el DNT como el vasoespasmo son enfermedades cuya fisiopatología no está del todo esclarecida por lo que su diagnóstico y tratamiento puede resultar dificultoso.⁽¹⁾

Mientras las pruebas de coagulación convencional se limitan al inicio del proceso de coagulación, las pruebas viscoelásticas proporcionan una visión final de la coagulación, es decir, el producto de una interacción entre todos los factores de la coagulación, sus inhibidores y el componente celular (plaquetas, eritrocitos y leucocitos). El objetivo del presente estudio fue describir el perfil de coagulopatía asociado a la hemorragia subaracnoidea aneurismática y el vasoespasmo.

Métodos

Se realizó un estudio de cohortes prospectivo con 15 pacientes que tenían diagnóstico de HSA, y fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), del Hospital Universitario La Paz, Madrid, en el año 2019. La relación de pacientes incluidos, así como los criterios de exclusión y eliminación, se muestran en la [figura 1](#).

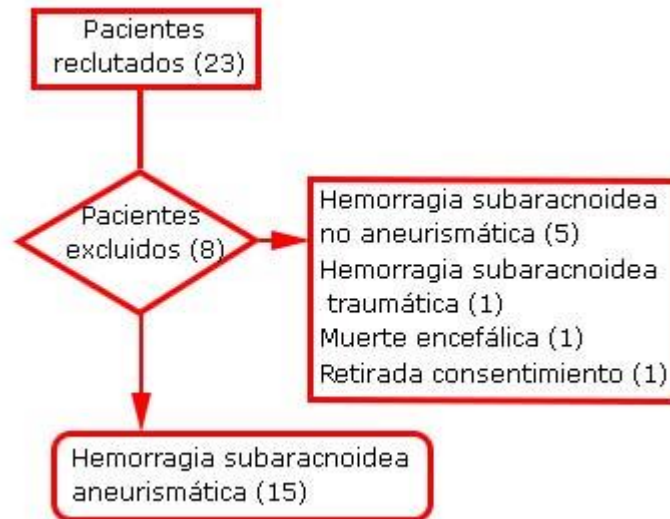


Fig. 1 - Diagrama de flujo de los participantes.

Recolección de datos y variables

Se analizaron variables sociodemográficas [edad, sexo, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), factores de riesgo cardiovascular], clínicas (constantes vitales al ingreso, *Glasgow Coma Scale* (GCS), escalas pronósticas de la HSAA, manejo de la HSAA, complicaciones, factores pronósticos, *Glasgow Outcome Scale* extendido a los 6 meses, mortalidad) y analíticas [hematimetría, pruebas de coagulación convencional que evalúan la vía intrínseca y extrínseca de la coagulación, y viscoelásticas por tromboelastometría rotacional a tres tiempos (día 1, día 3-4 y día 7)]. Se extrajeron 5,4 mL (2 tubos de 2,7 mL) de sangre del paciente que se conservaron en tubos de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para el estudio de la coagulopatía. Dichas muestras se extrajeron el día 1, día 3-4 (Día IN) y día 7 desde el ingreso, es decir, se obtuvieron en total 3 muestras sanguíneas seriadas del paciente. El estudio de los parámetros hematimétricos y la coagulación convencional se llevó a cabo por el Servicio de Análisis Clínicos, del Hospital Universitario La Paz: hemoglobina, hematocrito, tiempo de protrombina, actividad de protrombina, índice internacional normalizado (INR), fibrinógeno, tiempo de cefalina, ratio de cefalina, plaquetas y volumen plaquetar medio. En cuanto a las pruebas viscoelásticas, hay dos tipos de pruebas disponibles: la tromboelastografía (TEG®) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM®). Ambas permiten cuantificar y representar gráficamente la formación de un coágulo. De tal manera, evalúan específicamente varios aspectos de la hemostasia que van

desde la activación de la coagulación, pasando por el proceso de polimerización del coágulo y su firmeza, hasta los procesos de fibrinólisis. En el caso del ROTEM[®], un pin metálico rota de manera incesante en una muestra de sangre completa; se evalúa de manera continua la resistencia a la fuerza rotatoria al activarse la coagulación con diferentes reactivos que pueden evaluar la formación del coágulo de manera independiente en diferentes escenarios: la vía intrínseca y común de la coagulación (inTEM[®]), la vía extrínseca y común de la coagulación (exTEM[®]), la contribución cuantitativa y cualitativa del fibrinógeno (fibTEM[®]), la presencia de hiperfibrinólisis (apTEM[®]) y la presencia de heparinas (hepTEM[®]).⁽¹³⁾

En nuestro caso, se realizó el ROTEM[®]delta en sangre completa citratada que hubiera estado mantenida en reposo un mínimo de 30 minutos y un máximo de 1 hora previo a las determinaciones. La cinética de la formación del coágulo se evaluó con el test “exTEM[®]” y “fibTEM[®]”. El test se realizó siguiendo el protocolo estándar. La relación de parámetros específicos de ROTEM [®]delta se detallan en la [tabla 1](#).

