

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESIS DOCTORAL

RELACIÓN DE LA ESTACIONALIDAD Y LA
CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA CON LA
INCIDENCIA DE HEMORRAGIA
SUBARACNOIDEA ESPONTÁNEA EN LA
POBLACIÓN MEDITERRÁNEA

Doctorando:

Sebastián Andrés Menéndez Girón

Directores:

David Parés Martínez

Ana Rodríguez Hernández

Tutor:

David Parés Martínez

Programa de Doctorado en Cirugía y Ciencias Morfológicas

Departamento de Cirugía

Universitat Autònoma de Barcelona

2026

Agradecimientos

Agradecimientos

A mis padres, hermana, abuelos y tíos, por su apoyo incondicional y por haber confiado en mí en cada etapa de este camino.

A Cris, por su paciencia, comprensión y por acompañarme siempre en este recorrido.

A mis compañeros del Servicio de Neurocirugía del Hospital Germans Trias i Pujol - Domínguez, Pilar, Jorge, Cristina, Roser, Ana, Manel, Alberto, Belén, Ferran, Jhon, Toni, Rafa y José David – por todo lo que me han enseñado y por contribuir, con su ejemplo y dedicación, a formar al neurocirujano que soy hoy.

A la Dra. Ana Rodríguez, por haberme impulsado a emprender este proyecto, y al Dr. David Parés por su apoyo.

A los organizadores del estudio HSACat, por brindarme la oportunidad de utilizar sus datos y hacer posible la realización de esta tesis.

Listado de abreviaturas

Listado de abreviaturas

AB	Arteria basilar
ACI	Arteria carótida interna
AComA	Arteria comunicante anterior
AComP	Arteria comunicante posterior
ACM	Arteria cerebral media
ACS	Arteria cerebelosa superior
AngioRM	Angiografía por resonancia magnética
AngioTC	Angiotomografía
DSA	Angiografía por sustracción digital
DTC	Doppler transcraneal
FSC	Flujo sanguíneo cerebral
HA	Humedad ambiental
H&H	Escala de Hunt&Hess
HSA	Hemorragia subaracnoidea
HSAe	Hemorragia subaracnoidea espontánea
HTA	Hipertensión arterial
IC95%	Intervalo de confianza al 95%
ICT	Isquemia cerebral tardía
mFisher	Escala de Fisher modificada
mmHg	Milímetros de mercurio
PICA	Arteria cerebelosa posteroinferior
PIC	Presión intracraneal
PM	Partículas suspendidas
RIC	Rango intercuartílico
RM	Resonancia magnética
RR	Riesgo relativo
RS	Radiación solar
SIADH	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
TAS	Tensión arterial sistólica
TC	Tomografía computarizada
WFNS	Escala de la World Federation of Neurosurgeons

Índice

Índice

Resumen.....	13
Summary.....	17
1. Introducción.....	21
1.1. Hemorragia subaracnoidea espontánea.....	22
1.1.1. Epidemiología y factores de riesgo.....	22
1.1.1.1. Incidencia.....	22
1.1.1.2. Factores de riesgo.....	23
1.1.1.3. Escala de predicción de ruptura aneurismática (escala PHASES).....	24
1.1.2. Etiología.....	25
1.1.2.1. HSA aneurismática.....	25
1.1.2.2. HSA no aneurismática.....	26
1.1.3. Clínica.....	27
1.1.4. Diagnóstico.....	28
1.1.4.1. TC craneal.....	29
1.1.4.2. Punción lumbar.....	30
1.1.4.3. Resonancia magnética y AngioRM.....	30
1.1.4.4. AngioTC.....	30
1.1.4.5. Angiografía cerebral por sustracción digital.....	31
1.1.5. Tratamiento.....	31
1.1.5.1. Tratamiento microquirúrgico del aneurisma.....	32
1.1.5.2. Tratamiento endovascular.....	32
1.1.5.3. Tratamiento endovascular vs. microquirúrgico.....	33
1.1.6. Complicaciones asociadas a la HSAe.....	35
1.1.6.1. Complicaciones neurológicas.....	35
1.1.6.1.1. Resangrado.....	35
1.1.6.1.2. Hidrocefalia.....	36
1.1.6.1.3. Vasoespasmo.....	36
1.1.6.1.4. Isquemia cerebral tardía.....	39
1.1.6.1.5. Crisis epilépticas.....	40
1.1.6.2. Complicaciones médicas.....	
1.1.6.2.1. Hipertensión arterial.....	40

1.1.6.2.2. Hiponatremia.....	40
1.1.6.2.3. Cardiomiopatía neurogénica por estrés.....	41
1.1.6.2.4. Edema pulmonar neurogénico.....	41
1.1.7. Pronóstico.....	42
1.1.8. Manejo de la HSAe en Cataluña.....	42
1.2. Factores precipitantes de HSAe.....	44
1.2.1. Periodo estacional y meses del año.....	44
1.2.2. Factores meteorológicos.....	44
1.2.3. Factores de contaminación atmosférica.....	46
2. Hipótesis y justificación del trabajo.....	47
2.1. Hipótesis.....	48
2.2. Justificación del trabajo.....	48
2.3. Justificación personal.....	49
3. Objetivos.....	51
4. Metodología.....	53
4.1. Diseño del estudio.....	54
4.2. Selección de la muestra.....	54
4.2.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	54
4.2.2. Cálculo del tamaño muestral.....	55
4.2.3. Variables del estudio.....	55
4.3. Recogida de datos.....	58
4.4. Análisis estadístico.....	58
4.5. Aspectos éticos.....	60
5. Resultados.....	61
5.1. Análisis descriptivo de la muestra.....	62
5.1.1. Variables demográficas y clínicas.....	62
5.1.2. Variables radiológicas iniciales.....	63
5.1.3. Variables aneurismáticas.....	64
5.1.4. Complicaciones asociadas a la HSAe.....	65
5.1.5. Incidencia estacional de la HSAe.....	66
5.1.6. Hora de inicio de los síntomas y lugar de residencia de los pacientes con HSAe.....	67
5.1.7. Variables meteorológicas y de contaminación atmosférica.....	69
5.2. Análisis comparativo HSA aneurismática y HSA no aneurismática.....	73

5.2.1. Variables demográficas y clínicas.....	73
5.2.2. Variables radiológicas iniciales.....	74
5.2.3. Complicaciones asociadas a las HSAe.....	75
5.2.4. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y mortalidad intrahospitalaria.....	76
5.2.5. Frecuencia estacional.....	77
5.2.6. Hora inicio de los síntomas de los pacientes con HSAe.....	77
5.2.7. Variables meteorológicas.....	77
5.2.8. Variables de contaminación atmosférica.....	80
5.3. Factores precipitantes a medio plazo – Análisis de los valores mensuales en el mes de la HSAe.....	84
5.4. Factores precipitantes a corto plazo - Análisis de los valores del día de la hemorragia y los tres días previos.....	92
5.5. Análisis de las complicaciones de la HSAe en relación con los factores meteorológicos y contaminación atmosférica.....	99
5.5.1. Hidrocefalia aguda.....	99
5.5.2. Vasoespasmo angiográfico.....	103
5.5.3. Vasoespasmo clínico.....	107
5.5.4. Edema cerebral.....	111
5.5.5. Isquemia cerebral.....	115
5.5.6. Hematoma intraparenquimatoso secundaria a HSAe.....	119
5.5.7. Mortalidad intrahospitalaria.....	123
6. Discusión.....	129
6.1. Descripción de la HSAe en una población mediterránea.....	130
6.2. Incidencia de HSAe en una población mediterránea.....	131
6.3. Estacionalidad de la HSAe: más casos en invierno.....	132
6.4. Variabilidad de la relación de HSAe con los factores medioambientales...	133
6.4.1. Presión atmosférica, temperatura y humedad ambiental.....	133
6.4.2. Radiación solar.....	133
6.4.3. Contaminación atmosférica.....	134
6.5. Influencia de factores medioambientales en el pronóstico de la HSAe.....	135
6.5.1. Hidrocefalia.....	135
6.5.2. Vasoespasmo.....	135
6.5.3. Edema cerebral.....	136

6.5.4. Mortalidad intrahospitalaria.....	137
6.6. Fortalezas del estudio.....	137
6.7. Limitaciones del estudio.....	139
6.8. Aplicabilidad clínica.....	140
7. Conclusiones.....	143
8. Líneas de investigación futuras.....	145
8.1. Profundización en la influencia de factores meteorológicos y estacionales.....	146
8.2. Profundización en la influencia de la contaminación atmosférica.....	146
8.3. Ampliación del ámbito poblacional y geográfico.....	146
8.4. Exploración de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.....	147
8.5. Estudiar el efecto de medidas preventivas a nivel poblacional sobre la incidencia de la HSAe.....	147
9. Referencias bibliográficas.....	149
10. Anexos.....	169
10.1. Anexo 1: Glasgow Coma Scale.....	170
10.2. Anexo 2: Dictamen del CEIC del estudio HSACat.....	171
10.3. Anexo 3: Dictamen del CEIC del estudio AtmoSAH.....	172

Resumen

Resumen

Introducción

La hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAe) es una urgencia neuroquirúrgica con elevada morbimortalidad, generalmente causada por la rotura de un aneurisma intracraneal. Pese a los avances en el diagnóstico y tratamiento, el pronóstico sigue siendo desfavorable. Se han investigado diversos factores como posibles desencadenantes, incluyendo factores meteorológicos y de contaminación atmosférica, pero la evidencia es inconcluyente. Algunos estudios señalan influencias estacionales o climáticas, mientras que otros no muestran asociación. De igual modo, el impacto de la contaminación atmosférica sobre la incidencia, complicaciones y mortalidad de la HSAe permanece poco claro. Comprender estas relaciones podría mejorar la prevención y el manejo.

Objetivos

El objetivo principal del trabajo fue estudiar la relación entre la estacionalidad, los cambios de presión atmosférica, los cambios de temperatura, la contaminación atmosférica y la radiación solar con la incidencia de HSAe en una población mediterránea. Como objetivos secundarios se ha estudiado la relación entre los factores meteorológicos y de contaminación atmosférica y la aparición de complicaciones secundarias a la HSAe como el vasoespasma y la mortalidad intrahospitalaria.

Metodología

Se realizó un estudio observacional analítico entre marzo de 2020 hasta marzo de 2022 de tipo cohorte con datos clínicos prospectivos obtenidos del estudio poblacional HSACat de pacientes con HSAe en Cataluña. Se recogieron retrospectivamente los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica de las estaciones más cercanas al domicilio de los pacientes. La muestra incluyó adultos con HSAe excluyendo a los pacientes en los que no se recogió la fecha de la hemorragia y los pacientes en los que se desconocía el domicilio. Se analizaron las variables clínicas, meteorológicas y de contaminación atmosférica mediante modelos de regresión de Poisson y regresión

logística multivariante para evaluar asociaciones con la incidencia de HSAe y las complicaciones secundarias a la hemorragia.

Resultados

La muestra final estuvo compuesta por 250 pacientes con una media de edad de 57,2 años y siendo la mayoría mujeres (61%). La mayoría de los pacientes presentaron una HSAe mFisher 4 (72,8%) presentando el 53,4% de los pacientes hidrocefalia aguda inicial. Un total de 183 pacientes (73%) presentaron HSAe de etiología aneurismática y el 27% no aneurismática. Un 28,4% y un 13,2% presentaron vasoespasmo angiográfico y vasoespasmo clínico, respectivamente. Durante el ingreso hospitalario fallecieron 53 pacientes, representando un 21,2% de la muestra. En invierno hay 2,19 (IC95% 1,83-2,54; $p<0,05$) veces más riesgo de presentar una HSAe que en verano, siendo los periodos estacionales de mayor y menor incidencia, respectivamente. Al comparar a los pacientes con HSAe aneurismática y no aneurismática se aprecia mayor tasa de complicaciones en el grupo de HSAe aneurismática, sin observarse diferencias en el patrón estacional. En la regresión multivariante de Poisson analizando los casos de HSAe y las medias mensuales de las variables meteorológicas destaca que a mayor radiación solar menor incidencia de HSAe (IRR 0,908 (IC95% 0,839-0,983); $p=0,008$). En el análisis univariante de precipitantes de HSAe a corto plazo se observa un aumento del riesgo a mayor concentración de $PM_{2.5}$ (IRR 1,016 (IC95% 1,01-1,033); $p=0,05$). No se observan relaciones significativas al analizar el resto de las variables meteorológicas y de contaminación atmosféricas como precipitantes de HSAe a corto ni medio plazo. La media mensual de NO_2 (OR 1,142 (IC95% 1,016-1,28); $p=0,026$) aumenta el riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Se observa una relación a corto plazo entre la mortalidad intrahospitalaria y un valor elevado de PM_{10} tres días previo a la hemorragia (OR 1,144 (IC95% 1,021-1,282); $p=0,021$) y un valor elevado de $PM_{2.5}$ dos días previos a la hemorragia (OR 1,45 (IC95% 1,052-1,998); $p=0,023$). Factores meteorológicos y contaminantes no evidencian un impacto consistente en complicaciones como hidrocefalia, edema cerebral, isquemia cerebral o hematoma intraparenquimatoso.

Conclusiones

La HSAe presenta un patrón estacional, con mayor incidencia en invierno y menor en verano, sin influencia clara de la temperatura, la presión atmosférica ni de la contaminación atmosférica a corto o medio plazo. La radiación solar parece actuar como factor protector. Pudiera existir relación entre un aumento de la incidencia de HSAe con niveles elevados de PM_{2.5} el día de la hemorragia. Altas concentraciones mensuales de NO₂ y niveles elevados de PM₁₀ y PM_{2.5} en los días previos a la hemorragia aumentan el riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Factores meteorológicos y contaminantes no evidencian impacto consistente en complicaciones como hidrocefalia, edema cerebral, isquemia cerebral o hematoma intraparenquimatoso, requiriéndose más estudios para clarificar estas asociaciones.

Summary

Introduction

Spontaneous subarachnoid hemorrhage (SAH) is a neurological emergency with high morbidity and mortality, most often caused by the rupture of an intracranial aneurysm. Despite advances in diagnosis and treatment, the prognosis remains poor. Various factors have been investigated as potential triggers, including meteorological conditions and air pollution, but the evidence is inconclusive. Some studies suggest seasonal or climatic influences, while others show no association. Likewise, the impact of air pollution on the incidence, complications, and mortality of SAH remains unclear. Understanding these relationships could help improve prevention and management.

Objectives

The main objective of this study was to evaluate the relationship between seasonality, changes in atmospheric pressure, temperature changes, and air pollution with the incidence of SAH in a Mediterranean population in the period between March 2020 and March 2022. As secondary objectives, the relationship between meteorological and air pollution factors and the occurrence of secondary complications from SAH, such as vasospasm and in-hospital mortality, was studied. The influence of solar radiation on the incidence of SAH was also examined.

Methodology

An analytical observational cohort study was conducted utilizing prospective clinical data from the population-based HSACat study, encompassing patients with SAH in Catalonia. Meteorological and air pollution data were retrospectively obtained from monitoring stations nearest to the patients' places of residence. The study population included adults diagnosed with SAH, excluding those lacking documented hemorrhage onset dates or with unknown residential information. Clinical, meteorological, and pollution-related variables were analyzed employing Poisson regression and multivariate logistic regression models to evaluate associations with the incidence of SAH and its secondary complications.

Results

The final sample consisted of 250 patients, with a mean age of 57,2 years, most of whom were women (61%). The majority of patients presented with an mFisher grade 4 SAH (72,8%), and 53,4% developed acute hydrocephalus at admission. A total of 183 patients (73%) had aneurysmal SAH, while 27% were non-aneurysmal. Angiographic vasospasm occurred in 28,4% of patients, and clinical vasospasm in 13,2%. Fifty-three patients died during hospitalization, representing 21,2% of the cohort. The risk of presenting with SAH was 2,19 times higher in winter compared to summer (95%CI 1,83–2,54; $p<0,05$), with these being the seasons of highest and lowest incidence, respectively. When comparing aneurysmal and non-aneurysmal SAH, complication rates were higher in the aneurysmal group, although no differences were observed in the seasonal pattern. In the multivariate Poisson regression analyzing SAH cases and monthly averages of meteorological variables, higher solar radiation was associated with a lower incidence of SAH (IRR 0,908 (95%CI 0,839–0,983); $p=0,008$). In the univariate analysis of short-term triggers, higher $PM_{2.5}$ concentration was associated with an increased risk of SAH (IRR 1,016 (95%CI 1,01–1,033); $p=0,05$). No significant associations were found with other meteorological or atmospheric pollution variables as short- or medium-term triggers of SAH. Monthly mean NO_2 levels increased the risk of in-hospital mortality (OR 1,42 (95%CI 1,016–1,28); $p=0,026$). A short-term association was observed between in-hospital mortality and elevated PM_{10} levels three days prior to hemorrhage (OR 1,144 (95%CI 1,021–1,282); $p=0,021$) as well as elevated $PM_{2.5}$ levels two days before hemorrhage (OR 1,45 (95%CI 1,052–1,998); $p=0,023$). Meteorological and air pollution factors show no consistent impact on complications such as hydrocephalus, cerebral edema, cerebral ischemia, or intraparenchymal hematoma.

Conclusions

SAH shows a seasonal pattern, with higher incidence in winter and lower in summer, without clear influence from temperature, atmospheric pressure, or air pollution in the short or medium term. There may be a relationship between an increased incidence of SAH and elevated levels of $PM_{2.5}$ on the day of the hemorrhage. Solar radiation appears to act as a protective factor. Elevated PM_{10} levels show a contradictory relationship with

vasospasm. High monthly concentrations of NO₂ and elevated PM₁₀ and PM_{2.5} levels in the days preceding the event increase the risk of in-hospital mortality.

1. Introducción

1. Introducción

1.1. Hemorragia subaracnoidea espontánea

La hemorragia subaracnoidea (HSA) se define como sangre en el espacio subaracnoideo. La causa más común de HSA es un traumatismo craneal, presentando entonces la sangre subaracnoidea una distribución habitualmente cortical.

La hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAe) presenta una distribución con sangre en las cisternas de la base, en cisternas silvianas y a nivel intraventricular, tratándose del tercer tipo de ictus ([Feigin VL, 2009](#)) en frecuencia tras el isquémico y el hemorrágico.

La mayoría de los casos son secundarios a la ruptura de un aneurisma intracraneal, aunque en menor proporción existe una forma de HSAe idiopática, habitualmente de distribución perimesencefálica, sin presencia de dilatación aneurismática.

A diferencia de los otros dos tipos de ictus afecta a personas más jóvenes, teniendo por lo tanto un mayor impacto sobre la calidad de vida de los estos pacientes, la pérdida de años de vida laboral y un mayor impacto social ([Claassen J, 2022](#)).

1.1.1. Epidemiología y factores de riesgo

1.1.1.1. Incidencia

La HSAe ha presentado una disminución progresiva de su incidencia con el paso de los años, presentando en 1980 una incidencia de 10 casos por cada 100.000 habitantes y bajando a 6 casos por cada 100.000 habitantes en el año 2010 ([Etminan N, 2019](#)). A nivel mundial afecta aproximadamente a unas 500.000 personas al año ([Hughes JD, 2018](#)).