Tabla 1 - Parámetros específicos de ROTEM delta[®] y rango de normalidad

Hemostasia	Parámetro	Valores (unidades)	Significado
Activación de la coagulación y parámetros de polimerización del coágulo	CT	38-79 (s)	Tiempo de coagulación: desde el inicio del test hasta llegar a una amplitud de 2 mm
	CFT	34-159 (s)	Tiempo de formación de coágulo: tiempo entre la amplitud de 2 mm - 20 mm
	ÁNGULO α	63-83 (°)	Ángulo entre la línea de base y la tangente en la curva de coagulación en el punto de amplitud de 2 mm
	CFR	(°)	Ratio de formación de coágulo: ángulo entre la línea de base y la tangente en la pendiente máxima
Parámetros de firmeza del coágulo	MCF	50-72 (mm)	Amplitud máxima del coágulo alcanzado
	MCft	(s)	Tiempo hasta que se alcanza la amplitud máxima del coágulo
	A5	(mm)	Amplitud del coágulo a los 5 minutos

	MCF (FIBTEM®)	9-25 (mm)	Amplitud máxima del coágulo alcanzado a base de fibrinógeno (eliminando el plaquetocrito)
Parámetros de lisis del coágulo	LI30	94-100 (%)	Índice de lisis a los 30 minutos
Parámetros resultantes del estudio de la curva	G	(dynas/cm ²)	Fuerza elástica del coágulo. Es un parámetro que crece exponencialmente en comparación con la amplitud y permite una mayor sensibilidad con amplitudes altas
	TPI	(s ⁻¹)	Índice trombotodinámico potencial. Es un parámetro que describe la coagulación global del paciente.
Parámetros resultantes del estudio de la derivada de la curva	MAXV	(mm/min)	Velocidad máxima de la primera derivada de la curva
	MAXVt	(s)	Tiempo hasta velocidad máxima: tiempo desde el inicio de la reacción hasta el máximo de la primera derivada
	AUC	(mmx100)	Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta la MCF)
	AR5	(mm ²)	Área bajo la curva de la primera derivada (desde el inicio de la reacción hasta el minuto 5)

Las siglas representan la terminología en inglés. CT: tiempo de coagulación. CFT: tiempo de formación del coágulo. CFR: ratio de formación del coágulo. MCF: amplitud máxima del coágulo. MCFt: tiempo hasta MCF. A5: amplitud a los 5 minutos. FIBTEM®: test específico de ROTEM® que evalúa la contribución cuantitativa y cualitativa del fibrinógeno. LI30: índice de lisis a los 30 minutos. G: fuerza elástica del coágulo. TPI: índice trombotodinámico potencial. MAXV: velocidad máxima de la primera derivada de la curva. MAXVt: tiempo hasta MAXV. AUC: área bajo la curva de la primera derivada. AR5: área bajo la curva de la primera derivada a los 5 minutos.

La monitorización de complicaciones se realizó mientras el paciente estaba ingresado en la UCI, con la tomografía axial computarizada (TAC) seriada (resangrado, hidrocefalia, lesiones isquémicas y DNT), evaluación clínica y neurológica diaria (vasoespasma, DNT, resangrado, hidrocefalia, alteraciones endocrinas, crisis convulsivas), *doppler* transcraneal diario (vasoespasma, hidrocefalia), ecografía *doppler* de miembros inferiores seriado (EDEV), ecografía ocular y fondo de ojo si procediera (síndrome de Terson), ecocardiografía si procediera (EDEV, disfunción cardiopulmonar), electroencefalografía si fuera preciso (crisis convulsivas) y angiotomografía computarizada [angioTAC y/o

arteriografía diagnóstica y/o terapéutica si procediera (vasoespasmó)], además de la monitorización avanzada de la UCI (presión arterial invasiva, diuresis horaria, etc.) y la neuromonitorización específica en los pacientes seleccionados (presión intracraneal y drenaje ventricular). Se realizó seguimiento hasta seis meses desde la fecha de ingreso.

El vasoespasmó se definió como un índice de Lindergaard ≥ 3 (con una velocidad media en la arteria cerebral media ≥ 120 cm/s). Se realizó angioTAC y/o arteriografía diagnóstica y/o terapéutica en los casos dudosos y/o persistentes a pesar del manejo inicial, independientemente de la clínica.^(4,5,14) El DNT se definió como la aparición de un deterioro neurológico focal (hemiparesia, afasia, apraxia, hemianopsia o negligencia), o una disminución de al menos 2 puntos en la GCS, de una duración de al menos 1 hora (no siendo evidente inmediatamente después de la oclusión del aneurisma ni atribuible a otras causas descartables por clínica, analítica o por pruebas de imagen).⁽¹⁵⁾ La definición también incluye la aparición de infartos cerebrales en la pruebas de imagen en las seis primeras semanas tras la HSAA, que no estuvieran presentes en las pruebas de imagen a las 24-48 horas posocclusión del aneurisma, ni atribuibles al proceso quirúrgico o endovascular.⁽¹⁵⁾

Análisis estadístico

Se realizó el análisis de las variables cuantitativas con t-Student o U-Mann-Whitney, según el ajuste a la normalidad (prueba de normalidad con test ShapiroWilks). Se empleó One-way ANOVA o H de Kruskal Wallis para comparaciones de dos o más grupos; Chi-cuadrado o Fisher, para cualitativas según correspondiera.

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar o mediana, y rango intercuartílico (RI), según el ajuste a la normalidad. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y relativas. Se fijó un nivel de significación de 0,05. Para la realización del análisis estadístico se empleó el software GraphPadPrism® v8.0.2.