Su incidencia varía según la zona geográfica presentando una mayor incidencia en Finlandia y Japón ([Bederson JB, 2000](#)).

Es más frecuente su aparición en mujeres con una proporción de 1:1,3 con respecto a los hombres ([de Rooij NK, 2007](#)).

Además, la incidencia aumenta con la edad ([Shea AM, 2007](#); [Ingall T, 2000](#); [Mahindu A, 2008](#); [Vadikolias K, 2009](#)) con una edad media de aparición que también ha ido en aumento hasta los 62 años ([Nieuwkamp DJ, 2009](#)).

1.1.1.2. Factores de riesgo

Existen numerosos factores de riesgo relacionados con la aparición de HSAe (Greenberg MS, 2020; Lindbohm JV, 2016; Tominari S, 2015; Andreasen 2013):

1. Antecedentes médicos modificables: La HTA es uno de los principales factores de riesgo, demostrando una asociación clara con el aumento en la incidencia de HSAe (Bonita R, 1986). La hipercolesterolemia y la diabetes mellitus también contribuyen, probablemente a través del daño crónico sobre la pared vascular. Entre los hábitos nocivos, el tabaquismo constituye un factor relevante ya que favorece tanto la formación como la ruptura de aneurismas intracraneales (Bonita R, 1986). De igual manera, el consumo excesivo de alcohol se ha vinculado con un incremento en el riesgo de HSAe (Larsson SC, 2016), mientras que el uso de drogas simpaticomiméticas como la cocaína se asocia con un riesgo elevado debido al aumento súbito de la presión arterial y el daño vascular directo.
2. Género femenino: Las mujeres presentan una mayor incidencia de HSAe en comparación con los hombres, fenómeno que podría estar relacionado con factores hormonales y vasculares (de Rooij NK, 2007).
3. Factores étnicos: La incidencia de HSAe no es homogénea entre diferentes grupos poblacionales. Se ha documentado que pacientes afroamericanos e hispanicos tienen un riesgo significativamente mayor de presentar HSAe en comparación con los caucásicos, lo que puede reflejar la interacción entre factores genéticos, ambientales y socioeconómicos (Labovitz DL, 2006; Broderick JP, 1992; Eden SV, 2008).
4. Presencia de aneurisma intracraneal: La existencia de un aneurisma es el factor predisponente más directamente relacionado con la HSAe. Los pacientes con antecedentes de ruptura aneurismática previa presentan un riesgo incrementado de recurrencia. Entre los aneurismas no rotos, algunos subgrupos muestran mayor propensión a la ruptura: aquellos que son sintomáticos (compresión del III par craneal), los de mayor tamaño, localizados en la circulación posterior, con morfología irregular o con la presencia de un saco hijo (Hoh BL, 2007; Dhar S, 2008; Rahman S, 2010).
5. Historia familiar: La presencia de aneurismas intracraneales en más de dos familiares de primer grado aumenta significativamente el riesgo individual de

desarrollar HSAe, sugiriendo un componente hereditario en la vulnerabilidad vascular (Bor AS, 2014).

6. Síndromes genéticos: Diversos trastornos hereditarios se asocian con la formación de aneurismas intracraneales y, por lo tanto, con un mayor riesgo de HSAe. Entre ellos destacan la poliquistosis renal autosómica dominante y el síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV, los cuales comprometen la integridad de las paredes vasculares y predisponen a su debilitamiento (Ruigrok JM, 2001):

1.1.1.3. Escala de predicción de ruptura aneurismática (escala PHASES)

A partir de 6 cohortes prospectivas que incluyeron 8382 pacientes se creó una herramienta de predicción de sangrado de aneurismas no rotos a los 5 años llamada PHASES (Greving JP, 2014). Esta herramienta tiene en cuenta los ítems detallados en la tabla 1. El objetivo de esa escala es poder asesorar en el manejo y seguimiento de los pacientes con aneurismas no rotos. Como punto débil se debe tener en cuenta que la escala no considera factores conocidos para la ruptura aneurismática como son la morfología aneurismática irregular, el género, el tabaquismo o el consumo de cocaína.

Tampoco existe una puntuación a partir de la cual se recomienda intervenir al paciente. Fijando el punto de corte en 3 aún sigue existiendo un riesgo de ruptura aneurismática (Bijlenga P, 2017).

Tabla 1. Puntaje de PHASES para predicción de la ruptura aneurismática a los 5 años en aneurismas no rotos.

Ítem	Puntaje	
Población	Norteamericanos y europeos (excepto finlandeses)	0
	Japoneses	+3
	Finlandeses	+5
Hipertensión	No	0
	Si	+1
Edad	<70 años	0
	≥70 años	+1
Tamaño del aneurisma	<7mm	0
	7-9,9mm	+3
	10-19,9mm	+6
	≥20mm	+10
Antecedente de HSA por otro aneurisma	No	0
	Si	+1
Localización aneurisma	Arteria carótida interna	0
	Arteria cerebral media	+2
	Arteria cerebral anterior, AComP y circulación posterior	+4

1.1.2. Etiología

En el 75-80% de los casos la HSAe es secundaria a la ruptura de un aneurisma intracraneal, tratándose de una dilatación arterial que puede ser sacular, fusiforme o tipo disecante/blíster. Se estima la prevalencia de aneurismas intracraneales incidentales en entre el 1-5% de la población (Vlak MH, 2011; Brown RD, 2014), detectándose cada vez más en el contexto de un aumento en el uso de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) (Menghini VV, 1998).

1.1.2.1 HSA aneurismática

El mecanismo de formación de los aneurismas cerebrales sigue siendo motivo de debate, aunque existen ciertos factores que presenta la circulación intracraneal en comparación

con los vasos extracraneales que podría facilitar su formación. Entre ellos, destaca la menor presencia de tejido conectivo circundante al encontrarse los vasos en el espacio subaracnoideo y una túnica media y adventicia menos elásticas ([Fang H, 1958](#); [Wilkinson IMS, 1972](#)). Los aneurismas suelen encontrarse en zonas donde se produce una curva del vaso aferente y en el ángulo entre este y la arteria eferente que ramifica, presentando el aneurisma habitualmente la dirección que seguiría el vaso aferente si la curva no hubiese estado presente ([Rhoton AL, 1981](#)).

La mayoría de los aneurismas se localizan en la circulación anterior/carotídea (85%) y el 15% restante se localizan en la circulación posterior/vertebrobasilar. Las localizaciones más frecuentes son ([Greenberg MS, 2020](#)):

1. Complejo arteria comunicante anterior (AComA) (30%)
2. Arteria comunicante posterior (AComP) (25%)
3. Arteria cerebral media (ACM) (20%)
4. Arteria basilar (AB) (10%)
5. Arteria vertebral y arteria cerebelosa posteroinferior (PICA) (5%)
6. Otras localizaciones (10%)

1.1.2.2. HSA no aneurismática

En un 10-15% de los casos no se identifica un aneurisma o malformación vascular tras estudios angiográficos completos ([Flaherty ML, 2005](#)), lo que da lugar a la entidad conocida como HSA no aneurismática. La mitad de estos casos son HSA perimesencéfalicas ([Mohan M, 2019](#)). Este subtipo, generalmente cuenta con un patrón de sangrado limitado y un curso clínico más benigno ([Cioffi F, 1989](#)), se piensa que puede deberse a una ruptura venosa, aunque su etiología exacta sigue sin estar del todo esclarecida.

Otras posibles causas menos frecuentes incluyen pequeños aneurismas de arterias perforantes, malformaciones arteriovenosas, disecciones arteriales intracraneales, tumores con hemorragia intratumoral y trastornos de la coagulación, tanto congénitos como adquiridos. Asimismo, se han descrito casos asociados a vasculitis, infecciones (como la endocarditis bacteriana con embolización séptica) y el uso de drogas simpaticomiméticas, como la cocaína.

1.1.3. Clínica

El síntoma más frecuente de debut de HS Ae es la cefalea súbita de gran intensidad desde su aparición, estando presente en hasta el 97% de los casos (Perry JJ, 2013). La descripción clásica que dan los pacientes es que se trata del “peor dolor de cabeza de mi vida”. El diagnóstico puede retrasarse en algunas ocasiones debido a que la cefalea es uno de los motivos de consulta más frecuentes en Urgencias. En el 30-60% de los pacientes la cefalea remite a los días, tratándose de una cefalea centinela (Verweij RD, 1988; Linn FH, 1998).

Los pacientes con HS Ae pueden presentar varios signos a la exploración (Greenberg MS, 2020):

1. Meningismo: Rigidez nuchal especialmente a la flexión, pudiendo tener positivos los signos de Kernig y Brudzinski.
2. Disminución del nivel de consciencia: Está presente entre el 30-50% de los casos pudiendo ser transitorio en algunos casos, debiéndose a una o varias de las causas a continuación (Ogilvy CS, 1997; Suwatcharakoon S, 2016; Linn FH, 1998):
 - a. Aumento de la presión intracraneal (PIC) (náuseas y vómitos)
 - b. Lesión del parénquima por hemorragia intraparenquimatosas
 - c. Hidrocefalia
 - d. Isquemia difusa por aumento de la PIC
 - e. Crisis epiléptica
 - f. Reducción del flujo sanguíneo cerebral por disminución de la fracción de eyección cardíaca y/o aumento de la PIC
3. Hemorragia ocular: Presente en 20-40% de los pacientes (Manschot WA, 1954).
 - a. Hemorragia subhialoidea
 - b. Hemorragia intrarretiniana
 - c. Hemorragia en el humor vítreo (Síndrome de Terson)
4. Focalidad neurológica:
 - a. Focalidad motora o sensitiva secundaria a compresión por el propio aneurisma, hematoma intraparenquimatoso, edema o tromboembolismo desde aneurisma trombosado
 - b. Afectación de pares craneales
 - i. Paresia del III par craneal secundaria a aneurisma de AComP con compresión del nervio, habitualmente afectación de las fibras

simpáticas que transcurren por la periferia del nervio, siendo más rara la afectación motora.

- ii. Paresia de VI par craneal por aumento de la PIC
- iii. Pérdida visual por compresión de nervio óptico por aneurisma de la arteria oftálmica

Existen dos escalas ampliamente utilizadas en la valoración inicial de la HSAe con implicación pronóstica, siendo estas la escala de Hunt&Hess (H&H) (tabla 2) (Hunt WE, 1968) y la escala de la World Federation of Neurosurgeons (WFNS) (tabla 2) (WFNS, 1988). La escala de H&H tiene en cuenta el nivel de consciencia del paciente, la presencia de focalidad motora y afectación de los pares craneales. La escala de WFNS tiene en cuenta la puntuación en la Glasgow Coma Scale (GCS) (Anexo 1) y la presencia de focalidad neurológica.

Tabla 2. Escalas de H&H y WFNS de gradación de la HSAe.

Grado	H&H	WFNS
0	Aneurisma no roto	
1	Asintomático o cefalea leve y rigidez nuchal	GCS 15 sin focalidad neurológica
2	Paresia par craneal (III o VI), cefalea moderada a severa, rigidez nuchal	GCS 13-14 sin focalidad neurológica
3	Déficit focal leve, letargia o confusión	GCS 13-14 con focalidad neurológica
4	Estupor, hemiparesia moderada a severa, descerebración	GCS 7-12 con o sin focalidad neurológica
5	Coma profundo, descerebración, apariencia moribunda	GCS 3-6 con o sin focalidad neurológica

Abreviaturas: Escala de Hunt and Hess (H&H), escala de la World Federation of Neurosurgeons (WFNS), Glasgow Coma Scale (GCS)

1.1.4. Diagnóstico

Para el diagnóstico de la HSAe se debe tener una sospecha clínica inicial y se diagnostica mediante TC craneal o punción lumbar. Para el diagnóstico de la fuente del sangrado se puede optar por la realización de una angiotomografía (AngioTC), una RM con angiografía (AngioRM) con secuencias TOF o con gadolinio o mediante angiografía por

sustracción digital (DSA) dependiendo de factores como la edad del paciente, la función renal o según la sospecha de donde puede estar localizado el aneurisma.

1.1.4.1. TC craneal

La TC craneal de buena calidad sin artefacto por movimiento detecta HSA en >95% (Dubosh NM, 2016) de los casos durante las primeras 48 horas, observándose hiperdensidad en las cisternas y/o cisuras. La TC además permite valorar la talla ventricular, la presencia de un hematoma intraparenquimatoso, de hematoma subdural agudo y de focos de isquemia en caso de realizarse de manera tardía (>24h tras establecerse la isquemia) y la carga hemática que permite predecir la aparición de vasoespasma e isquemia cerebral tardía mediante la utilización de la escala de Fisher modificada (mFisher) (tabla 3) (Claassen J, 2001), que tiene en cuenta el grado de ocupación de las cisternas por sangre, la presencia o no de hematoma intraparenquimatoso o hemorragia intraventricular. Esta escala deriva de la escala de Fisher, que tenía el problema que en pacientes con HSA grado 3 tenían mayor riesgo de isquemia cerebral tardía (ICT) que los pacientes con HSA grado 4, lo cual la escala modificada soluciona siendo el grado 1 el que menor riesgo presenta y el grado 4 el que mayor riesgo presenta (Frontera JA, 2006).

Tabla 3. Escala modificada de Fisher que permite predecir la aparición de vasoespasma e isquemia cerebral tardía.

Grado	Criterio
0	No HSA
1	HSA fina (<1mm) sin hemorragia intraventricular
2	HSA fina (<1mm) con hemorragia intraventricular
3	HSA gruesa (>1mm) sin hemorragia intraventricular
4	HSA gruesa (>1mm) con hemorragia intraventricular

Abreviaturas: Hemorragia subaracnoidea (HSA)

Además, es posible predecir la localización del aneurisma causante del sangrado según la distribución hemática (Karttunen AI, 2003):

1. Cisura interhemisférica sugestivo de aneurisma de complejo de AComA.
2. Cisura silviana sugestiva de aneurisma de ACM o de AComP.
3. Cisterna prepontina o peduncular sugestiva de aneurisma de arteria basilar o de arteria cerebelosa superior

4. III y IV ventrículo sugestivo de aneurisma de PICA o disección de arteria vertebral
5. Predominante en III ventrículo sugestivo de aneurisma de arteria basilar

1.1.4.2. Punción lumbar

Se realiza en los casos en los que existe una alta sospecha clínica de HSAe en los que la TC craneal resulta negativa (Gangloff A, 2015). Se trata de una prueba muy sensible, pero con importante tasa de falsos positivos por punciones traumáticas, por lo que cada vez se utiliza menos en nuestro entorno. Se debe tener en cuenta que un cambio brusco de presión del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede precipitar el resangrado al aumentar la presión mural del aneurisma, por lo que se deben extraer pocos mililitros mediante una aguja de PL fina (<20Gy). Al realizar la punción lumbar puede observarse una presión de apertura elevada con salida de LCR hemático que no se aclara tras extraer varios tubos de muestra sucesivos o LCR amarillento o xantocrómico por degradación de la bilirrubina y está presente en casi el 100% de los casos tras las primeras 12 horas. La bioquímica del LCR presenta hiperproteíorraquia y niveles de glucosa normal.

1.1.4.3. Resonancia magnética y AngioRM

La RM no es sensible para la detección de HSA en las primeras 24-48 horas tras el sangrado debido a la escasa presencia de metahemoglobina. Presenta mayor sensibilidad tras la primera semana, pudiendo ser útil para detectar el foco de sangrado (Nelson SE, 2018).

La AngioRM presenta una sensibilidad del 87% y una especificidad del 92% para la detección de aneurismas intracraneales (Ross JS, 1990; Kapsalaki EZ, 2012), utilizando la DSA como test de referencia, estos valores disminuyen cuando se trata de aneurismas <3mm (Kapsalaki EZ, 2012).

1.1.4.4. AngioTC

La AngioTC es la prueba inicial más frecuentemente utilizada en la práctica clínica habitual para la detección del foco del sangrado en la HSAe, siendo capaz de detectar el 97% de los aneurismas (Hoh BL, 2004).

Angiografía cerebral por sustracción digital

La angiografía cerebral por sustracción digital es la prueba de referencia para la detección de aneurismas intracraneales ([van Rooij WJ, 2008](#)), se trata de una prueba invasiva no exenta de riesgos ([Nam HH, 2022](#)), en la que se cateterizan los cuatro vasos intracraneales (bilateralmente las arterias carótidas internas y las arterias vertebrales) y las arterias carótidas externas en caso de sospechar de la presencia de una malformación o una fístula arteriovenosa.

1.1.5. Tratamiento

Existen dos tipos de tratamiento para manejar la causa del sangrado en la hemorragia subaracnoidea aneurismática: el tratamiento microquirúrgico y el tratamiento endovascular. El principal riesgo durante las primeras horas tras el sangrado es el resangrado del aneurisma, el cual ha disminuido gracias al mejor manejo extrahospitalario y de neurocríticos intrahospitalario. Se recomienda tratar el aneurisma en las primeras 72 horas tras el sangrado ([Steiner T, 2013](#); [Rawal S, 2017](#)).

El manejo tanto médico como quirúrgico inicial debe ir encaminado a minimizar el riesgo de resangrado del aneurisma, debido a la gran morbilidad y mortalidad que genera ([Larsen CC, 2012](#); [Tang C, 2014](#)). Por este motivo se han realizado estudios aleatorizados para conocer si un antifibrinolítico, como el ácido tranexámico, pudiera tener algún papel en evitar el resangrado. No se observaron diferencias en cuanto al resultado funcional mRS <3 (tabla 4) a los 6 meses ni en cuanto a la tasa de resangrado en las primeras 24 horas ([Hillman J, 2022](#); [Post R, 2021](#)).

Muchos de los pacientes con HSA presentan además hipertensión al ingreso, por lo que se debe mantener la presión arterial sistólica por debajo del umbral de 160mmHg o 180mmHg, según el estudio ([Steiner T, 2013](#); [Hoh BL, 2023](#)).

Tabla 4. La escala de Ranking modificada (mRS) es una escala que permite medir el grado de discapacidad o dependencia para las actividades básicas de la vida diaria en paciente que ha presentado un ictus o una enfermedad neurológica. Se trata de una escala de 7 niveles que va desde funcionalidad completamente preservada (mRS 1) hasta el éxitus (mRS 6).

0	Asintomático
1	Sin incapacidad significativa. El paciente puede realizar sus actividades laborales y sociales sin problema
2	Discapacidad leve. El paciente tiene dificultades para realizar algunas actividades, pero puede cuidar de sí mismo.
3	Discapacidad moderada. El paciente necesita ayuda para algunas actividades, pero puede caminar sin ayuda.
4	Discapacidad grave. El paciente necesita ayuda para la mayoría de las actividades, incluyendo la movilidad.
5	Discapacidad muy grave. El paciente es completamente dependiente de otros para todas las actividades básicas.
6	Éxitus

1.1.5.1. Tratamiento microquirúrgico del aneurisma

El *gold standard* del tratamiento quirúrgico consiste en el clipaje quirúrgico aneurismático, mediante el cual se colocan uno o varios clips en el cuello aneurismático, consiguiendo de esta manera excluir el aneurisma de la circulación.

Cuando no es posible la reconstrucción microquirúrgica del cuello aneurismático mediante clips, se pueden realizar técnicas alternativas como el *trapping* (ocluir la aferencia y la eferencia del aneurisma), asociado o no a técnicas de revascularización mediante *bypass* cerebral. Otras opciones de tratamiento quirúrgico como el *wrapping*, consiste en rodear el aneurisma mediante músculo, algodón o teflón, solo se debe utilizar en casos en los que no es posible el clipaje ni el *trapping*, ya que la protección frente al resangrado con estas técnicas no es completa.

1.1.5.2. Tratamiento endovascular

Se accede a las arterias cerebrales a través de la cateterización de estas, pudiendo utilizar diferentes técnicas para la exclusión del aneurisma de la circulación. El *coiling* simple

asistido mediante balón es la técnica más frecuentemente utilizada, produciéndose trombosis intraneurismática. Otras alternativas de tratamiento endovascular son los dispositivos intrasaculares o los *stents* diversores de flujo, aunque los resultados a largo plazo con los primeros se desconocen y no se han comparado con las técnicas tradicionales. En el caso de los *stents*, el requerimiento de doble antiagregación limita su uso a casos muy concretos en los que no existe otra alternativa. También se puede realizar un *trapping* endovascular o una ligadura proximal (ligadura Hunteriana).

1.1.5.3. Tratamiento endovascular vs. microquirúrgico

El mayor estudio aleatorizado realizado hasta el momento es el estudio ISAT (Molyneux A, 2002) que asignó a 2143 pacientes con HSA aneurismática a clipaje quirúrgico o embolización por vía endovascular. Los aneurismas que se incluían en el estudio eran aneurismas susceptibles a tratamiento mediante ambas técnicas. El grupo de pacientes tratados mediante embolización presentaron una reducción del riesgo de tener un mal resultado funcional (mRS ≥ 2) a corto plazo 7%, siendo el 24% y el 31% en la embolización y el clipaje, respectivamente ($p=0,0019$). A pesar de no ser estadísticamente significativo el riesgo de resangrado el primer año fue de 2,6% en el grupo de embolización y de 1% en el grupo de clipaje.

Al comparar los resultados funcionales a los 5 y 10 años no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Molyneux A, 2009; Molyneux A, 2015).

El estudio ISAT tiene algunas deficiencias metodológicas:

1. Solo se aleatorizaron el 20% de los 9559 pacientes con HSA aneurismática introduciendo un sesgo de selección.
2. La experiencia de los neurocirujanos e intervencionistas no se reportó y no era necesariamente comparable.
3. La cohorte presentaba datos que no representan a la población habitual con HSA aneurismática.
 - a. 80% de los pacientes presentaba un buen grado clínico (H&H ≤ 2)
 - b. Los aneurismas eran pequeños, siendo el 93% de los mismos ≤ 10 mm
 - c. 97% de los aneurismas eran de circulación anterior

Tras la realización de este estudio, que se publicó en el año 2002, el número de aneurismas embolizados ha ido aumentando progresivamente. A posteriori se han realizado otros estudios como un estudio realizado en China ([Li ZQ, 2012](#)) y el estudio BRAT ([McDougall CG, 2012](#)) realizado en Estados Unidos.

En el estudio realizado por Li et al. ([Li ZQ, 2012](#)) se aleatorizaron 192 pacientes presentando los pacientes clipados quirúrgicamente mayor riesgo de vasoespasmo (OR 1,24) y un mayor número de infartos en estos pacientes al compararlo con los pacientes sometidos a embolización (21,7% vs. 12,8%). La incidencia de oclusión parcial fue significativamente mayor en los pacientes tratados mediante embolización (64,9% vs. 83,7%), aunque el número de resangrados fueron similares entre ambos grupos.

El estudio BRAT ([McDougall CG, 2012](#)) se diseñó para intentar reflejar de forma más fidedigna el manejo de la HSA aneurismática en Estados Unidos. A los 6 meses, los pacientes tratados mediante clipaje quirúrgico presentaron un mal resultado funcional (mRS<2) en el 33,7% de los casos y en el grupo de embolización un 23,2% siendo estadísticamente significativo ($p=0,02$). Sin embargo, al año ya no se observaron diferencias a nivel funcional entre ambos grupos, pero si diferencias a favor de una mayor tasa de oclusión completa y una menor tasa de retratamiento en el grupo tratado con microcirugía.

Para decidir si un paciente debe ser tratado mediante clipaje o embolización se deben tener en cuenta una serie de factores como son el entorno socioeconómico, el equipamiento disponible, la experiencia del neurocirujano/intervencionista (disminución de morbilidad a mayor experiencia) ([Brinjikji W, 2011](#)) y otros que se ven reflejados en la tabla 5. La decisión de tratar mediante clipaje o embolización debe tomarse siempre de manera multidisciplinar.

Tabla 5. Factores para tener en cuenta a la hora de decidir el manejo endovascular o quirúrgico de los aneurismas intracraneales.

	Clipaje	Embolización
Factores anatómicos y de localización	• Aneurismas de cuello ancho • Aneurismas de ACM por ramificaciones cercanas • Presencia de hematoma intraparenquimatoso y/o subdural • Síntomas secundarios a efecto masa	• Aneurismas de cuello estrecho • Aneurismas de circulación posterior
Edad	• Pacientes jóvenes	• Pacientes más mayores
Estado clínico y morbilidades		• Antiagregación o anticoagulación previa • Mal grado clínico inicial

1.1.6. Complicaciones asociadas a la HS Ae

1.1.6.1. Complicaciones neurológicas

1.1.6.1.1. Resangrado

El mayor riesgo de resangrado se produce durante el primer día tras el sangrado inicial siendo su frecuencia entre el 4 al 13,6% de los casos (Kassell NF, 1983; Hillman J, 2002; Naidech AM, 2005; Ohkuma H, 2001) con más de un tercio de los casos en las primeras seis horas (Tanno Y, 2007). Esta complicación está relacionada con una alta morbimortalidad. El riesgo de resangrado es mayor en pacientes con un H&H mayor, aneurismas de mayor tamaño y mal control de la presión arterial inicial (Naidech AM, 2005; Ohkuma H, 2001; Inagawa T, 1987). El único tratamiento que impide el resangrado es la exclusión de la circulación del aneurisma mediante clipaje o embolización.

1.1.6.1.2. Hidrocefalia

Un 20% de los pacientes presentará hidrocefalia aguda al ingreso, (Hasan D, 1987; van Donkelaar CE, 2019; Graff-Radford NR, 1989) con un 30-60% de estos manteniendo un nivel de consciencia conservado. Los factores asociados a la hidrocefalia aguda son la obstrucción de los canales habituales de circulación de LCR (acueducto de Silvio, foramen de Magendie y forámenes de Lushka) por coágulos de sangre, además de impedirse la correcta reabsorción del LCR en las granulaciones aracnoideas (Graff-Radford NR, 1989, Kuo LT, 2021). Tratándose, por tanto, en muchos casos de hidrocefalia de causa mixta, obstructiva y arreabsortiva.

El tratamiento de la hidrocefalia aguda se realiza mediante la implantación de un drenaje ventricular externo, que se debe mantener a una altura fija entre 15 y 20 centímetros del conducto auditivo externo para evitar un resangrado por cambios bruscos de la PIC (Kusske JA, 1973; van Gijn J, 1985).

Previamente se creía que la fenestración de la lámina terminalis durante la cirugía de clipaje en agudo disminuía el riesgo de hidrocefalia y de posterior necesidad de derivación ventrículo-peritoneal definitiva, lo cual se ha comprobado que no es así (Hoh BL, 2023). También existe la hidrocefalia crónica secundaria a la HSAe que suele ser secundaria a un mecanismo arreabsortivo, siendo sus síntomas los de la triada de Hakim (inestabilidad de la marcha, alteración esfinteriana y deterioro cognitivo). Se ha estudiado si el tipo de *weaning* del drenaje ventricular externo puede influir en la necesidad posterior de una derivación ventrículo-peritoneal definitiva, sin observarse diferencias al llevar a cabo un *weaning* rápido (<24 horas) o un *weaning* lento (>72 horas), 63,4% y 62,5%, respectivamente. (Klopfenstein JD, 2005).

1.1.6.1.3. Vasoespasmo

El vasoespasmo cerebral es una contracción de los vasos arteriales que se observa en casos de HSAe, aunque también se puede observar en pacientes con hemorragia intracraneal, ya sea intraventricular o intraparenquimatosa.

En la HSAe es poco frecuente que ocurra antes de los tres días desde el sangrado, presentando una incidencia máxima entre los días 6 a 8, siendo el periodo de riesgo habitual entre los días 3 a 14 (Weir B, 1978; Pasqualin A, 1998).

Existen dos definiciones dentro del vasoespasmo:

1. Vasoespasmo clínico: Se trata de un déficit neurológico tardío tras HSAe. Clínicamente se caracteriza por confusión o alteración del nivel de consciencia asociado en algunos casos a déficit neurológico focal. Se deben descartar todas las causas posibles para su diagnóstico. Aparece en aproximadamente el 30% de los pacientes con HSAe (Kassell NF, 1985).
2. Vasoespasmo radiológico: Estrechamiento del lumen arterial observado en prueba de imagen como la AngioTC o DSA, apareciendo en aproximadamente en el 50% de los casos al séptimo día tras el sangrado inicial (Dorsch N, 2011).

La patogenia del vasoespasmo es causada inicialmente por contracción del músculo liso de los vasos secundaria a disfunción endotelial por poca respuesta a los mediadores vasodilatadores e hiperreactividad a los mediadores vasoconstrictores (Honma Y, 1989; Allen GS, 1976; Sasaki T, 1984). También parecen jugar un papel importante la toxicidad de la degradación de la hemoglobina, la inflamación mediada por citocinas y la disfunción de la microcirculación (Macdonald RL, 1991; Naraoka M, 2014; Sercombe R, 2022)

Clínicamente el vasoespasmo aparece de manera gradual pudiendo ser fluctuante en el tiempo. Su sintomatología puede ser inespecífica o aparecer como focalidad neurológica (Greenberg MS, 2020).

1. Clínica no focal:
 - a. Aparición o aumento de la cefalea
 - b. Alteración del nivel de consciencia
 - c. Desorientación
 - d. Meningismo
2. Clínica en forma de déficit neurológico focal:
 - a. Paresia de pares craneales
 - b. Déficit neurológico según territorio afectado:
 - i. Afectación de ACA: Paresia de extremidad inferior, abulia, incontinencia urinaria, confusión.
 - ii. Afectación de ACM: Hemiparesia Facio-braquial, afasia, apraxia.

El diagnóstico del vasoespasmo se realiza mediante la aparición de la clínica habitualmente entre los días 4 y 20 tras el sangrado inicial debiéndose descartar otras

causas de deterioro neurológico como el resangrado, hidrocefalia, edema cerebral, crisis epiléptica, diselectrolitemia, hipoxia o sepsis ([Hoh BL, 2023](#)).

La prueba a pie de cama que permite hacer un primer aproximamiento y seguimiento al vasoespasma es el Doppler transcraneal (DTC). Se trata de una prueba no invasiva que permite medir la velocidad del flujo sanguíneo del vaso a través de una ventana ósea a nivel del hueso temporal, viéndose aumentado en los casos en los que hay un estrechamiento del vaso ([Seiler RW, 1986; Sekhar LN, 1988](#))

También debe tenerse en cuenta que un aumento diario de la velocidad media >50cm/segundo es indicativa de vasoespasma. Para diferenciar entre una situación de hiperemia y de vasoespasma se utiliza el índice de Lindegaard ([Lindegaard KF, 1988](#)).

Tabla 6. Muestra la interpretación de la velocidad media de la ACM por DTC y la interpretación del índice de Lindegaard, tratándose de una ratio entre la velocidad media a nivel de la ACM y de la ACI cervical ipsilateral.

Velocidad media ACM (cm/segundo)	Índice de Lindegaard ACM: ACI (ratio)	Interpretación
<120	<3	Normal
120-200	3-6	Vasoespasma leve
>200	>6	Vasoespasma severo

En la práctica clínica habitual como segunda prueba tras el DTC se utiliza la AngioTC y la TC perfusión. La AngioTC permite observar estenosis de los vasos pudiendo ser indicativo de vasoespasma, aunque puede sobreestimar el grado de estenosis ([Greenberg ED, 2010](#)). La TC perfusión ([Malinova V, 2016](#)) permite valorar el flujo sanguíneo cerebral de manera indirecta, lo cual permite valorar zonas de penumbra que podrían beneficiarse de tratamiento más intensivo o intraarterial.

Existen una serie de tratamientos que permiten tratar el vasoespasma. El primer paso es el tratamiento médico intensivo el cual se basa en mantener la euvolemia y en el aumento de la presión arterial a menos que ya se encuentre elevada de base. En caso de que no haya respuesta a estas maniobras, se indica el tratamiento endovascular. Este puede realizarse mediante angioplastia con balón en los vasos proximales afectados por vasoespasma con respuesta al tratamiento en el 60-80% de los casos, aunque se considera un tratamiento invasivo no exento de riesgos (disección arterial, oclusión arterial, ruptura arterial) ([Kimball MM, 2011; Hoh BL, 2023; Zwieneberg-Lee M, 2008](#)) o mediante una

técnica menos invasiva como la inyección de fármacos vasodilatadores (Verapamilo, Nicardipino, Papaverina, Nitroglicerina) teniendo un efecto menos duradero que la angioplastia, aunque esta intervención también permite tratamiento de segmentos más distales de los vasos ([Tejada JG, 2007](#)).

1.1.6.1.4. Isquemia cerebral tardía

Es una de las complicaciones más graves de la HSAe y se define como la aparición de un déficit neurológico de forma tardía en forma de una disminución del GCS de al menos dos puntos y/o la aparición de un infarto cerebral no relacionado con el tratamiento del aneurisma o con otras causas ([Vergouwen MD, 2010](#)).

Su incidencia es de un 20 a un 30% en los casos de HSAe ([Galea JP, 2017](#)).

Su causa es multifactorial influyendo diversos factores como (figura 1) ([Geraghty, 2017](#)):

- Vasoespasmo
- Disfunción microvascular
- Inflamación
- Trombosis microvascular
- Despolarizaciones corticales propagadas

El nimodipino vía oral (60mg cada 4 horas durante 21 días) se administra como tratamiento profiláctico de la isquemia cerebral tardía sin tener efecto aparente sobre la tasa de incidencia del vasoespasmo ([Dorhout Mees SM, 2007](#); [Hoh BL, 2023](#)).

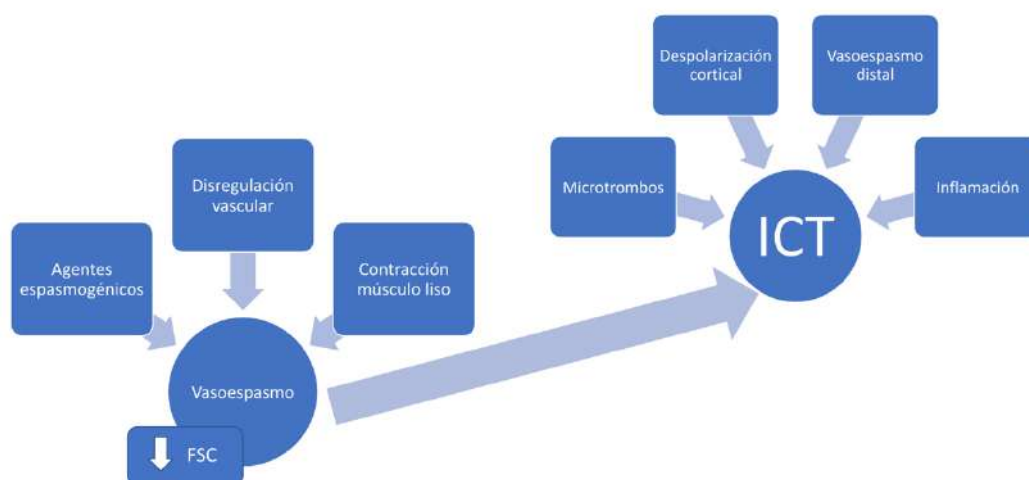


Figura 1. Muestra factores implicados en la aparición de la isquemia cerebral tardía. Abreviaturas: Flujo sanguíneo cerebral (FSC), isquemia cerebral tardía (ICT).

1.1.6.1.5. Crisis epilépticas

En la literatura se ha reportado que el 4-26% de los pacientes con HSAe presentan crisis epilépticas (Lin CL, 2023; Marigold R, 2013), presentando el 3-18% de los pacientes estatus epiléptico (Claassen J, 2004), por lo que se debe sospechar en caso de mal grado clínico en pacientes sin gran carga hemática y siendo además un signo de mal pronóstico. (Dennis LJ, 2002; Little AS, 2007).

Hasta el momento no se han realizado estudios aleatorizados para ayudar a decidir si se debe administrar tratamiento profiláctico o si solo se debe iniciar el tratamiento si el paciente presenta crisis. Las guías clínicas recomiendan el uso de Levetiracetam, pudiendo valorarse su administración al ingreso hasta el tratamiento del aneurisma, sin estar recomendado su uso a largo plazo si el paciente no presenta crisis (Hoh BL, 2023).

1.1.6.2. Complicaciones médicas

1.1.6.2.1. Hipertensión arterial

Se debe mantener a los pacientes euvolémicos, intentando evitar picos hipertensivos mientras el aneurisma no sea tratado para evitar el resangrado del mismo, sobre todo con tensión arterial sistólica (TAS) mayor a 175mmHg. Se aconseja mantener la TAS por debajo de 160mmHg. También se recomienda evitar la hipervolemia al estar asociado con un aumento de las complicaciones sin disminuir el riesgo de vasoespasmo (Solomon RA, 1988; Egge A, 2001), Hoh BL, 2023).

La tensión arterial debe ser monitorizada mediante una vía arterial. En casos de labilidad en la tensión arterial se recomienda utilizar el uso de clevedipino o nicardipino, siendo el labetalol un fármaco de segunda línea (Varelas PN, 2014).

1.1.6.2.2. Hiponatremia

El 10-30% de los pacientes con HSAe presentan hiponatremia (Hoh BL, 2023), aunque su causa puede ser multifactorial incluyendo el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) y el síndrome pierde sal.

La aparición de hiponatremia afecta el pronóstico de los pacientes al aumentar por tres el riesgo de isquemia cerebral tardía (Wijdicks EF, 1985) y requerir de estancias hospitalarias más prolongadas (Kao L, 2009).

1.1.6.2.3. Cardiomiopatía neurogénica por estrés

Se teoriza que su aparición es secundaria a un defecto de la troponina-I (Murphy AM, 2000). Por la descarga de catecolaminas tras el sangrado inicial por aumento de la PIC y posible lesión hipotalámica con hiperactivación del miocardio provocando una lesión de este, además, se puede producir isquemia subendocárdica o vasoespasma coronario (Malik AN, 2015). Algunos de los pacientes presentan hipocinesia miocárdica, pudiendo ser diagnosticada mediante ecocardiografía (Yuki K, 1991).

Los niveles de troponina en la cardiomiopatía por estrés son menores de lo esperado para el grado de disfunción miocárdica. Suele haber afectación del gasto cardíaco y de la fracción de eyección (Bulsara KR, 2003).

Su periodo de máxima incidencia suele ser entre los 2 y 14 días tras el sangrado y suele revertir en los primeros 5 días tras su aparición (Greenberg MS, 2020). Los principales factores de riesgo para su aparición son un mal grado clínico inicial ($H\&H >3$), género femenino, hábito tabáquico y mayor edad (Malik An, 2015; Hravnak M, 2009; Kilbourn KJ, 2013).