Consideraciones éticas

El presente estudio fue aprobado por el Consejo Científico del Hospital Universitario La Paz. La investigación se realizó conforme a los principios de la

ética médica, la Declaración de Helsinki y las normas éticas institucionales y nacionales vigentes. Todos los enfermos que participaron en el estudio firmaron el consentimiento informado.

Resultados

La media de edad fue de $57,9 \pm 12,3$ años (67,7 % mujeres), APACHE II de 11 (RI 7-16), Hunt y Hess II (RI II-IV) y Fisher IV (RI III-IV). Presentaron vasoespasmo el día 5 ± 3 , cuatro pacientes (26,7 %) (mediana 5,5; RI 2-7,5). Fallecieron 13,3 % de los casos y el *Glasgow Outcome Scale Extendido* (GOSE) a los 6 meses fue de 6 (RI 3-8). El resto de datos de recogida y evolución se resumen en la [tabla 2](#).

Tabla 2 - Características de los pacientes incluidos

Características		Valores (N= 15)
Basales	Mujeres	10 (67,7 %)
	Edad (años)	$57,9 \pm 12,3$
	Peso (Kg)	$79,8 \pm 22,1$
	Talla (m)	$1,66 \pm 0,06$
	Índice de masa corporal	$28,8 \pm 6,9$
Factores de riesgo	Tabaquismo	9 (60 %)
	Hábito tabáquico activo	6 (40 %)
	Hipertensión arterial	9 (60 %)
	Diabetes <i>mellitus</i>	2 (13,3 %)
	Dislipemia	4 (26,7 %)
	Consumo de estupefacientes y/o alcohol	1 (6,7 %)
	Anticonceptivos	2 (13,3 %)
Datos en la recogida	<i>Glasgow Coma Scale</i>	14 (RI 9-15)
	Intubación orotraqueal extrahospitalaria	4 (26,7 %)
	Tensión arterial sistólica (mmHg)	$151,3 \pm 33,1$
	Tensión arterial media (mmHg)	$106,9 \pm 19,4$
	Frecuencia cardiaca (lpm)	$78,5 \pm 29,4$
	Saturación periférica de oxígeno (%)	$98,5 \pm 1,7$
Escalas pronósticas	APACHE II	11 (RI 7 - 16)
	SOFA (al ingreso)	4 (RI 2 - 10)

	Hunt y Hess	2 (RI 2-4)
	WFNS	2 (RI 1-4)
	PAASH	2 (RI 1-3)
	Fisher modificado	4 (RI 3-4)
Manejo de la HSAA	Cierre del aneurisma	13 (86,7 %)
	Embolización [Horas hasta neurointervencionismo]	12 (80 %) 36,3 ± 22,6
	Necesidad de <i>stent</i>	2 (13,3 %)
	Clipaje quirúrgico	1 (6,7 %)
	Urgente	-
	Diferida	1 (6,7 %)
	Necesidad de reintervención	-
	Manejo conservador	2 (13,3 %)
	Evolución precoz a hipertensión intracraneal refractaria y muerte encefálica	2 (13,3 %)
Complicaciones	Resangrado	2 (13,3 %)
	Crisis convulsivas	2 (13,3 %)
	Hidrocefalia aguda	9 (60 %)
	Hidrocefalia crónica	3 (20 %)
	Disfunción cardíaca (Tako-Tsubo)	2 (13,3 %)
	Síndrome de Terson	-
	Vasoespasmos [Día de diagnóstico]	4 (26,7 %) 5,5 (RI 2-7,5)
	Daño neurológico tardío (DNT)	3 (20 %)
	Coinciden territorialmente vasoespasmos y DNT	1 (6,7 %)
	Enfermedad tromboembólica venosa (ETEVE)	2 (13,3 %)
	Coinciden DNT, vasoespasmos y ETEVE	1 (6,7 %)
	Inicio de profilaxis ETEVE [Día de inicio]	12 (80 %) 4 (RI 2-5)
Estancia y pronóstico	Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (días)	14 (RI 9-27)
	Estancia hospitalaria (días)	17 (RI 14-43)
	<i>Glasgow Outcome Scale</i> extendido (6 meses)	6 (RI 3-8)
	Mortalidad	2 (13,3 %)
	<i>Glasgow Coma Scale</i> al alta (n=13)	15 (RI 13,5-15)
	Vía aérea aislada al alta hospitalaria (n=13)	1 (7,7 %)

APACHE II: escala "Acute Physiology and Chronic Health disease classification system II". SOFA: escala "Sequential Organ Failure Assessment". WFNS: Federación Mundial de Sociedades de Neurocirugía. PAASH: escala "Prognosis on Admission of Aneurysmal Subarachnoid Haemorrhage". DNT: daño neurológico tardío. ETEV: enfermedad tromboembólica venosa.