El tratamiento es mediante fármacos que provoquen un aumento del gasto cardíaco, siendo el de elección la dobutamina (DiDomenico RJ, 2004; Naidech A, 2005).

1.1.6.2.4. Edema pulmonar neurogénico

Se trata de una complicación que puede aparecer en patologías intracraneales como la HSAe, crisis epilépticas generalizadas o el traumatismo craneoencefálico.

Su aparición es secundaria probablemente a un aumento de la PIC o lesión hipotalámica que produce una descarga de catecolaminas que provoca un aumento del volumen en la circulación pulmonar por redistribución aumentando la permeabilidad capilar, sumándose a un aumento de la permeabilidad del endotelio pulmonar por las propias catecolaminas. Su tratamiento es de soporte, mediante el mantenimiento de una presión espiratoria final positiva a través de la ventilación mecánica y la disminución de la PIC.

Además, la infusión de dobutamina con el uso concomitante de furosemida puede ser de eficacia (Knudsen F, 1991).

1.1.7. Pronóstico

Se trata de una enfermedad asociada a una gran morbilidad y que afecta a pacientes jóvenes, su impacto sobre la sociedad adquiere relevancia ([Claassen J, 2022](#)).

Un 10-15% de los pacientes fallecen antes de recibir atención médica. En nuestro medio la mediana de mortalidad es de 44% ([Nieuwkamp DJ, 2009](#)), debiéndose en un 25% de los casos a complicaciones médicas asociadas a la HSAe como son la cardiomiopatía y edema pulmonar cadiogénico ([Solenski NJ, 1995](#)) y en el 8% de los casos al deterioro tras el sangrado inicial ([Solenski NJ, 1995](#)). En los casos de resangrado el pronóstico es infausto. Aproximadamente el 30% de los pacientes que sobreviven presentan discapacidad moderada-severa ([Hop JW, 1997](#)).

La edad avanzada (>70 años) y peor grado clínico al ingreso (WFNS) son los dos principales factores predictores de mal pronóstico a largo plazo ([Yamashita K, 1997](#)).

1.1.8. Manejo de la HSAe en Cataluña

En Cataluña (7,5 millones de habitantes) el manejo de la HSAe se realiza por áreas territoriales de Salud en centros hospitalarios de tercer nivel (Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Hospital del Mar, Hospital Universitari Parc Taulí, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el Hospital Universitari Vall d'Hebrón), siendo en los días laborables estos centros responsables del manejo y tratamiento de los pacientes de su propia área de salud.

Durante los fines de semana y festivos el manejo de los casos de HSAe se realiza a través de la “Gran Guardia de HSAe” en la que participan 6 hospitales (Hospital Universitari de Bellvitge, Hospital Clínic de Barcelona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Hospital del Mar, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau y el Hospital Universitari Vall d'Hebrón) de manera rotatoria.

El motivo de la organización de esta guardia es la de tener disponible un equipo experto en patología vascular durante los fines de semana y festivos, compuesto por un neurocirujano vascular, un neurointervencionista y por un equipo de cuidados intensivos neurológicos.

Está demostrado que los pacientes que son manejados en centros terciarios con alto volumen (>35 casos/año) presentan mejor pronóstico a largo plazo ([Rush B, 2017](#);

McNeill L, 2013; Lindgren A, 2019), siendo este el motivo de la creación de este sistema rotatorio de guardia.

El Hospital Universitari Germans Trias i Pujol es referencia para la patología neurovascular aneurismática y malformativa de su propia área de atención neuroquirúrgica (Barcelonès Nord y Maresme) de aproximadamente 800.000 habitantes y para la provincia de Gerona, comprendiendo una población total de aproximadamente 1,5 millones de habitantes, atendiendo unos 60-80 casos anuales de HSAe.

1.2. Factores precipitantes de la HSAe

Los factores precipitantes de HSAe conocidos son el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol y la hipertensión arterial ([Clarke M, 2008](#); [Etminan N, 2019](#); [Li M, 2022](#); [Mortazavi ZS, 2023](#)). En los últimos años ha disminuido la mortalidad e incidencia gracias al mejor control de estos factores de riesgo en la población ([Etminan N, 2019](#), [Korja M, 2016](#)).

En cuanto a la implicación de factores meteorológicos y de contaminación ambiental existen datos contradictorios en la literatura respecto a la implicación de estos en la precipitación de la HSAe, que se desarrollarán a continuación.

En la población mediterránea tan solo se ha realizado una investigación estudiando la relación entre la incidencia de HSAe y los factores meteorológicos ([Baño-Ruiz E, 2010](#)), sin haber estudios que evalúen la influencia de la contaminación atmosférica en la precipitación de la HSAe.

1.2.1. Periodo estacional y meses del año

Se han realizado diversos estudios evaluando la incidencia de HSAe según la estación del año. En la mayoría de los estudios se observan picos de incidencia en otoño y primavera ([Hughes Ma, 2010](#); [Li M, 2022](#)) y menor incidencia en los meses de verano ([de Steenhuijsen Piters WA, 2013](#)). También se ha estudiado en el ictus isquémico observándose picos en invierno ([Fujii T, 2022](#)). McDonald et al. no observan diferencias estacionales en la aparición de HSAe en la población americana ([McDonald RJ, 2012](#)).

Al evaluar la incidencia según el mes se describe mayor incidencia en los meses de enero, marzo y diciembre dependiendo del estudio ([Han MH, 2017](#); [Huang Q, 2019](#)) y menor incidencia en junio y julio también dependiendo del estudio ([Fisher T, 2005](#); [Han MH, 2017](#)).

1.2.2. Factores meteorológicos

Se han realizado numerosos trabajos para estudiar la relación de la incidencia de HSAe y los diferentes factores atmosféricos, encontrando en algunos casos resultados contradictorios o ausencia de relación. Los dos factores más estudiados son la relación de la presión atmosférica y la temperatura con la incidencia de HSAe. Los factores

meteorológicos menos estudiados son la radiación solar (RS) y la humedad ambiental (HA). El estudio con mayor número de casos es un metaanálisis realizado por de Steenhuijsen Piters WA et al. el cual no muestra relación estadísticamente significativa entre temperatura, presión atmosférica y HA, aunque se trata de una muestra heterogénea (de Steenhuijsen Piters WA, 2013).

La temperatura ambiental no ha mostrado una relación directa con la incidencia de HSAe en diversos estudios (Baño-Ruiz E, 2010; Hughes MA, 2010; Neidert MC, 2013; Kockler M, 2021). Backes et al. y Li et al. describen un aumento de la incidencia de HSAe en temperaturas bajas, aunque también en relación con infecciones por gripe (Backes D, 2016; Li M, 2019). Los cambios significativos o bruscos de temperatura también se han visto relacionados con mayor riesgo de HSAe (Chen SJ, 2024; Gill RS, 2013). Han et al. describen una disminución de la incidencia del 0,5% por cada 1°C de temperatura de diferencia (Han MH, 2017).

La relación entre la presión atmosférica y la incidencia de HSAe ha sido ampliamente estudiada. No se observa relación en algunos estudios (Baño-Ruiz E, 2010; Neidert MC, 2013; Kockler M, 2021). Sin embargo, otros autores han observado que la presión atmosférica puede ser un factor precipitante tanto a corto plazo (Kellog M, 2017; Li M, 2019; Vencloviene J, 2021) como de manera diferida (van Donkelaar CE, 2018). Cambios en la presión atmosférica de 3,9-10 hPA entre el día de la hemorragia y el día previo, parece que pueden precipitar la HSAe (Vencloviene J, 2021, Landers AT, 1997). Van Donkelaar et al. describen en su estudio que el cambio de presión atmosférica en las 48-72 horas previas a la hemorragia es un desencadenante tardío (van Donkelaar CE, 2018). La presión atmosférica elevada (>1018hPA) muestra un aumento del riesgo de sufrir HSAe (Kellog M, 2017).

En cuanto a la HA se observan resultados contradictorios en la literatura: en un estudio muestran que picos de HA pueden aumentar el riesgo de HSAe (Hughes MA, 2010) y en otro estudio muestran que una HA baja está relacionada con un mayor número de ingresos por HSAe (Lai PM, 2014).

Se ha observado una relación que evidencia que, a mayor actividad solar y exposición a la misma, menor incidencia de HSAe se produce (Rosenbaum BP, 2014). Otro estudio con hallazgos similares muestra que, a menor RS, mayor incidencia de ingresos por HSAe suceden (Lai PM, 2014).

1.2.3. Factores de contaminación atmosférica

La contaminación atmosférica consiste en la presencia de partículas suspendidas (PM) y varios gases tóxicos en la atmósfera. Las partículas suspendidas se clasifican según su tamaño: PM10 para partículas menores de 10µm y PM2.5 para partículas finas de menos de 2,5µm. Las emisiones de PM10 suelen estar relacionadas con emisiones industriales y las partículas más pequeñas (PM2.5) con emisiones por tráfico de vehículos. Los gases contaminantes más frecuentes son el monóxido de carbono (CO), los óxidos de nitrógeno (NOx), los sulfatos y el ozono (O3), estando estos gases más relacionados con el tráfico de vehículos ([Verhoeven JI, 2021](#)).

Los factores de contaminación atmosférica han sido más ampliamente estudiados en el ictus isquémico y hemorrágico con resultados variables, con escasos estudios que evalúen de manera individual la relación entre la contaminación atmosférica y la incidencia de HSAe. La exposición a largo plazo a la contaminación atmosférica se ha relacionado con aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, incluidas las enfermedades cerebrovasculares, incluso con la exposición a niveles de contaminación por debajo de los límites establecidos por la Unión Europea ([Stafoggia M, 2014](#)).

Chen et al. estudiaron en China que niveles altos de PM2.5 son un factor de riesgo para el ictus isquémico y hemorrágico con un aumento de la mortalidad en los últimos 30 años en relación con el aumento progresivo de los niveles de PM2.5 ([Chen H, 2022](#)).

Czernych et al. en su estudio observaron un aumento del riesgo de ictus hemorrágico con niveles aumentados de NO2, NO y CO en las 24 horas previas al evento, pero no observaron relación con la incidencia de HSAe ([Czernych R, 2024](#)).

Se ha observado relación entre los niveles elevados de NO2 ([Kim JH, 2022](#)) y de O3 ([Han MH, 2016](#)) el día de la hemorragia con mayor incidencia de HSAe. En otro estudio realizado por Ha et al. se observó una asociación entre los niveles de SO2 y PM10 con mayor mortalidad en los pacientes afectados de HSAe ([Ha SH, 2023](#)).

2. Hipótesis y **justificación del trabajo**

2.1. Hipótesis

Los cambios estacionales, las variaciones de presión atmosférica, los cambios de temperatura y el aumento de la contaminación ambiental se asocian tanto con un incremento en la incidencia de la HSAe en la población mediterránea como con una mayor presencia de complicaciones en los pacientes afectados.

2.2. Justificación del trabajo

La HSAe, pese a su menor incidencia comparada con otros ictus, ocasiona una carga desproporcionada de mortalidad y discapacidad en población joven. Comprender la influencia de factores ambientales en su aparición abre la puerta a desarrollar estrategias preventivas de carácter poblacional y a la generación de evidencia con alto impacto en salud pública.

La HSAe aneurismática representa el 5% de todos los ictus, pero afecta a personas más jóvenes que otros subtipos y se asocia a una gran morbimortalidad (30-40%). De los supervivientes, apenas un 10% consigue retomar su vida laboral previa debido a las secuelas como déficit cognitivo, epilepsia o cefalea crónica. Hasta un 35% acaban siendo totalmente dependientes. Siendo el impacto sanitario, económico y social de la HSAe muy significativo y, por ello, identificar factores modificables que influyan en su presentación, es un objetivo prioritario en salud pública.

La investigación sobre factores ambientales aquí presentada podría aportar nueva evidencia en un campo donde la literatura actual es limitada, dispersa y en ocasiones contradictoria. Además, puesto que la variabilidad de la incidencia de HSAe en distintas regiones sugiere que los factores geográficos, socioeconómicos y de estilo de vida modulan en parte el riesgo, es de vital importancia contar con datos centrados concretamente en nuestra población.

Contar con nuevos estudios rigurosos y contextualizados en una población mediterránea, permitiría refinar modelos predictivos de riesgo de HSAe en nuestro entorno, integrando variables ambientales junto con factores clásicos de riesgo individual. Esto permitiría diseñar políticas de prevención primaria adaptadas a nuestro contexto geográfico y planificar una mejor distribución de los recursos sanitarios necesarios para tratar a los pacientes con HSAe. Además, los datos generados podrían servir para impulsar líneas de

investigación traslacional que exploren los mecanismos fisiopatológicos que relacionan HSAe y factores ambientales.

2.3. Justificación personal

Esta tesis viene justificada por mi especial interés en la patología neurovascular aneurismática y malformativa, a la que he tenido gran exposición a lo largo de los 5 años de mi residencia.

El Hospital Universitari Germans Trias i Pujol participa en la Gran Guardia de HSAe desde el año 2015, en la que de forma rotativa, cada 6 fines de semana, es el centro receptor de todos los pacientes afectos de HSAe, por lo que siempre intenté ser el residente de guardia durante esos días para aumentar mi contacto con el manejo complejo de estos pacientes.

A esto se suma que realicé mi rotación externa en la unidad de Neurocirugía Vascular del Servicio de Neurocirugía de la Christian-Doppler-Klinik Uniklinikum Salzburg, pudiendo observar diversas técnicas microquirúrgicas y endovasculares.

Este interés por la patología neurovascular me ha llevado a preguntarme qué factores pueden precipitar la HSAe en nuestro entorno.

Estamos habituados como neurocirujanos a tratar la patología aneurismática cerebral una vez ya se ha producido la ruptura del aneurisma, ocasionando una HSAe, teniendo un gran impacto en la calidad de vida del paciente y sus familiares. Esto me llevó a preguntarme ¿y si pudiéramos evitar o predecir la rotura aneurismática?

En nuestra práctica clínica habitual tenemos como neurocirujanos la impresión que existe cierta estacionalidad en cuanto a la incidencia de HSAe y en la literatura existe cierta controversia y resultados contradictorios en cuanto al papel que juegan la estacionalidad, los factores meteorológicos y los de contaminación atmosférica en la precipitación de la HSAe.

Además, entre marzo de 2020 y marzo del 2022 se realizó el estudio de incidencia poblacional de HSAe en población catalana HSACat, obteniendo de esta manera la oportunidad de estudiar ciertos factores precipitantes de HSAe.

Por todo lo anteriormente mencionado, decidí realizar esta tesis para estudiar la influencia de la estacionalidad, los factores meteorológicos y los de contaminación atmosférica sobre la incidencia de HSAe en una población mediterránea.

3. Objetivos

3. Objetivos

Objetivo principal

1. Estudiar la relación entre la estacionalidad, los cambios de presión atmosférica, los cambios de temperatura y la contaminación atmosférica con la incidencia de la HSAe en una población mediterránea.

Objetivos secundarios

2. Evaluar el papel de la radiación solar global y la humedad ambiental sobre la incidencia de la HSAe.
3. Estudiar la posible relación entre los contaminantes atmosféricos y la incidencia de vasoespasma en pacientes con HSAe
4. Estudiar la relación entre la estacionalidad, los cambios de presión atmosférica, los cambios de temperatura y la contaminación atmosférica con la mortalidad intrahospitalaria de la HSAe en la población mediterránea.
5. Estudiar la relación entre la estacionalidad, los cambios de presión atmosférica, los cambios de temperatura y la contaminación ambiental con las complicaciones de la HSAe en una población mediterránea.

4. Metodología

4. Metodología

4.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional analítico de tipo cohorte epidemiológica.

Los datos clínicos, la fecha y lugar de la hemorragia se han recogido de manera prospectiva del estudio HSACat, estudio de incidencia multicéntrico de HSAe en Cataluña, en donde participaron todos los hospitales tratantes de HSAe de la Comunidad Autónoma. La investigadora principal del estudio HSACat en el Hospital Germans Trias i Pujol fue la Dra. Ana Rodríguez Hernández (directora de la tesis), solicitándose el acceso a los datos del estudio al promotor del estudio (Plan director de la Enfermedad Vascular Cerebral. Fundación Ictus).

Posteriormente de manera retrospectiva se recogieron los datos meteorológicos, atmosféricos y de contaminación atmosférica.

Las cohortes se analizaron según la incidencia de HSAe y su exposición a las diferentes variables del estudio.

4.2. Selección de la muestra

4.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

En el estudio HSACat (PI-19-232) se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

- Criterios de inclusión:
 - Mayores de 18 años
 - HSAe aneurismática o no aneurismática/perimesencefálica
 - Firma de consentimiento informado
 - Estar recogido el municipio de residencia del paciente
- Criterios de exclusión:
 - HSA secundaria a traumatismo craneoencefálico
 - HSA secundaria a disección arterial
 - HSA secundaria a aneurismas de origen infección/micótico

Además, para la recogida de datos para el estudio AtmoSAH (PI-22-265) se añadieron los siguientes criterios de inclusión:

- Estar recogido el municipio de residencia habitual del paciente
- Estar recogida la fecha del inicio de los síntomas de la hemorragia

4.2.2. Cálculo del tamaño muestral

Dado que la muestra proviene de un estudio poblacional (HSACat) con muestreo exhaustivo durante el periodo, no se realizó un cálculo de tamaño muestral a priori. Sin embargo, considerando que la incidencia anual de HSA en nuestro medio suele situarse entre 6 y 10 casos por millón de habitantes (aproximadamente 0,15 casos por 100.000 habitantes por semana), se realizó un cálculo retrospectivo del poder estadístico para detectar una razón de riesgo (RR) de 1,5 mediante modelos de regresión de Poisson. Se utilizó un RR de 1,5 al ser una magnitud de efecto moderada.

Con una muestra de 250 casos, el poder estimado para detectar dicha asociación es del 11%. Esto indica que, si bien la muestra es representativa y exhaustiva para la población catalana, el estudio puede presentar limitaciones para identificar asociaciones pequeñas o moderadas con significación estadística. No obstante, la robustez del diseño poblacional y el análisis ajustado por factores temporales y ambientales permitirán explorar tendencias relevantes en la incidencia de HSA.

4.2.3. Variables del estudio

La hoja de recogida de datos se organizó en formato Microsoft Excel, que se exportó posteriormente al programa de análisis estadístico Jamovi para su análisis.

Variables clínicas recogidas en el estudio HSACat (PI-19-232):

- Datos relacionados con el sangrado:
 - Fecha de inicio de síntomas
 - Fecha de ingreso hospitalario
- Datos demográficos:
 - Edad
 - Sexo
 - Estado funcional previo en la escala de Rankin modificada (mRS) (Tabla 4)
- Estado neurológico al ingreso:

- GCS (Anexo 1)
- WFNS (Tabla 2)
- H&H (Tabla 2)
- Datos radiológicos en la primera TC craneal:
 - Escala de Fisher modificada (Tabla 3)
 - Presencia de hematoma intraparenquimatoso
 - Presencia de hemorragia intraventricular
 - Presencia de hidrocefalia
 - Presencia de edema cerebral global
- Datos relacionados con el aneurisma:
 - Presencia
 - Localización
 - Tamaño
- Datos relacionados con el tratamiento del aneurisma en caso de existencia:
 - Tipo de tratamiento
 - Endovascular
 - Quirúrgico
 - Abstención terapéutica
- Complicaciones intrahospitalarias:
 - Resangrado en las primeras 72 horas
 - Vasoespasmo angiográfico
 - Vasoespasmo clínico
 - Isquemia cerebral tardía
 - Hidrocefalia
 - Crisis epilépticas
- Datos relacionados con la estancia hospitalaria:
 - Días de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos
 - Muerte intrahospitalaria
 - Destino al alta hospitalaria

A partir de los datos de la fecha del sangrado se recogió la estacionalidad en el hemisferio norte, definiéndose de la siguiente manera:

- Primavera (21 de marzo a 21 de junio)

- Verano (22 de junio a 23 de septiembre)
- Otoño (24 de septiembre a 21 de diciembre)
- Invierno (22 de diciembre a 20 de marzo)

A partir del municipio catalán de residencia de los pacientes se obtuvo:

- Municipio
- Comarca
- Provincia

Variables atmosféricas/meteorológicas que se recogieron del Servei Metereològic de Catalunya (Meteocat):

- Temperatura (°C)
 - Media del mes en el que se produce el sangrado
 - Temperatura máxima, mínima y la diferencia el día del sangrado y de los 3 días previos al mismo.
- Presión atmosférica (hPA):
 - Media del mes en el que se produce el sangrado
 - Presión atmosférica máxima, mínima y la diferencia el día del sangrado y de los 3 días previos al mismo.
- Radiación solar global (MJ/m²)
 - Media del mes en el que se produce el sangrado
 - Radiación solar global del día de sangrado y de los 3 días previos
- Humedad ambiental (%):
 - Media del mes en el que se produce el sangrado
 - Humedad ambiental del día de sangrado y de los 3 días previos

Variables que se recogieron de la base de datos de contaminación atmosférica de la Conselleria de Medi Ambient de la Generalitat de Catalunya:

- Media del mes del sangrado, valor máximo y mínimo, si procede, del día del sangrado y de los tres días previos:
 - Dióxido de azufre (SO₂)
 - Dióxido de nitrógeno (NO₂)
 - Ozono (O₃)
 - Monóxido de carbono (CO)

- Partículas en suspensión con un diámetro de 10 micrómetros o menos (PM_{10})
- Partículas en suspensión con un diámetro de 2,5 micrómetros o menos ($PM_{2,5}$)

4.3. Recogida de datos

Los datos clínicos, la fecha y el lugar de residencia de los pacientes con HSAe se recogieron de manera prospectiva dentro del estudio HSACat.

Conociendo los datos de la fecha y el municipio de residencia de los pacientes se recogieron de manera retrospectiva los datos de:

1. Los datos de contaminación atmosférica desde las aproximadamente 100 estaciones de medición de la Conselleria de Medi Ambient de la Generalitat de Catalunya, estando estos datos disponibles en su página web.
2. Los datos meteorológicos/atmosféricos desde las 190 estaciones de medición del Servei Meteorològic de Catalunya, estando estos datos disponibles en su página web.

En todos los casos se recogieron los datos de la estación más cercana al municipio de residencia del paciente, no habiendo una distancia mayor a 50 kilómetros entre estos.

4.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Jamovi, basado en el lenguaje de programación R. Se estableció un nivel de significancia estadística de $p < 0,05$, correspondiente a un error alfa del 5%. Todos los intervalos de confianza se calcularon al 95% (IC95%).

Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Para las variables cuantitativas continuas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión: cuando la variable presentaba distribución normal, se informó la media y su IC95%; en caso contrario, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico (RIC). La normalidad de las variables se evaluó mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

El análisis bivariado:

- Para la comparación de variables categóricas, se empleó la prueba de Chi-cuadrado. En aquellos casos donde no se cumplían los supuestos de aplicabilidad

(frecuencias esperadas menores de 5 en más del 20% de las celdas), se utilizó la prueba exacta de Fisher.

- Para las variables cuantitativas continuas, se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes, previa verificación de los supuestos de normalidad (Shapiro-Wilk) y homogeneidad de varianzas (prueba de Levene). Cuando no se cumplió el supuesto de normalidad, se recurrió a la prueba no paramétrica de Wilcoxon-Mann-Whitney.

Se calculó la incidencia de HSAe por estación del año. A partir de estos datos, se estimó el riesgo relativo (RR) para cada periodo temporal, tomando como referencia la estación con menor incidencia observada. Para el cálculo de las incidencias se utilizan los datos de población del Instituto de Estadística de Cataluña, con una población de 7.732.756 habitantes.

Además, se compararon los datos entre los grupos de pacientes con HSA aneurismática y HSA no aneurismática, aplicando los mismos criterios de análisis estadístico descritos anteriormente.

Para explorar la asociación entre factores ambientales y la incidencia de HSAe, se realizaron dos modelos principales de regresión de Poisson con corrección por sobredispersión, ajustados por variables de confusión y tendencias temporales. Se realizaron dos enfoques analíticos:

1. Análisis mensual: Se relacionaron los valores promedio mensuales de los factores meteorológicos y de los contaminantes atmosféricos con la incidencia mensual de HSAe. Este análisis permitió evaluar asociaciones a nivel agregado, considerando posibles tendencias estacionales y de largo plazo.
2. Análisis diario: Se consideraron los valores diarios de los factores ambientales correspondientes al día del evento y los tres días previos a la aparición de la HSAe, con el objetivo de detectar posibles efectos inmediatos o retardados. Esta aproximación permite estudiar exposiciones agudas y su relación temporal con la aparición del evento.

Ambos modelos se ajustaron para controlar posibles variables de confusión asegurando una estimación más precisa de los efectos de los factores ambientales sobre la incidencia de HSAe. Se realizaron gráficos del modelo de regresión de Poisson en los casos donde hubiera significancia estadística.

Además, se llevaron a cabo análisis adicionales para explorar la relación entre los niveles de contaminación ambiental y variables meteorológicas con la aparición de complicaciones clínicas:

- Hidrocefalia aguda
- Mortalidad intrahospitalaria
- Vasoespasmo angiográfico y clínico
- Edema inicial
- Isquemia
- Hematoma intraparenquimatoso

Estos eventos se modelaron mediante regresión logística multivariante, permitiendo estimar el riesgo asociado a distintos factores ambientales tras ajustar por variables clínicas relevantes. Además, se realizaron dos modelos por cada complicación (variable dependiente), uno en el que se tienen en cuenta los valores mensuales y otro en el que se tienen en cuenta los valores del día de la hemorragia y los tres días previos. Se utilizó como nivel de referencia la ausencia del factor (“No”), especificándose en cada tabla. La capacidad discriminativa de los modelos de regresión logística para predecir complicaciones de la HSAe se evaluó mediante curvas ROC y el área bajo la curva (AUC). Asimismo, se estimaron la sensibilidad y la especificidad en un punto de corte de 0,5, con el fin de valorar la precisión del modelo como herramienta predictiva.

4.5. Aspectos éticos

El estudio se llevó a cabo siguiendo los principios éticos para la investigación clínica en seres humanos, la declaración de Helsinki revisada en Brasil en 2013 y las directrices de Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización del 2016.

Los datos de los pacientes se trataron de manera anonimizada y su almacenamiento y gestión cumplieron con el Reglamento General de Protección de Datos.

El Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol aprobó tanto el estudio HSACat (PI-19-232) (Anexo 2) como la realización y desarrollo del estudio de esta tesis doctoral denominado AtmoSAH (PI-22-265) (Anexo 3).

5. Resultados

5. Resultados

5.1. Análisis descriptivo de la muestra

La base de datos inicial del estudio HSACat, estudio que se llevó a cabo entre marzo de 2020 y marzo de 2022, tenía un total de 305 pacientes. Una vez aplicados los criterios de inclusión y exclusión del estudio AtmoSAH la muestra final fue de 250 pacientes tras excluirse 55 pacientes por ausencia de datos sobre el domicilio habitual y al desconocerse la fecha del inicio de los síntomas (figura 2).

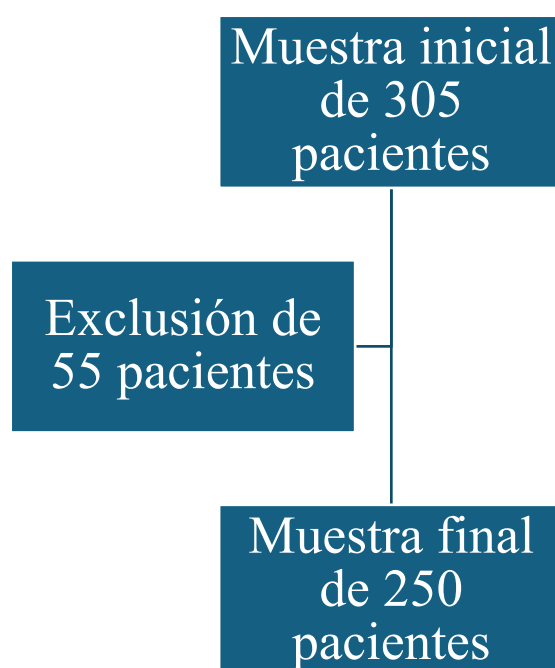


Figura 2. Diagrama de flujo de la muestra final del estudio.

5.1.1. Variables demográficas y clínicas

La muestra se compone de pacientes jóvenes con una media de edad de 57,2 años (DE 13,4) siendo el 61% (152/250) de sexo femenino, con antecedentes de HTA en el 34% (74/250) de los pacientes, de tabaquismo en el 30% (74/250) de los pacientes y el 12% (29/250) de los pacientes tomaban antiagregantes y/o anticoagulantes. La gran mayoría de los pacientes presentan un mRS de 0 (224/250 (89,4%)). Un 36,4% (91/250) de los pacientes presenta un mal grado clínico inicial, definido como grado 4 o 5 en la escala de

la WFNS y el 63,6% (159/250) un buen grado clínico inicial (WFNS 1-3). Los datos demográficos y clínicos iniciales se encuentran resumidos en la tabla 7.

Tabla 7. Datos demográficos y clínicos de la muestra.

Variables		
Edad (años), media (DE)	57,2 (13,4)	
Sexo, n (%)	Mujer	152/250 (61)
	Hombre	98/250 (39)
Antecedentes, n (%)	Tabaquismo	74/250 (30)
	HTA	84/250 (34)
	Antiagregación y/o anticoagulación	29/250 (12)
GCS, mediana (RIC)	14 (6-15)	
mRS, n (%)	0	224/250 (89,6)
	1	16/250 (6,4)
	2	4/250 (1,6)
	3	6/250 (2,4)
WFNS, n (%)	1	58/250 (23,2)
	2	70/250 (28)
	3	31/250 (12,4)
	4	25/250 (10)
	5	66/250 (26,4)

Abreviaturas: desviación estándar (DE), hipertensión arterial (HTA), Glasgow Coma Scale (GCS), rango intercuartílico (RIC), modified Rankin Scale (mRS), escala de la World Federation of Neurosurgeons (WFNS).

5.1.2. Variables radiológicas iniciales

Por lo que respecta a las variables radiológicas se observa que la mayoría de los pacientes presentan un alto grado en la escala mFisher, apreciándose en 182 (72,8%) un grado 4. Un total de 47 (18,8%) de los pacientes presentaron un hematoma intraparenquimatoso con un volumen mediano de 15cc (RIC 21,5). Un 53,2% (133/250) presentaron hidrocefalia aguda, un 68,8% (172/250) hemorragia intraventricular y un 18,8% (47/250) edema cerebral difuso en la TC craneal inicial. Los hallazgos radiológicos iniciales se resumen en la tabla 8.

Tabla 8. Se observan los hallazgos radiológicos en la TC craneal inicial.

Variables		
mFisher, n (%)	1	13 (5,2)
	2	16 (6,4)
	3	39 (15,6)
	4	182 (72,8)
Hematoma, n (%)	47/250 (19%)	
Volumen hematoma (cc), mediana (RIC)	15 (21,5)	
Hemorragia intraventricular, n (%)	172/250 (68,8)	
Hidrocefalia aguda, n (%)	133/250 (53,2%)	
Edema cerebral difuso, n (%)	47/250 (18,8%)	

Abreviaturas: modified Fisher Scale (mFisher), rango intercuartílico (RIC).

5.1.3. Variables aneurismáticas

En 183 (73%) pacientes se observa HSAe de origen aneurismático y en los 67 (27%) pacientes restantes, de origen no aneurismático (figura 3).

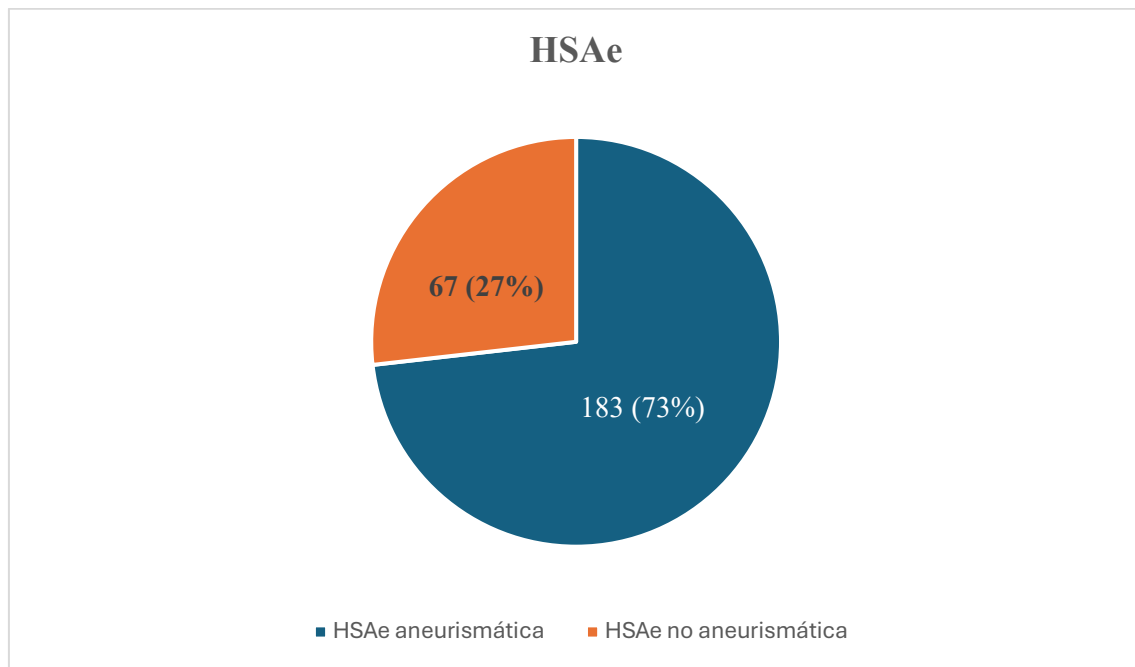


Figura 3. Muestra proporción de HSAe de origen aneurismático y no aneurismático. Abreviaturas: hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAe).

En la tabla 9 se resumen los datos aneurismáticos de los pacientes con HS Ae de origen aneurismático. La mayoría de los pacientes presentan aneurismas de circulación anterior (149/250 (59,6%)), siendo las localizaciones más frecuentes en la AComA (58/183 (31,7%)), en la ACM (36/183 (19,7%)), en la AComP (32/183 (17,5%)) y en la ACI (23/183 (12,6)). Un 22,4% (41/183) de los pacientes presentaron aneurismas múltiples. Y en cuanto al tamaño se observa una mediana de cuello de 3,2mm (RIC 2,3mm) y una mediana de saco de 6mm (RIC 5mm).

Tabla 9. Muestra un resumen de los datos aneurismáticos.

Variables		
Localización, n (%)	AComA	58/183 (31,7)
	ACM	36/183 (19,7)
	AComP	32/183 (17,5)
	ACI	23/183 (12,6)
	Otras localizaciones	14/183 (7,7)
	PICA	11/183 (6)
	Basilar	8/183 (4,4)
	ACS	1/183 (0,5)
Lateralidad, n (%)	Derecha	66/183 (36)
	Izquierda	51/183 (27)
	Línea media	66/183 (36)
Aneurismas múltiples, n (%)	41/183 (22,4)	
Cuello (mm), mediana (RIC)	3,2 (2,3)	
Saco (mm), mediana (RIC)	6 (5)	

Abreviaturas: arteria comunicante anterior (AComA), arteria cerebral media (ACM), arteria comunicante posterior (AComP), arteria carótida interna (ACI), arteria cerebelosa posteroinferior (PICA), arteria cerebelosa superior (ACS).

5.1.4. Complicaciones asociadas a la HS Ae

En cuanto a las complicaciones tras el sangrado inicial se observa un bajo número de resangrados (10/250 (4%)) y mayor vasoespismo angiográfico (71/250 (28,4%)) que clínico (33/250 (13,2%)). Las crisis epilépticas se presentaron en el 10% (25/250) de los pacientes y la isquemia en el 17,2% (43/250). Se resumen las complicaciones en la tabla

10. Por lo que respecta a la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y la mortalidad intrahospitalaria se observa una estancia mediana en UCI de 8,5 días (RIC 13). Un total de 53 pacientes fallecieron durante el ingreso hospitalario, representando un 21,2% de la muestra.

Tabla 10. Se observan las complicaciones inherentes a la HSAe.

Variables	
Resangrado, n (%)	10/250 (4)
Vasoespasma angiográfico, n (%)	71/250 (28,4)
Vasoespasma clínico, n (%)	33/250 (13,2)
Crisis epilépticas, n (%)	25/250 (10)
Isquemia, n (%)	43/250 (17,2)

5.1.5. Incidencia estacional de la HSAe

Se observa mayor incidencia en invierno, con 0,59 casos cada 100.000 habitantes y menor incidencia en verano, donde esta baja a 0,27 casos cada 100.000 habitantes. En la tabla 11 se recogen los datos de incidencia y el RR utilizando como referencia la estación con menor incidencia, que es el verano. Por tanto, en invierno hay 2,19 (IC95% 1,83-2,54; $p < 0,05$) veces más riesgo de presentar una HSAe que en verano. Se encuentran los datos resumidos en la tabla 11 y en la figura 4. Además, en la figura 5 encontraremos el número de casos agrupados por mes del año, observándose que el mes con mayor número de casos es marzo con 33 casos.

Tabla 11. Se observa la incidencia estacional de la HSAe en la población catalana.

Estación	n (%)	Incidencia/100.000 habitantes	RR (IC95%)	Valor-p
Verano	42 (16,8)	0,27	Referencia	
Otoño	72 (28,8)	0,47	1,74 (1,37-2,11)	<0,05*
Invierno	91 (36,4)	0,59	2,19 (1,83-2,54)	<0,05*
Primavera	45 (18)	0,29	1,07 (0,66-1,48)	0,34

Abreviaturas: riesgo relativo (RR), intervalo de confianza al 95% (IC95%). Valor-p <0,05*.