El análisis seriado de las pruebas hematométricas y de coagulación convencional reveló una disminución de los niveles de Hb y hematocrito: el día 1 la Hb fue de $13,1 \pm 1,95$ g/dL; el día 7 de $11,46 \pm 1,61$ g/dL, con una diferencia entre día 1 y 7 de $-1,64$ g/dL $[(-3,14)-(-0,15); p= 0,03]$ puntos de Hb. Se observó, asimismo, un aumento del plaquetocrito entre el día 1 y 7 de $+49,29 \times 10^3/\mu\text{L}$ (14,14-84,43; $p= 0,006$), aunque dentro del rango de normalidad, así como del fibrinógeno cuantificado entre el día 1 y 3-4 de $+168,43$ mg/dL (55,89-280,97; $p= 0,04$) y entre el día 1 y 7 de $+139,5$ mg/dL $[(-6,99)-285,99; p= 0,06]$, a pesar de que esta última tuvo $p < 0,1$ pero en el rango superior del rango de normalidad; tal y como se muestra en la figura 2. El resto de variables estudiadas no mostraron diferencias significativas.

En cuanto a los parámetros de coagulación por ROTEM[®], el análisis seriado mostró un aumento progresivo de los índices de activación de la coagulación y polimerización del coágulo cuantificados por un aumento del ángulo alfa, así como una disminución del tiempo de formación del coágulo (CFT) con diferencias entre el día 1 y 7 de $+5,14^\circ$ (1,53- 8,76; $p= 0,01$) y -38s $[(-62,62)-(-13,38); p= 0,007]$, respectivamente. En relación con los parámetros de firmeza del coágulo, se objetivó un aumento de la amplitud del coágulo (tanto a los 5 minutos como máxima, esta última en el rango superior de la normalidad), así como un aumento de la fuerza elástica del coágulo con diferencias entre el día 1 y 7 de $+12,14$ mm (1,71-22,57; $p= 0,026$); $+7,86$ mm (0,92-14,79; $p= 0,029$) y $+4518,71$ dynas/cm² (211,35-8826,07; $p= 0,041$), respectivamente. Finalmente, los parámetros resultantes del estudio de la derivada de la curva también se vieron aumentados con el tiempo, con diferencias entre el día 1 y 7 de $+790,14$ mmx100 (40,06-1540,23; $p= 0,04$) para el área bajo la curva global y a los 5 minutos $+104,71$ mm² (24,38-185,05; $p= 0,016$) así como de la velocidad máxima: $+8,71$ mm/min (1-16,43; $p= 0,03$). El resto de las variables estudiadas no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Fig. 2).