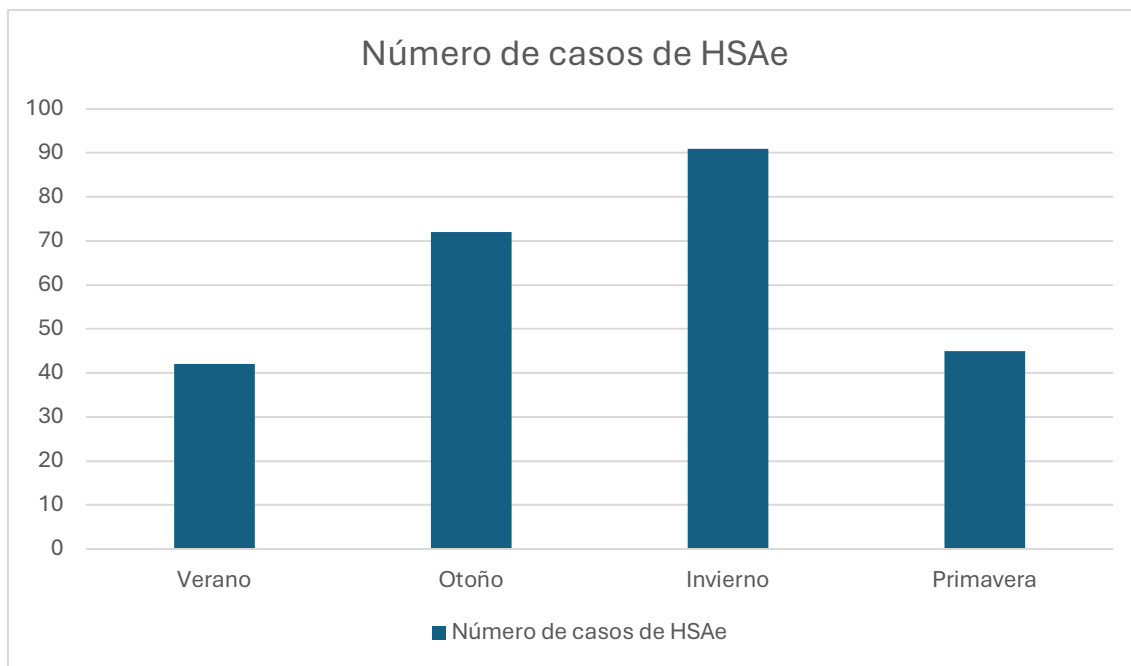


Figura 4. Número de casos de HSAe por estación del año.

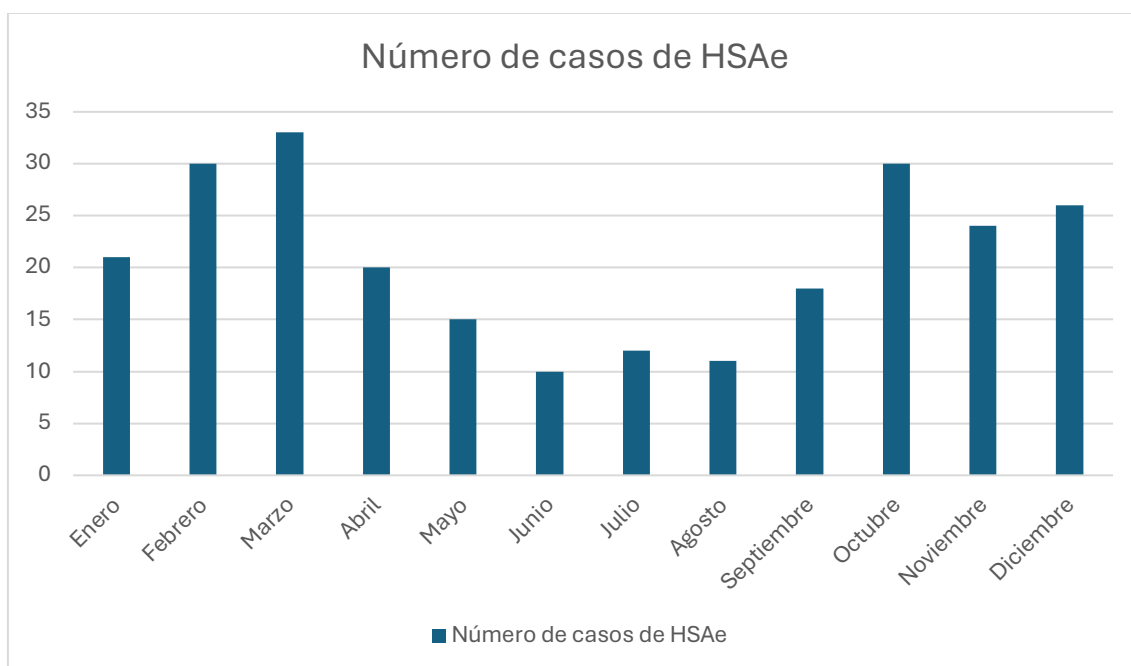


Figura 5. Número de casos de HSAe por mes del año.

5.1.6. Hora de inicio de los síntomas y lugar de residencia de los pacientes con HSAe

Se divide el día en cuatro franjas horarias 0-6h, 6-12h, 12-18h y 18-24h para estratificar la hora del inicio de los síntomas de la hemorragia, resumiéndose los datos en la figura 6.

La mayoría de los casos se presentan en la franja horaria de 6-12h (93/250 (37,2%)) y el menor número de casos en la franja horaria de 0-6h (22/250 (8,8%)).

También se recoge a través del municipio de residencia habitual del paciente la comarca de residencia del paciente, siendo las comarcas con mayor número de casos de HSAe el Barcelonés (88/250 (35,2%)), Vallès Occidental (32/250 (12,8%)), Baix Llobregat (18/250 (7,2%)), Segrià (9/250 (3,6%)), Maresme (8/250 (3,2%)), Osona (8/250 (3,2%)), Tarragonés (8/250 (3,2%)), Anoia (7/250 (2,8%)), Gironés (7/250 (2,8%)), Selva (7/250 (2,8%)) y Vallès Oriental (7/250 (2,8%)). En la figura 7 se recoge el número de casos por provincias.

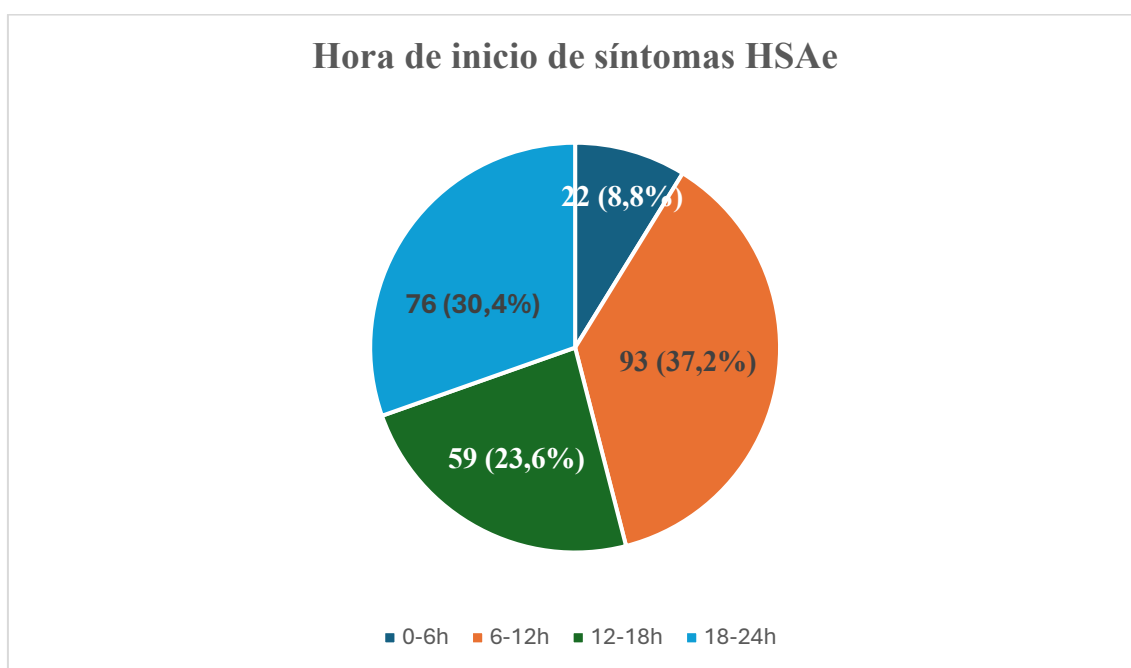


Figura 6. Se observan los datos de la hora de inicio de los síntomas de la HSAe por intervalos horarios.

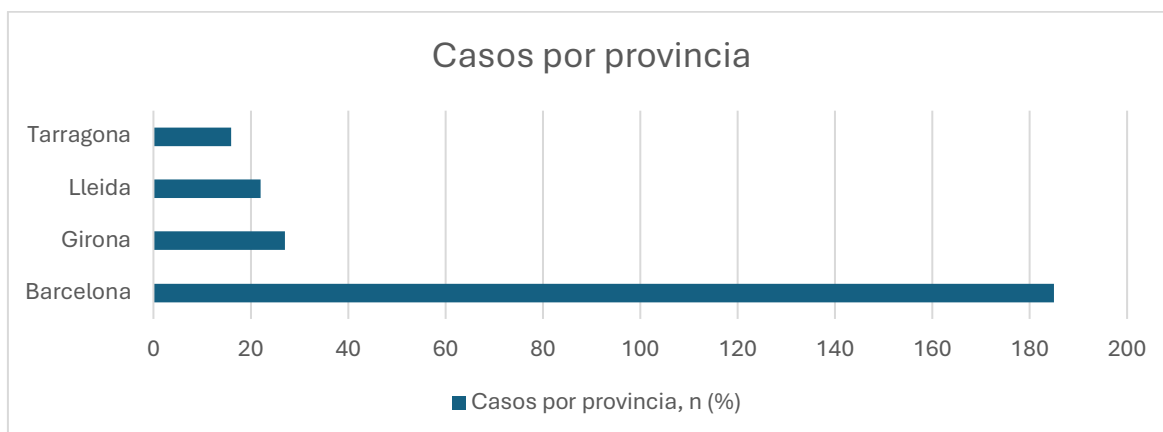


Figura 7. Muestra la comparación del número de casos por provincia. 185 (74%) casos en Barcelona, 27 (10,8%) casos en Girona, 22 (8,8%) casos en Lleida y 16 (6,4%) caso en Tarragona.

5.1.7. Variables meteorológicas y de contaminación atmosférica

Se presentan los datos de las variables meteorológicas de las medias del mes en el que se produce la HSAe, realizando la media con los datos de las estaciones tanto meteorológicas (tabla 12) como de contaminación atmosférica (tabla 13) más cercanas al municipio de residencia del paciente. Estas tablas son las que posteriormente se utilizarán para la realización de la regresión de Poisson.

Tabla 12. Se observa el conteaje de HSAe con las medias de las variables meteorológicas del mes en el que se produce la hemorragia.

Mes y año	Contaje HSAe (n)	mT (°C)	mP (hPa)	mRS (MJ/m2)	mHA (%)	dT (°C)	dP (hPa)
Marzo 2020	10	12,66	1016,8	16,2	78,37	6,4	27,6
Abril 2020	4	15	1016,1	21,3	83,19	7,2	22,4
Mayo 2020	0	19,48	1016,7	26,7	79,05	5,7	23,6
Junio 2020	5	21,5	1014,6	29,6	80,59	7,9	18,2
Julio 2020	1	25,3	1016,5	25,8	78,71	4,1	9,1
Agosto 2020	5	25,4	1014,1	25,5	79,05	7,7	14,2
Septiembre 2020	5	21,9	1016,8	18,6	73,71	7,2	14,6
Octubre 2020	10	16,8	1016,1	15	71,38	6,4	30,8
Noviembre 2020	6	14,4	1022,6	10,1	82,38	6,6	22,1
Diciembre 2020	14	10,3	1012,4	6,6	70,36	7,6	33
Enero 2021	10	8,4	1014,6	7,8	72,44	10,7	23,5
Febrero 2021	18	12,3	1018,5	2,8	82,99	6,9	33,1
Marzo 2021	18	12	1022,4	19,8	80,48	5,9	18,3
Abril 2021	16	13,6	1016,4	21,6	78,52	5	19,1
Mayo 2021	15	17,2	1016,5	23,5	81,8	7,9	16,5
Junio 2021	5	23	1016,7	28,9	77,87	6,2	13,7
Julio 2021	11	24	1013,7	27,3	57,57	4,2	12,5
Agosto 2021	6	24,6	1015,5	28,1	80,7	4,8	13,5
Septiembre 2021	13	23	1017,3	18	82,02	7,5	12
Octubre 2021	20	18	1019	10,7	81,7	8,5	18,3
Noviembre 2021	18	12,2	1014,5	4,2	73,73	11,3	28,8
Diciembre 2021	12	11	1018,2	8,8	76,4	9,3	23,9
Enero 2022	11	8,4	1025,9	10,5	71,19	7,1	25
Febrero 2022	12	11,1	1024,1	14	77,65	4,6	18
Marzo 2022	5	11,1	1024,1	5,1	83,14	5,7	27,7

Abreviaturas: hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAe), media temperatura mensual (mT), media presión atmosférica mensual (mP), media radiación solar (mRS), median humedad ambiental (mHA), diferencia de temperatura máxima y mínima mensual (dT), diferencia de presión atmosférica máxima y mínima mensual (mP).

Tabla 13. Se observa el contejo de HSAe con las medias de las variables de contaminación atmosférica del mes en el que se produce la hemorragia.

Mes y año	Contaje HSAe (n)	mSO ₂ (µg/m ³)	mNO ₂ (µg/m ³)	mO ₃ (µg/m ³)	mCO (µg/m ³)	mPM ₁₀ (µg/m ³)	mPM _{2,5} (µg/m ³)
Marzo 2020	10	1,03	32,56	42,18	0,32	40,5	25
Abril 2020	4	1,05	18,17	69,98	0,22	20,28	10,38
Mayo 2020	0	1,2	2	52,51	0,2	21	12,8
Junio 2020	5	3,43	1,79	60,29	0,1	14,19	6,93
Julio 2020	1	1,09	13,38	58,73	0,2	20,93	13,14
Agosto 2020	5	1,08	17,95	56,44	0,23	22	11,74
Septiembre 2020	5	1,13	17,35	52,71	0,24	19,15	11,34
Octubre 2020	10	1,07	13,76	52,31	0,24	16,41	9,85
Noviembre 2020	6	1,39	31,41	25,13	0,27	25,59	15,01
Diciembre 2020	14	2,56	28,8	10,09	0,4	18,22	13,74
Enero 2021	10	1,24	29,74	32,12	0,43	22,71	13,78
Febrero 2021	18	2,19	19,87	35,31	0,26	25,58	14,1
Marzo 2021	18	1,65	23,35	49,45	0,26	26,83	16,97
Abril 2021	16	1,59	20,1	63,37	0,23	18,07	10,86
Mayo 2021	15	1,24	16,37	70,44	0,21	18,07	10,86
Junio 2021	5	1,35	8,49	65,04	0,2	19,22	7,58
Julio 2021	11	1,58	13,88	60,3	0,2	21,14	11,03
Agosto 2021	6	1,13	13,15	58,76	0,21	23,64	13,36
Septiembre 2021	13	1,13	13,15	58,76	0,21	19,08	13,36
Octubre 2021	20	1,51	15,35	55,28	0,22	22,15	11,14
Noviembre 2021	18	1,24	19,18	27,3	0,39	18,6	9,56
Diciembre 2021	12	1,82	23,78	36,47	0,28	26,77	12,63
Enero 2022	11	2,08	27,88	30,19	0,28	18,22	18,22
Febrero 2022	12	2,14	31,42	35,89	0,29	26,77	26,77
Marzo 2022	5	2,1	36,22	35,48	0,26	15,38	15,38

Abreviaturas: hemorragia subaracnoidea espontánea (HSAe).

En la tabla 14 se muestran los datos de las medias de las variables meteorológicas y de contaminación atmosférica del día del inicio de los síntomas (día 0) y de los tres días previas al mismo (día -1, día -2 y día -3). Estos datos se utilizarán posteriormente para la regresión de Poisson teniendo en cuenta el día de la hemorragia y los tres días previos.

Tabla 14. Muestra los datos de las medias de las variables meteorológicas y de contaminación atmosférica del día del sangrado y los tres días previos del total de la muestra.

Variable	Día -3	Día -2	Día -1	Día 0
Tmed (°C); mediana (RIC)	13,4 (8,2)	13,3 (7,7)	13 (7,7)	13 (7,3)
Tmax (°C); mediana (RIC)	18,6 (7,2)	18,1 (7,1)	18,4 (7,3)	18,3 (7)
Tmin (°C); mediana (RIC)	9,15 (8,37)	9,15 (8,5)	9,1 (9,07)	8,9 (8,1)
Tdif (°C); mediana (RIC)	8 (6,3)	8,1 (5,65)	8,3 (6,3)	8,3 (6,3)
Pmed (hPa); media (DE)	1018 (6,62)	1018 (6,85)	1018 (6,38)	1019 (6,03)
Pmax (hPa); media (DE)	1020 (6,46)	1021 (6,18)	1021 (6,06)	1021 (5,76)
Pmin (hPa); media (DE)	1015 (6,95)	1016 (7,28)	1016 (6,68)	1016 (6,38)
Pdif (hPa); mediana (RIC)	3,9 (3,6)	3,9 (3,2)	3,8 (3,65)	3,8 (3,65)
RS (MJ/m ²); mediana (RIC)	12,1 (10,2)	12,9 (9,8)	13,3 (10,3)	12,4 (11,1)
HA (%); mediana (RIC)	73 (16,7)	71 (18)	73 (17)	72 (20)
SO ₂ (µg/m ³); mediana (RIC)	1,4 (1,03)	1,29 (1,04)	1,29 (1)	1,33 (1)
NO ₂ (µg/m ³); mediana (RIC)	18 (13,9)	18,9 (14,9)	19,1 (13,2)	19,2 (13,2)
O ₃ (µg/m ³); mediana (RIC)	49,1 (27,2)	49,1 (26,1)	48,8 (29)	50,4 (29,8)
CO (µg/m ³); mediana (RIC)	0,23 (0,11)	0,24 (0,129)	0,245 (0,12)	0,25 (0,13)
PM ₁₀ (µg/m ³); mediana (RIC)	19,4 (8,4)	19,7 (9,3)	20,1 (10,1)	20,5 (10,9)
PM _{2.5} (µg/m ³); mediana (RIC)	10,7 (6,3)	11 (6,9)	11,1 (6,46)	11,4 (7,22)

Abreviaturas: desviación estándar (DE), rango intercuartílico (RIC), temperatura media (Tmed), temperatura máxima (Tmax), temperatura mínima (Tmin), diferencia entre temperatura máxima y mínima (Tdif), presión atmosférica media (Pmed), presión atmosférica máxima (Pmax), presión atmosférica mínima (Pmin), diferencia entre presión atmosférica máxima y mínima (Pdif), radiación solar (RS), humedad ambiental (HA).

5.2. Análisis comparativo HSA aneurismática y HSA no aneurismática

De la muestra total de 250 pacientes 183 presentan HSA de origen aneurismático y 67 de origen no aneurismático, realizándose el análisis comparativo entre ambos grupos.