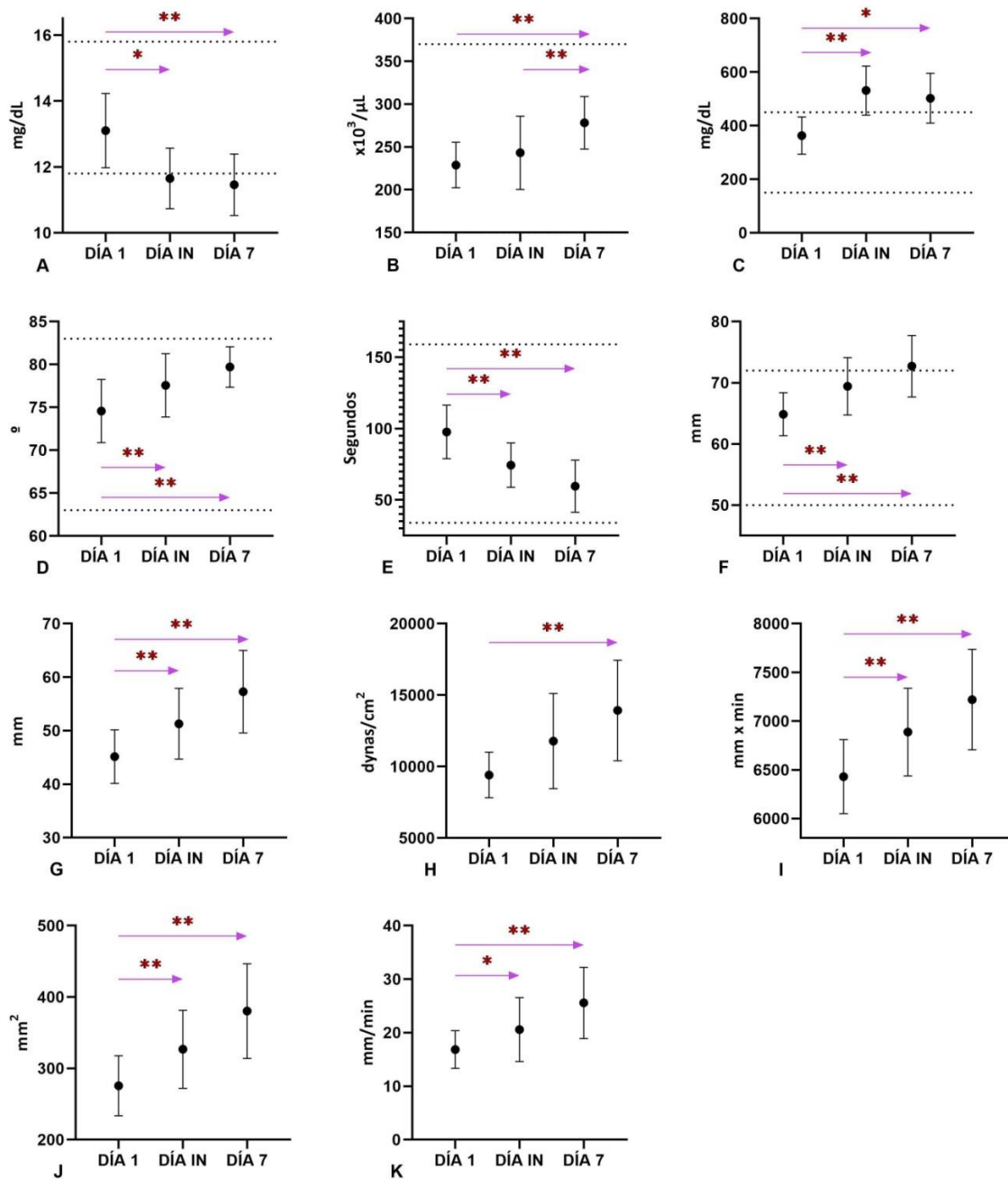


Fig. 2 - Evolución de los parámetros estudiados en el Día 1, Día 3-4 (Día IN) y Día 7 con diferencias significativas entre los días (la flecha morada indica comparación entre dos grupos): $p < 0,05$ (**) y $p < 0,1$ (*). Se muestra la media del parámetro estudiado (punto negro) junto con el intervalo de confianza para e 95 % de cada parámetro (línea negra acotada). Se especifican con líneas discontinuas los valores de normalidad. A) Hemoglobina. B) Plaquetas. C) Fibrinógeno. D) Ángulo Alfa. E) Tiempo de formación del coágulo. F) Amplitud máxima del coágulo. G) Amplitud del coágulo a los 5 minutos. H) Fuerza elástica del coágulo. I) Área bajo la curva. J) Área bajo la curva a los 5 minutos. K) Velocidad máxima.

Finalmente, los pacientes que desarrollaron vasoespasmo presentaron, en comparación con los que no lo tuvieron, en el día 7 una mayor cifra de plaquetas: $+64,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (6,5-123,1; $p= 0,032$), de amplitud máxima del coágulo: $+8,08$ mm (0,98-15,19; $p= 0,033$), así como a los 5 minutos, una mayor fuerza elástica del coágulo: $+5738,92 \text{ dynas}/\text{cm}^2$ (894,85-10582,98; $p= 0,029$), un mayor índice trombotinámico potencial: $+155,17 \text{ s}^{-1}$ (30,43-279,91; $p= 0,024$) y una mayor área bajo la curva tanto a los 5 minutos como global: $+829,08 \text{ mm} \times 100$ (102,03-1556,14; $p= 0,033$). Asimismo, el tiempo de formación del coágulo en pacientes que desarrollaron vasoespasmo fue menor el día 7: $-29,25 \text{ s}$ [(-55,13)-(-3,37); $p= 0,034$]. La cuantificación de plaquetas fue mayor en el grupo de vasoespasmo el día 7, aunque dentro del rango de normalidad: $+64,8 \times 10^3/\mu\text{L}$ (6,5-123,1; $p= 0,032$).

Los pacientes que tuvieron vasoespasmo, alcanzaron un menor volumen corpuscular en comparación de forma mantenida: $-7,74 \text{ fL}$ [(-15,31)-(-0,173); $p= 0,046$] el día 1; $-8,14 \text{ fL}$ [(-15,01)-(-1,26); $p= 0,024$] el día intermedio y $-8,5 \text{ fL}$ [(-15,55)-(-1,45); $p= 0,022$] el día 7, aunque dentro del rango de normalidad (80-101fL). Asimismo, los niveles de Hb en los pacientes con vasoespasmo el día 3-4 y 7 fueron estadísticamente inferiores al rango de normalidad (11,8-15,8g/dL). El resto de variables no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos (Fig. 3).