5.2.1. Variables demográficas y clínicas

Los pacientes con HSA de origen no aneurismático presentan una tendencia a ser más jóvenes (54,6 años (DE 12,6) vs. 58,2 años (DE 13,6); $p=0,062$). En cuanto al sexo se observan diferencias entre ambos estando más mujeres afectadas de HSA aneurismática, lo cual es al revés en la HSA no aneurismática, siendo más frecuente en hombres en nuestra muestra ($p=0,064$). No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tabaquismo ($p=0,376$), hipertensión arterial ($p=0,448$), ni en el uso de antiagregantes y/o anticoagulantes ($p=0,919$). Los pacientes con HSA aneurismática presenta un GCS inicial más bajo al compararlo con el grupo de HSA no aneurismática (13 (RIC 11) vs. 14 (1); $p<0,01$) y un peor grado clínico según la escala WFNS ($p<0,01$).

Tabla 15. Muestra el resumen de las variables demográficas y clínicas al ingreso comparando el grupo de HSA aneurismática y no aneurismática.

Variable			HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
Edad (años), media (DE)			58,2 (13,6)	54,6 (12,6)	0,062
Sexo, n (%)	Mujer		121 (48,4)	31 (12,4)	0,004*
	Hombre		62 (24,8)	36 (14,4)	
Antecedentes, n (%)	Tabaquismo	Si	57 (22,8)	17 (6,8)	0,376
		No	126 (50,4)	50 (20)	
	HTA	Si	64 (25,6)	20 (8)	0,448
		No	119 (47,6)	47 (18,8)	
	Antiagregante/ Anticoagulante	Si	8 (3,2)	21 (8,4)	0,919
		No	59 (23,6)	162 (64,8)	
GCS, mediana (RIC)			13 (11)	15 (1)	<0,01*
mRS, n (%)		1	162 (64,8)	62 (24,8)	0,367
		2	14 (5,6)	2 (0,8)	
		3	2 (0,8)	2 (0,8)	
		4	5 (2)	1 (0,4)	
WFNS, n (%)		1	56 (22,4)	42 (16,8)	<0,01*
		2	31 (12,4)	10 (4)	
		3	8 (3,2)	3 (1,2)	
		4	34 (13,6)	3 (1,3)	
		5	66 (26,4)	9 (3,6)	

Abreviaturas: desviación estándar (DE), hipertensión arterial (HTA), Glasgow Coma Scale (GCS), rango intercuartílico (RIC), modified Rankin Scale (mRS), escala de la World Federation of Neurosurgeons (WFNS). Valor-p <0,05*.

5.2.2. Variables radiológicas iniciales

En el grupo de HSA aneurismática se observa un mayor número de pacientes con un alto grado radiológico (mFisher 4 ($p<0,01$)), mayor número de hematomas intraparenquimatosos ($p<0,001$), mayor presencia de hemorragia intraventricular ($p<0,001$) y un mayor número de pacientes con edema cerebral difuso en la TC craneal inicial ($p=0,006$). Se observa una tendencia a un mayor número de pacientes con hidrocefalia aguda en el grupo de HSA aneurismática, aunque no llega a la significancia

estadística ($p=0,051$). No se observan diferencias entre ambos grupos al calcular el volumen de los hematomas intraparenquimatosos ($p=0,848$).

Tabla 16. Muestra los datos comparativos de las variables radiológicas iniciales comparando el grupo de HSA aneurismática y HSA no aneurismática.

Variable		HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
mFisher, n (%)	1	6 (2,4)	7 (2,8)	<0,01*
	2	8 (3,2)	8 (3,2)	
	3	22 (8,8)	17 (6,8)	
	4	147 (58,8)	35 (14)	
Hematoma intraparenquimatoso, n (%)	Si	45 (15)	2 (0,8)	<0,001*
	No	138 (55,2)	65 (26)	
Volumen hematoma (cc), mediana (RIC)		15 (21)	34 (32)	0,848
Hemorragia intraventricular, n (%)	Si	137 (54,8)	32 (12,8)	<0,001*
	No	46 (18,4)	32 (12,8)	
Hidrocefalia, n (%)	Si	102 (40,8)	28 (11,2)	0,051
	No	81 (32,4)	39 (15,6)	
Edema cerebral difuso	Si	42 (16,8)	5 (2)	0,006*
	No	141 (56,4)	62 (24,8)	

Abreviaturas: modified Fisher Scale (mFisher), rango intercuartílico (RIC). Valor-p <0,05*.

5.2.3. Complicaciones asociadas a la HSAe

En el grupo de pacientes con HSA aneurismática se observa mayor presencia de vasoespasma angiográfico ($p<0,001$), vasoespasma clínico ($p<0,001$), crisis epilépticas ($p=0,007$) e isquemia ($p=0,004$). No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a resangrado ($p=0,051$), aunque es importante remarcar que no se ha producido ningún resangrado en el grupo de HSA no aneurismática.

Tabla 17. Muestra el análisis comparativo de las complicaciones de la HSAe.

Variable		HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
Resangrado, n (%)	Si	10 (4)	0 (0)	0,051
	No	173 (69,2)	67 (26,8)	
Vasoespasma angiográfico, n (%)	Si	63 (25,2)	8 (3,2)	<0,001*
	No	120 (48)	59 (23,6)	
Vasoespasma clínico, n (%)	Si	32 (12,8)	1 (0,4)	<0,001*
	No	151 (60,4)	66 (26,4)	
Crisis epiléptica, n (%)	Si	24 (9,6)	1 (0,4)	0,007*
	No	159 (63,6)	66 (26,4)	
Isquemia, n (%)	Si	39 (15,6)	4 (1,6)	0,004*
	No	144 (57,6)	63 (25,2)	

Valor-p <0,05*.

5.2.4. Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y mortalidad intrahospitalaria

Se observa una estancia más prolongada en UCI en los pacientes con HSA aneurismática al compararlo con el grupo de HSA no aneurismática (10 días (RIC 13) vs. 5 días (RIC 8); $p < 0,001$). No se observan diferencias estadísticamente significativas al comparar la mortalidad intrahospitalaria entre ambos grupos ($p = 0,069$). La tabla 18 muestra la tabla de contingencia de la mortalidad intrahospitalaria.

Tabla 18. Se muestra tabla de contingencia de la mortalidad intrahospitalaria.

Variable		HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
Mortalidad intrahospitalaria, n (%)	Si	44 (17,6)	9 (3,6)	0,069
	No	139 (55,6)	58 (23,2)	

5.2.5. Frecuencia estacional

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de HSA aneurismática y no aneurismática en cuanto a la frecuencia de casos por estación ($p=0,703$).

Tabla 19. Muestra la tabla de contingencia de la frecuencia estacional comparando el grupo de HSA aneurismática y el grupo de HSA no aneurismática.

Estación, n (%)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
Otoño	53 (21,2)	19 (7,6)	0,703
Primavera	35 (14)	10 (4)	
Verano	32 (12,8)	10 (4)	
Invierno	63 (25,2)	28 (11,2)	

5.2.6. Hora de inicio de los síntomas de los pacientes con HSAe

No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la hora de aparición de los síntomas de HSAe al comparar ambos grupos ($p=0,566$).

Tabla 20. Muestra tabla de contingencia de los intervalos de la hora de inicio de los síntomas comparando el grupo de HSA aneurismática y el grupo de HSA no aneurismática.

Hora de inicio de síntomas, n (%)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
0-6h	17 (6,8)	5 (2)	0,566
6-12h	70 (28)	23 (9,2)	
12-18h	39 (15,6)	20 (8)	
18-24h	57 (22,8)	19 (7,6)	

5.2.7. Variables meteorológicas

Al realizar el análisis comparativo entre los grupos de HSA aneurismática y no aneurismática de las variables meteorológicas (tabla 21, tabla 22, tabla 23 y tabla 24)

teniendo en cuenta el día de la hemorragia (día 0) y los tres días previos (día -1, día -2 y día -3) destaca que la presión mínima el día previo al sangrado (día -1) es menor en el grupo de pacientes con HSA aneurismática (1016 hPa (DE 6,69) vs. 1017 hPa (DE 6,52); $p=0,048$). No se observan otras diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el resto de las variables ni en el análisis mensual (tabla 25).

Tabla 21. Se comparan los datos de ambos grupos teniendo en cuenta el día de la hemorragia (día 0) y los tres días previos (día -1,-2 y -3) la temperatura media, máxima, mínima y diferencia entre estas dos últimas diarias.

Temperatura (°C), mediana (RIC)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
Tmed -3	13 (7,85)	14,2 (8,25)	0,572
Tmax -3	18,2 (7,2)	19,6 (7,45)	0,441
Tmin -3	9 (8,25)	10,5 (7,85)	0,536
Tdif -3	8,9 (4,65)	8,3 (4,55)	0,872
Tmed -2	13,1 (6,85)	13,7 (8,1)	0,87
Tmax -2	17,9 (7,6)	18,9 (6,75)	0,33
Tmin -2	9 (8)	10 (9,4)	0,886
Tdif -2	8,9 (5)	9,4 (4,35)	0,488
Tmed -1	12,9 (7,1)	13,7 (8,05)	0,67
Tmax -1	17,9 (7,2)	20,1 (7,35)	0,301
Tmin -1	8,7 (8,35)	10,3 (9,95)	0,939
Tdif -1	9,2 (5,25)	9,3 (5,8)	0,645
Tmed 0	12,9 (6,75)	14,1 (8)	0,511
Tmax 0	18 (6,25)	20,1 (7,7)	0,172
Tmin 0	8,6 (7,85)	10 (9,55)	0,716
Tdif 0	9 (5,05)	9,6 (6,75)	0,335

Tabla 22. Se comparan los datos de ambos grupos teniendo en cuenta el día de la hemorragia (día 0) y los tres días previos (día -1,-2 y -3) la presión atmosférica media, máxima, mínima y diferencia entre estas dos últimas diarias.

Presión atmosférica (hPa)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
Pmed -3, media (DE)	1018 (6,74)	1018 (6,35)	0,686
Pmax -3, media (DE)	1020 (6,48)	1021 (6,43)	0,508
Pmin -3, mediana (RIC)	1016 (8,3)	1016 (7,45)	0,759
Pdif -3, mediana (RIC)	4,3 (3,3)	5 (3,25)	0,461
Pmed -2, media (DE)	1018 (6,93)	1019 (6,63)	0,315
Pmax -2, media (DE)	1021 (6,35)	1022 (6,05)	0,231
Pmin -2, mediana (RIC)	1016 (8,3)	1017 (6,9)	0,371
Pdif -2, mediana (RIC)	4,3 (3)	4,7 (3,2)	0,787
Pmed -1, media (DE)	1018 (6,28)	1020 (6,48)	0,079
Pmax -1, media (DE)	1021 (6)	1022 (6,2)	0,178
Pmin -1, media (DE)	1016 (6,69)	1017 (6,52)	0,048*
Pdif -1, mediana (RIC)	4,5 (3,75)	4,4 (2,45)	0,146
Pmed 0, media (DE)	1019 (6,22)	1019 (5,51)	0,6
Pmax 0, media (DE)	1021 (5,95)	1022 (5,26)	0,605
Pmin 0, mediana (RIC)	1017 (7,45)	1017 (5,45)	0,685
Pdif 0, mediana (RIC)	4,3 (3,4)	4,2 (3,15)	0,826

Valor-p <0,05*.

Tabla 23. Se comparan los datos de ambos grupos teniendo en cuenta el día de la hemorragia (día 0) y los tres días previos (día -1,-2 y -3) de la radiación solar diaria.

Radiación solar (MJ/m ²), mediana (RIC)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
RS -3	11,8 (10,4)	12,6 (8,5)	0,721
RS -2	12,4 (10,7)	13,2 (8,05)	0,328
RS -1	13,3 (11)	13,3 (9)	0,329
RS 0	12,1 (12,3)	13,1 (9,2)	0,311

Abreviaturas: radiación solar (RS).

Tabla 24. Se comparan los datos de ambos grupos teniendo en cuenta el día de la hemorragia (día 0) y los tres días previos (día -1,-2 y -3) de la humedad ambiental diaria.

Humedad ambiental (%), mediana (RIC)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
HA -3	72 (16,5)	73 (17,5)	0,569
HA -2	71 (17,5)	74 (16,5)	0,082
HA -1	72 (17)	73 (16,5)	0,471
HA 0	72 (20)	74 (16)	0,086

Abreviaturas: Humedad ambiental (HA).

Tabla 25. Muestra la comparación entre ambos grupos de los datos medios mensuales de la temperatura (mT), presión atmosférica (mP), radiación solar (mRS) y humedad ambiental (mHA).

Variable	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
mT (°C)	12,7 (6,8)	13 (5,85)	0,249
mP (hPa)	1017 (78,4)	1017 (78,7)	0,084
mRS (MJ/m ²)	12,3 (10,7)	13,3 (9,1)	0,32
mHA (%)	78,4 (9,06)	78,7 (9,16)	0,249

5.2.8. Variables de contaminación atmosférica

Se realiza el análisis comparativo entre el grupo de HSA aneurismática y no aneurismática teniendo en cuenta las variables de contaminación atmosférica. Analizando los datos del día de la hemorragia y los tres días previos destaca mayores niveles de SO₂ (tabla 26) el día previo a la hemorragia en los pacientes con HSA aneurismática (1,33 (RIC 0,96) vs. 1,13 (RIC 0,96); p=0,043), sin observarse otras diferencias estadísticamente significativas

en los niveles de NO₂ (tabla 27), O₃ (tabla 28), CO (tabla 29), PM₁₀ (tabla 30) y PM_{2.5} (tabla 31). La figura 8 muestra la comparación de los niveles de SO₂ el día de la hemorragia y los tres días previos comparando los niveles entre ambos grupos.

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos al realizar el análisis de los datos mensuales (tabla 32).

Tabla 26. Muestra el análisis comparativo de los niveles de SO₂ del día de la hemorragia y los tres días previos.

SO ₂ (µg/m ³), mediana (RIC)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
SO ₂ -3	1,42 (1,04)	1,25 (0,775)	0,544
SO ₂ -2	1,33 (0,93)	1,17 (0,76)	0,107
SO ₂ -1	1,33 (0,96)	1,13 (0,96)	0,043*
SO ₂ 0	1,33 (1)	1,35 (0,75)	0,533

Abreviaturas: rango intercuartílico (RIC). P-valor <0,05*.

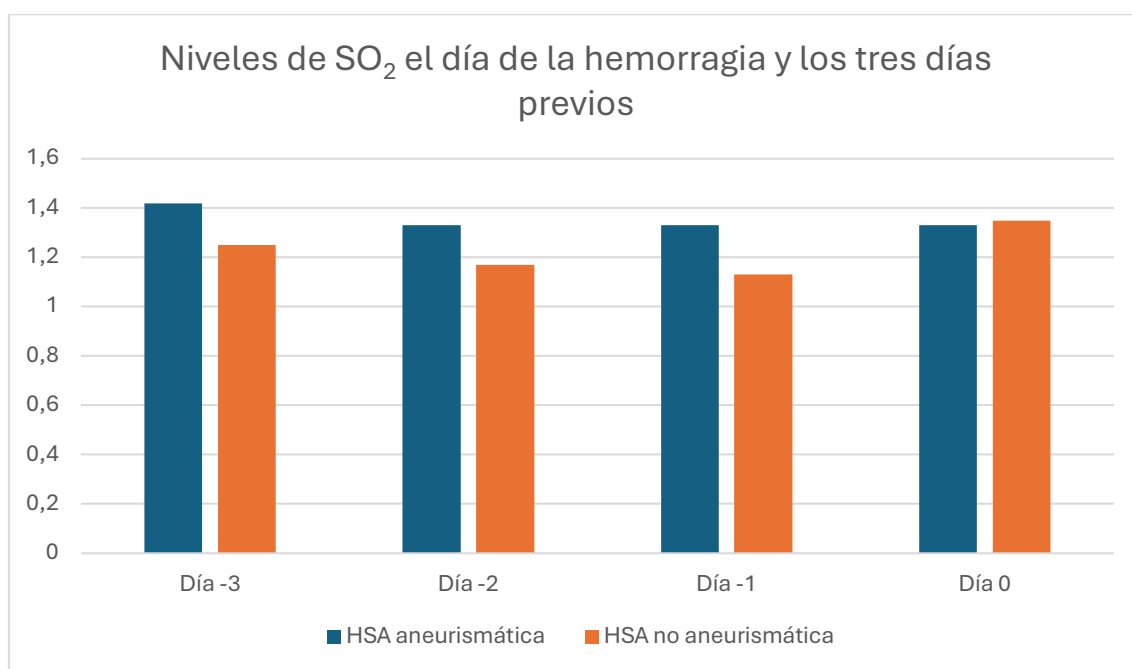


Figura 8. Gráfico que muestra la comparación de los niveles de SO₂ el día de la hemorragia y los tres días previos entre el grupo de HSA aneurismática y el grupo de HSA no aneurismática. Existiendo una diferencia estadísticamente significativa en el día -1, tal y como se aprecia en la tabla 26

Tabla 27. Muestra el análisis comparativo de los niveles de NO₂ del día de la hemorragia y los tres días previos.

NO ₂ (µg/m ³), mediana (RIC)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
NO ₂ -3	19,3 (14,3)	16,3 (13,4)	0,241
NO ₂ -2	18,5 (14,9)	19,1 (14,4)	0,877
NO ₂ -1	19,7 (12,6)	17,1 (13,3)	0,218
NO ₂ 0	19,5 (14,1)	18,4 (12,6)	0,495

Abreviaturas: rango intercuartílico (RIC).

Tabla 28. Muestra el análisis comparativo de los niveles de O₃ del día de la hemorragia y los tres días previos.

O ₃ (µg/m ³)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
O ₃ -3, media (DE)	46,9 (20,4)	48,5 (17,4)	0,58
O ₃ -2, mediana (RIC)	49,5 (25)	47,6 (23,5)	0,264
O ₃ -1, mediana (RIC)	48,9 (29,4)	48,6 (28,5)	0,874
O ₃ 0, mediana (RIC)	50,5 (31,6)	50,3 (25,2)	0,739

Abreviaturas: desviación estándar (DE), rango intercuartílico (RIC).

Tabla 29. Muestra el análisis comparativo de los niveles de CO del día de la hemorragia y los tres días previos.

CO (µg/m ³), mediana (RIC)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
CO -3	0,23 (0,11)	0,24 (0,11)	0,96
CO -2	0,24 (0,115)	0,24 (0,114)	0,709
CO -1	0,25 (0,115)	0,23 (0,12)	0,925
CO 0	0,25 (0,13)	0,25 (0,125)	0,732

Abreviaturas: rango intercuartílico (RIC).

Tabla 30. Muestra el análisis comparativo de los niveles de PM₁₀ del día de la hemorragia y los tres días previos.

PM ₁₀ (µg/m ³), mediana (RIC)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
PM ₁₀ -3	19,3 (8,45)	19,5 (7,86)	0,882
PM ₁₀ -2	19,7 (10)	19,7 (7,85)	0,885
PM ₁₀ -1	20,3 (9,49)	20 (11,3)	0,389
PM ₁₀ 0	20,4 (10,2)	22,3 (11,7)	0,438

Abreviaturas: rango intercuartílico (RIC).

Tabla 31. Muestra el análisis comparativo de los niveles de PM_{2,5} del día de la hemorragia y los tres días previos.