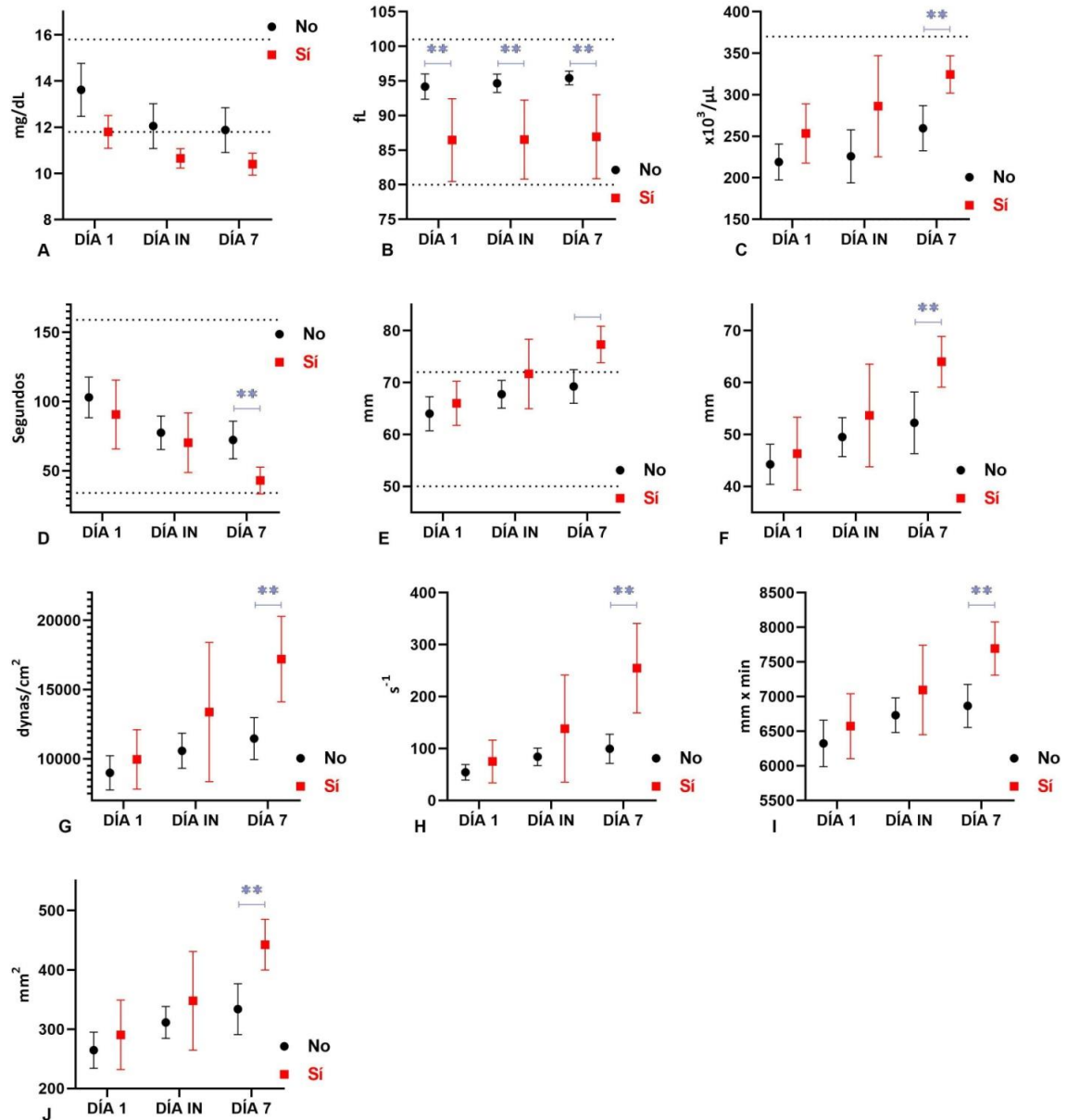


Fig. 3 - Evolución de los parámetros estudiados en el día 1, día 3-4 (Día IN) y día 7 en base a la presencia (Sí, en rojo) o ausencia (No, en negro) de vasoespasmo con diferencias significativas entre los días (la línea morada acotada indica comparación entre dos grupos) con $p < 0,05$ (**). Se muestra la media del parámetro estudiado (punto negro o cuadrado rojo) junto con el intervalo de confianza para 95% de cada parámetro (línea negra o roja acotada). Se especifican con líneas discontinuas los valores de normalidad. A) Hemoglobina B) Volumen corpuscular medio. C) Plaquetas. D) Tiempo de formación del coágulo. E) Amplitud máxima del coágulo. F) Amplitud del coágulo a los 5 minutos. G) Fuerza elástica del coágulo H) Índice trombotodinámico potencial. I) Área bajo la curva. J) Área bajo la curva a los 5 minutos.

Discusión

En este estudio de la coagulopatía en pacientes con HSAA se ha analizado una muestra que se ajusta a las características descritas en la literatura. Hubo una afectación predominante de mujeres jóvenes y unas tasas de discapacidad en torno a 50 %, con una mortalidad de 13,3 %.^(1,2,4,5) Tanto el antecedente de tabaquismo como la hipertensión se observaron en más de un 50 % de los pacientes, concordante con la literatura disponible.^(1,16)

En cuanto al estudio de la hematimetría y la coagulopatía, se ha podido comprobar que mientras los parámetros convencionales de la coagulación apenas muestran alteraciones relevantes (anemia, trombocitosis e hiperfibrinogenemia), las pruebas viscoelásticas nos hablan del establecimiento progresivo de un estado procoagulante en el curso de la enfermedad.

Tanto las pruebas de coagulación convencionales como el ROTEM® seriado de los pacientes estudiados, mostró, sobre todo, una mayor firmeza del coágulo con el tiempo (medido por MCF y A5), debido a la instauración de una trombocitosis y una hiperfibrinogenemia. En cuanto a la trombocitosis, el recuento plaquetario aumentó de manera progresiva en los distintos tiempos de manera estadísticamente significativa, pero la cifra total de plaquetas, a diferencia de otros estudios,^(17,18) permaneció dentro de la normalidad, lo que sugiere una posible hiperactivación plaquetaria, tal y como señalan estudios previos.⁽¹⁷⁾ La hipercoagulabilidad, por ende, no se justificaría por la cantidad sino por la calidad de estas plaquetas, aunque dicha hipótesis requeriría de estudios de agregometría para confirmarse.

Por otro lado, si bien se constató una hiperfibrinogenemia cuantitativa, la evaluación cualitativa del fibrinógeno por MCF FIBTEM® no acompaña al estado procoagulante establecido, a diferencia de lo que se encontró en la literatura.⁽¹⁷⁾

En este sentido, se necesitaría evaluar los perfiles con trombinografía automática calibrada para evaluar la generación de trombina en la HSAA.

En cuanto a los parámetros que estudian la activación de la coagulación y la polimerización del coágulo, se pudo observar un acortamiento progresivo del tiempo de formación del coágulo (CFT) y una formación más rápida del coágulo determinada por un ángulo α creciente. Los parámetros resultantes del

estudio de la curva nos orientan a la fuerza del coágulo. En nuestro caso, la fuerza elástica del coágulo (G) se elevó progresivamente y de manera estadísticamente significativa. Esta afirmación resulta lógica si tenemos en cuenta que depende de la MCF, todo ello concordante con la literatura disponible.^(13,19,20,21) Lo mismo ocurrió con los parámetros resultantes del estudio de la derivada de la curva, que vienen a confirmar la hipercoagulabilidad del paciente con HSAA (AUC, AR5, MAXV).

Los parámetros de lisis del coágulo no mostraron alteraciones relevantes, lo que sugiere que no existe un aumento de la fibrinólisis en estos pacientes y, por lo tanto, no habría un sentido teórico del uso del ácido tranexámico en los pacientes con HSAA, aunque hay guías clínicas que plantean su uso en determinadas situaciones.⁽²²⁾

En resumen, a lo largo de su evolución, el paciente con HSAA tiende a un estado de hipercoagulabilidad en la que, una vez alcanzados los 2 mm de amplitud, la formación del coágulo es rápida y el coágulo es firme y fuerte. No se ven acelerados los procesos de fibrinólisis.

Si se evalúa el vasoespasmo, se observa que los pacientes que desarrollan dicha complicación presentan un estado de hipercoagulabilidad mayor al basal, inducido por la propia HSAA. Este hecho se hace evidente, sobre todo, en el día 7, cuando varios parámetros aumentan de manera estadísticamente significativa con respecto al grupo de pacientes que no presentaron vasoespasmo (MCF, A5, G, TPI, AUC, AR5 y plaquetas), mientras que otros disminuyen (CFT), lo que confirma lo presentado en estudios previos.^(11,19) Teniendo en cuenta que en nuestra investigación cuatro pacientes (26,7 %) se diagnosticaron con vasoespasmo en el día 5,5 (RI 2-7,5), los índices de coagulación estudiados no pudieron predecir el vasoespasmo, pero sí sugerirnos que la presencia de vasoespasmo induce un estado de mayor hipercoagulabilidad en pacientes con HSAA. La hipótesis inflamatoria del vasoespasmo cobra importancia en este punto ya que ciertas rutas inflamatorias pueden inducir un estado procoagulante que podrían justificar estos resultados.^(23,24)

Asimismo, asumiendo un origen multifactorial de la anemia que se instaura en los pacientes críticos, llama la atención que los pacientes que presentaron vasoespasmo alcanzaron cifras de hemoglobina más bajas con un volumen

corpúscular medio persistentemente disminuido con respecto al grupo de pacientes que no lo tuvieron (aunque en rango de normalidad) desde el ingreso y, por ende, previo a su desarrollo. La morfología y reología eritrocitaria, en este sentido, pudiera influir en la microcirculación y la fisiopatología del vasoespasmo, aunque se necesitan más estudios para confirmar dicha hipótesis.⁽²⁵⁾

La principal limitación de esta investigación es el tamaño muestral, lo cual compromete la validez externa del estudio. Sin embargo, los resultados obtenidos con estos 15 pacientes nos permiten elaborar hipótesis y plantear nuevas investigaciones que respondan a las preguntas planteadas a lo largo de la discusión. Si bien el nivel de significación estadística se ha fijado en 0,05; se han señalado niveles de significación <0,1 en determinados parámetros, por lo que se puede asumir que dichos resultados pudieran ser significativos al 0,05 si el tamaño muestral fuera mayor.

A manera de conclusión, en la hemorragia subaracnoidea aneurismática se evidencia un estado de hipercoagulabilidad en el estudio viscoelástico, no objetivable en las pruebas de coagulación convencionales, por lo que el estudio de coagulación mediante pruebas viscoelásticas podría ser útil para complementar la monitorización habitual de la HSAA.

El vasoespasmo parece inducir un estado de mayor hipercoagulabilidad en los pacientes con HSAA, es decir, la mayor hipercoagulabilidad parece ser consecuencia y no causa del vasoespasmo, por lo que los parámetros de coagulación no permiten predecir el vasoespasmo.

Referencias bibliográficas

1. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. N Engl J Med. 2017;377:257-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1605827>
2. Grasso G, Alafaci C, Macdonald RL. Management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: State of the art and future perspectives. Surg Neurol Int. 2017;8:11. Doi: [10.4103/2152-7806.198738](https://doi.org/10.4103/2152-7806.198738)
3. Cho WS, Kim JE, Park SQ, Ko JK, Kim DW, Park JC, et al. Korean Clinical Practice Guidelines for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. J Korean Neurosurg Soc. 2018;61(2):127-66. Disponible en:

<https://doi.org/10.3340/jkns.2017.0404.005>

4. Burns SK, Brewer KJ, Jenkins C, Miller S. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Vasospasm. AACN Adv Crit Care. 2018;29(2):163-74. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.4037/aacnacc2018491>

5. Suarez J, Tarr R, Selman W. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage. N Engl J Med. 2006;354:387-96. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra052732>

6. Budohoski KP, Guilfoyle M, Helmy A, Huuskonen T, Czosnyka M, Kirollos R, et al. The pathophysiology and treatment of delayed cerebral ischaemia following subarachnoid haemorrhage. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;1:1-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2014-307711>

7. Muehlschlegel S. Subarachnoid Hemorrhage. Contin J (Minneapolis Minn). 2018;24(6):1623-57. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000679>

8. Serrone JC, Maekawa H, Tjahjadi M, Hernesniemi J. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Pathobiology, current treatment and future directions. Expert Rev Neurother. 2015;15(4):367-80. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1586/14737175.2015.1018892>

9. Baranich AI, Polupan AA, Sychev AA, Savin IA, Tabasaranskiy TF, Kurdumova N V, et al. Thromboelastometry as a comprehensive assessment of hypercoagulation after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a case report and literature review. Acta Neurochir Suppl. 2020;1(127):165-9. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.1212/CON.0000000000000679>

10. Wiciński M, Al Drawi AS, Malinowski B, Stolarek W. Evaluation of Vascular Endothelial Growth Factor A and Selected Parameters of Coagulation and Fibrinolysis in a Group of Patients with Subarachnoid Haemorrhage. Biomed Res Int. 2019;2019:8759231. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2019/8759231>

11. Vahtera AS, Junttila EK, Jalakanen LV, Huhtala HS, Katanandova KV, Hélen PT, et al. Activation of blood coagulation after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a prospective observational trial by rotational thromboelastometry (ROTEM®). World Neurosurg. 2019;122:e334-e341. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2018.10.035>

12. Miao W, Zhao K, Deng W, Teng J. Coagulation Factor Hyperfunction After Subarachnoid Hemorrhage Induces Deep Venous Thrombosis. World Neurosurg.

- 2018;110:46-52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2017.09.200>
13. Kvint S, Schuster J, Kumar MA. Neurosurgical applications of viscoelastic hemostatic assays. *Neurosurg Focus*. 2017;43(9):1-9. Disponible en: <https://thejns.org/doi/abs/10.3171/2017.8.FOCUS17447>
14. Lagares A, Gómez PA, Alén JF, Arikan F, Sarabia R, Horcajadas A, et al. Hemorragia subaracnoidea aneurismática: Guía de tratamiento del Grupo de Patología Vascul ar de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurocirugía*. 2011;22(2):93-115. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1130-1473\(11\)70007-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1130-1473(11)70007-0)
15. Vergouwen MDI, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJE, Wijdicks EF, Muizelaar JP, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group. *Stroke*. 2010;41(10):2391-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.589275>
16. 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;35:93-112. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000346087>
17. Lauridsen SV, Hvas CL, Sandgaard E, Gyldenholm T, Mikkelsen R, Obbekjær T, et al. Thromboelastometry Shows Early Hypercoagulation in Patients with Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2019;130(October):e140-e149. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.06.019>
18. Larsen CC, Hansen-Schwartz J, Nielsen JD, Astrup J. Blood coagulation and fibrinolysis after experimental subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)*. 2010;152(9):1577-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00701-010-0699-1>
19. Ramchand P, Nyirjesy S, Frangos S, Doerfler S, Nawalinski K, Quattrone F, et al. Thromboelastography Parameter Predicts Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: An Exploratory Analysis. *World Neurosurg*. 2016;96:215-21. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2016.04.002>
20. Frontera JA, Aledort L, Gordon E, Egorova N, Moyle H, Patel A, et al. Early platelet activation, inflammation and acute brain injury after a subarachnoid

hemorrhage: A pilot study. *J Thromb Haemost.* 2012;10(4):711-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2012.04651.x>

21. Frontera JA, Provencio JJ, Sehba FA, McIntyre TM, Nowacki AS, Gordon E, et al. The Role of Platelet Activation and Inflammation in Early Brain Injury Following Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2017;26(1):48-57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12028-016-0292-4>

22. Connolly ES, Rabinstein AA, Carhuapoma JR, Derdeyn CP, Dion J, Higashida RT, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2012;43:1-39. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e3182587839>

23. Golanov EV, Bovshik EI, Wong KK, Pautler RG, Foster CH, Federley RG, et al. Subarachnoid hemorrhage - Induced block of cerebrospinal fluid flow: Role of brain coagulation factor III (tissue factor). *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(5):793-808. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0271678X17701157>

24. Wu C, Lu W, Zhang Y, Zhang G, Shi X, Hisada Y, et al. Inflammasome activation triggers blood clotting and host death through pyroptosis. *Immunity.* 2019;50(6):1401-11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.003>

25. Rodríguez-Rodríguez A, Egea-Guerrero JJ, Ruiz De Azúa-López Z, Murillo-Cabezas F. Biomarkers of vasospasm development and outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Sci.* 2014;341:119-27. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.04.020>

Conflictos de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Kapil Laxman Nanwani Nanwani. Conceptualización, curación de datos, análisis frontal, investigación, metodología, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción (borrador original, revisión y corrección).

Ihosvany Fernández Bello. Conceptualización, curación de datos, análisis frontal, investigación, metodología, supervisión, visualización, validación, recursos, redacción (borrador original, revisión y corrección).

Alba López Fernández. Curación de datos, visualización, redacción (borrador original).

Lucía Hernández Rivas. Curación de datos, análisis frontal, metodología, recursos.

Juan José Egea Guerrero. Conceptualización, administración del proyecto, supervisión.

Manuel Quintana-Díaz. Conceptualización, administración del proyecto, supervisión, recursos, redacción (borrador original).