PM _{2,5} (µg/m ³), mediana (RIC)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
PM _{2,5} -3	10,8 (6,79)	10,2 (5)	0,227
PM _{2,5} -2	11 (6,85)	11 (6,6)	0,704
PM _{2,5} -1	11,4 (6,34)	10,4 (6,32)	0,43
PM _{2,5} 0	11,4 (6,84)	12,1 (7,11)	0,672

Abreviaturas: rango intercuartílico (RIC).

Tabla 32. Muestra el análisis comparativo de los niveles mensuales de los contaminantes atmosféricos recogidos en el estudio.

Variable, mediana (RIC)	HSA aneurismática (n=183)	HSA no aneurismática (n=67)	p-valor
mSO ₂	1,49 (0,882)	1,49 (0,68)	0,806
mNO ₂	20,3 (9,63)	19,2 (11,5)	0,3
mO ₃	47 (24,3)	51,2 (24,5)	0,998
mCO	0,25 (0,1)	0,26 (0,09)	0,945
mPM ₁₀	21,6 (7,66)	20,9 (7,77)	0,952
mPM _{2,5}	12,1 (4,6)	11,8 (4,48)	0,451

Abreviaturas: rango intercuartílico (RIC).

5.3. Factores precipitantes a medio plazo - Análisis de los valores mensuales en el mes de la HSAe

Se realiza la regresión univariante de Poisson teniendo en cuenta las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica, resumiéndose los datos en la tabla 33. En este análisis destaca la relación entre la temperatura media (IRR 0,953 (IC 95% 0,914-0,993); $p=0,016$) y la media de radiación solar (IRR 0,967 (IC 95% 0,939-0,995); $p=0,015$) con el número total de casos de HSAe, existiendo una disminución del riesgo.

Tabla 33. Análisis univariante mediante regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica con el número mensual de HSAe. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
mT	0,953	0,914-0,993	0,016*
dT	1,1	0,977-1,25	0,094
mP	1,01	0,949-1,08	0,661
dP	1,02	0,981-1,06	0,304
mRS	0,967	0,939-0,995	0,015*
mHA	0,991	0,947-1,04	0,674
mSO ₂	1,24	0,817-1,87	0,288
mNO ₂	1,01	0,981-1,04	0,472
mO ₃	0,992	0,976-1,01	0,32
mCO	10,03	0,325-309,9	0,164
mPM ₁₀	0,973	0,916-1,03	0,34
mPM _{2.5}	0,991	0,932-1,05	0,749

Abreviaturas: Temperatura media (mT), diferencia entre la temperatura máxima y mínima mensual (dT), presión atmosférica media (mP), diferencia entre la presión máxima y mínima mensual (dP), radiación solar media (mRS), humedad media (mHA). P-valor <0,05*.

Se realiza la regresión multivariante de Poisson teniendo en cuenta las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica, resumiéndose los datos en la tabla 34. En este análisis destaca la relación entre la radiación solar media (IRR 0,908 (IC 95% 0,839-0,983); $p=0,08$) con el número de casos de HSAe, existiendo una disminución del riesgo. Se muestra además en la figura 9 el gráfico del modelo de regresión de Poisson para la RS con respecto al número total de casos de HSAe.

Tabla 34. Análisis multivariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica con el número mensual de HSAe. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
mT	0,939	0,771-1,144	0,486
dT	0,945	0,736-1,214	0,622
mP	0,965	0,792-1,176	0,694
dP	0,952	0,852-1,064	0,33
mRS	0,908	0,839-0,983	0,008*
mHA	0,978	0,927-1,032	0,366
mSO ₂	1,619	0,566-4,629	0,318
mNO ₂	0,964	0,894-1,039	0,286
mO ₃	1,044	0,973-1,119	0,184
mCO	1,03	0,923-1,121	0,672
mPM ₁₀	1,029	0,957-1,108	0,39
mPM _{2.5}	1,02	0,915-1,138	0,689

Abreviaturas: Temperatura media (mT), diferencia entre la temperatura máxima y mínima mensual (dT), presión atmosférica media (mP), diferencia entre la presión máxima y mínima mensual (dP), radiación solar media (mRS), humedad media (mHA). P-valor <0,05*.

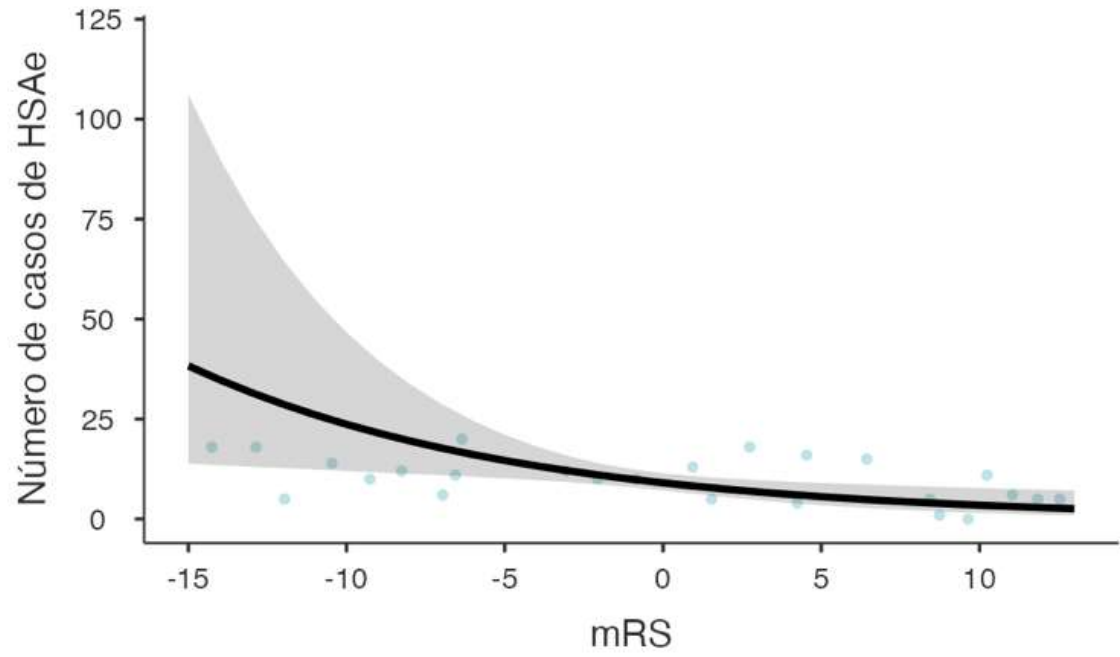


Figura 9. Relación entre la RS media y el número esperado de casos de HSAe según el modelo de regresión multivariante de Poisson. La línea negra representa la predicción del modelo de Poisson (conteo esperado), la banda gris el intervalo de confianza al 95% (incertidumbre de la predicción) y los puntos azules los casos observados.

Se realiza la regresión univariante de Poisson de los casos de HSAe aneurismática, destacando la relación entre la HSAe aneurismática y la media de temperatura (IRR 0,947 (IC95% 0,903-0,993); p=0,015) y la media mensual de RS (IRR 0,964 (IC95% 0,934-0,995); p=0,016).

Tabla 35. Análisis univariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica con el número mensual de HSAe aneurismática. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
mT	0,947	0,903-0,992	0,015*
dT	1,13	0,992-1,3	0,052
mP	1	0,926-1,08	0,998
dP	1,02	0,986-1,06	0,2
mRS	0,964	0,934-0,995	0,016*
mHA	0,983	0,938-1,03	0,424
mSO ₂	1,2	0,757-1,9	0,416
mNO ₂	1,02	0,991-1,05	0,349
mO ₃	0,989	0,973-1,01	0,179
mCO	1,04	0,992-1,08	0,085
mPM ₁₀	1,01	0,926-1,03	0,846
mPM _{2.5}	0,984	0,92-1,05	0,627

Abreviaturas: Temperatura media (mT), diferencia entre la temperatura máxima y mínima mensual (dT), presión atmosférica media (mP), diferencia entre la presión máxima y mínima mensual (dP), radiación solar media (mRS), humedad media (mHA). P-valor <0,05*.

Se realiza la regresión multivariante de Poisson de los casos de HS Ae aneurismática, destacando la relación entre la HS Ae aneurismática y la media mensual de RS (IRR 0,894 (IC95% 0,813-0,982); $p=0,009$). Se muestra además en la figura 10 el gráfico del modelo de regresión de Poisson para la RS con respecto al número de casos de HS Ae aneurismática.

Tabla 36. Análisis multivariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica con el número mensual de casos de HS Ae aneurismática. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
mT	0,919	0,741-1,14	0,395
dT	0,828	0,613-1,119	0,173
mP	1,021	0,815-1,279	0,843
dP	0,913	0,803-1,038	0,123
mRS	0,894	0,813-0,982	0,009*
mHA	0,984	0,925-1,047	0,571
mSO ₂	1,779	0,545-5,803	0,289
mNO ₂	0,946	0,863-1,037	0,191
mO ₃	1,04	0,962-1,124	0,275
mCO	1,03	0,997-1,05	0,33
mPM ₁₀	0,988	0,895-1,09	0,785
mPM _{2.5}	0,936	0,813-1,078	0,307

Abreviaturas: Temperatura media (mT), diferencia entre la temperatura máxima y mínima mensual (dT), presión atmosférica media (mP), diferencia entre la presión máxima y mínima mensual (dP), radiación solar media (mRS), humedad media (mHA). P-valor <0,05*.

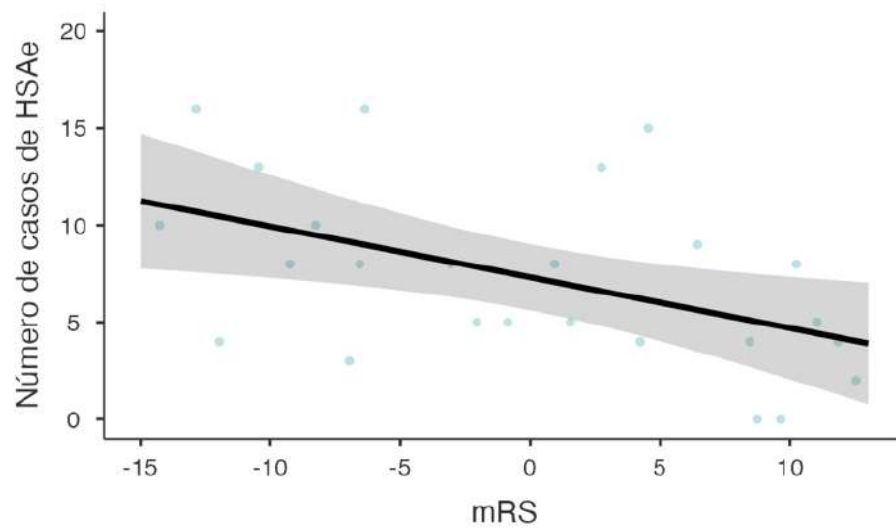


Figura 10. Relación entre la RS media y el número esperado de casos de HSAe según el modelo de regresión multivariante de Poisson para los casos de HSAe aneurismática. La línea negra representa la predicción del modelo de Poisson (conteo esperado), la banda gris el intervalo de confianza al 95% (incertidumbre de la predicción) y los puntos azules los casos observados.

Se realiza la regresión univariante (tabla 37) y multivariante (tabla 38) de Poisson de los casos de HSAe no aneurismática sin observarse asociaciones estadísticamente significativas.

Tabla 37. Análisis univariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica con el número mensual de HSAe no aneurismática. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
mT	0,969	0,912-1,03	0,276
dT	1,02	0,851-1,23	0,792
mP	1,05	0,963-1,15	0,239
dP	1,03	0,978-1,08	0,275
mRS	0,975	0,939-1,01	0,172
mHA	1,02	0,957-1,09	0,541
mSO ₂	1,2	0,702-2,05	0,482
mNO ₂	1,01	0,973-1,05	0,562
mO ₃	0,997	0,976-1,02	0,773
mCO	0,976	0,967-1,01	0,992
mPM ₁₀	1,04	0,982-1,09	0,17
mPM _{2.5}	1,04	0,98-1,11	0,157

Abreviaturas: Temperatura media (mT), diferencia entre la temperatura máxima y mínima mensual (dT), presión atmosférica media (mP), diferencia entre la presión máxima y mínima mensual (dP), radiación solar media (mRS), humedad media (mHA).

Tabla 38. Análisis multivariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica con el número mensual de HSAe no aneurismática. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
mT	0,985	0,713-1,36	0,91
dT	1,09	0,735-1,62	0,63
mP	0,99	0,72-1,36	0,951
dP	1	0,842-1,19	0,996
mRS	0,91	0,812-1,02	0,07
mHA	0,97	0,889-1,05	0,383
mSO ₂	1,42	0,283-7,09	0,638
mNO ₂	0,96	0,863-1,07	0,448
mO ₃	1,05	0,937-1,17	0,37
mCO	1,03	0,94-1,05	0,803
mPM ₁₀	1,04	0,935-1,15	0,441
mPM _{2.5}	1,11	0,948-1,31	0,145

Abreviaturas: Temperatura media (mT), diferencia entre la temperatura máxima y mínima mensual (dT), presión atmosférica media (mP), diferencia entre la presión máxima y mínima mensual (dP), radiación solar media (mRS), humedad media (mHA).

5.4. Factores precipitantes a corto plazo - Análisis de los valores del día de la hemorragia y los tres días previos

Se realiza la regresión univariante (tabla 39) y multivariante (tabla 40) analizando los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos. En el análisis univariante se observa que el valor de PM_{2.5} (IRR 1,016 (CI 95% 1,01-1,033); p<0,05) es estadísticamente significativo con un aumento del riesgo. En el análisis de Poisson univariante no se observan otras diferencias estadísticamente significativas y tampoco en el análisis multivariante. Se muestra además en la figura 11 el gráfico del modelo de regresión de Poisson para los niveles de PM_{2.5} con respecto a la presencia de HSAe.

Tabla 39. Análisis univariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica y el número de casos totales de HSAe, teniendo en cuenta el día de la hemorragia y los tres días previos. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
Tmed	0,997	0,978-1,01	0,774
Tmax	0,998	0,98-1,01	0,812
Tmin	0,996	0,978-1,013	0,619
Tdif	1,006	0,979-1,033	0,685
Pmed	1,01	0,993-1,027	0,259
Pmax	1,012	0,995-1,03	0,169
Pmin	1,009	0,993-1,025	0,266
Pdif	1,007	0,968-1,047	0,741
RS	1,004	0,989-1,019	0,618
HA	0,996	0,988-1,005	0,416
SO ₂	1	0,985-1,015	0,987
NO ₂	1,003	0,993-1,013	0,51
O ₃	1	0,995-1,006	0,876
CO	1,092	0,915-1,303	0,331
PM ₁₀	1,004	0,994-1,013	0,434
PM _{2.5}	1,016	1,01-1,033	0,05*

Abreviaturas: temperatura media (Tmed), temperatura máxima (Tmax), temperatura mínima (Tmin), diferencia entre la temperatura máxima y mínima (Tdif), presión atmosférica media (Pmed), presión atmosférica máxima (Pmax), presión atmosférica mínima (Pmin), diferencia entre la presión máxima y mínima (Pdif), radiación solar (RS), humedad ambiental (HA). P-valor <0,05*.

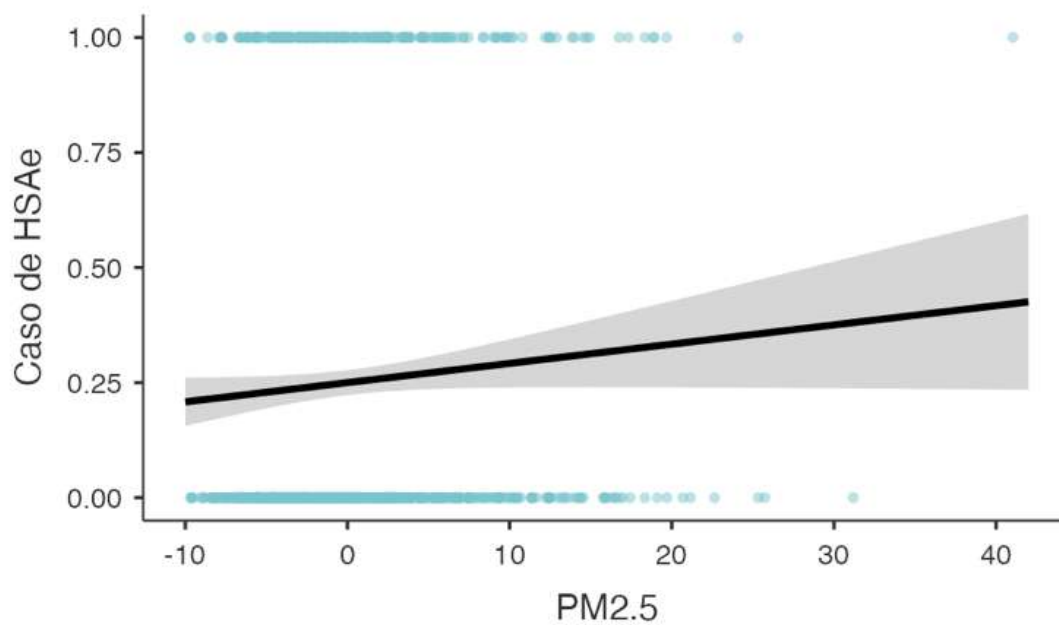


Figura 11. Relación entre los niveles de $PM_{2.5}$ medios y el número esperado de casos de HSAe según el modelo de regresión univariante de Poisson para los casos de HSAe. En el eje Y el 1 representa la presencia de HSAe (día 0) y el 0 representa la no presencia de HSAe (día -3, día -2 y día -1). La línea negra representa la predicción del modelo de Poisson (conteo esperado), la banda gris el intervalo de confianza al 95% (incertidumbre de la predicción) y los puntos azules los casos observados.

Tabla 40. Análisis multivariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica y el número de casos totales de HSAe, teniendo en cuenta el día de la hemorragia y los tres días previos. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
Tmed	0,997	0,978-1,016	0,41
Tmax	0,998	0,980-1,016	0,47
Tmin	0,996	0,978-1,013	0,42
Tdif	1,006	0,979-1,033	0,69
Pmed	1,01	0,993-1,027	0,26
Pmax	1,012	0,995-1,03	0,17
Pmin	1,009	0,993-1,025	0,26
Pdif	1,007	0,968-1,047	0,74
RS	1,004	0,98-1,03	0,77
HA	0,997	0,987-1,01	0,52
SO ₂	1	0,985-1,02	0,97
NO ₂	1,001	0,988-1,01	0,85
O ₃	1,001	0,994-1,01	0,71
CO	1,113	0,926-1,34	0,26
PM ₁₀	0,996	0,983-1,01	0,61
PM _{2.5}	1,019	0,99-1,04	0,12

Abreviaturas: temperatura media (Tmed), temperatura máxima (Tmax), temperatura mínima (Tmin), diferencia entre la temperatura máxima y mínima (Tdif), presión atmosférica media (Pmed), presión atmosférica máxima (Pmax), presión atmosférica mínima (Pmin), diferencia entre la presión máxima y mínima (Pdif), radiación solar (RS), humedad ambiental (HA).

Se realizan además las regresiones de Poisson univariante y multivariante del grupo de pacientes con HSAe aneurismática (tabla 41 y tabla 42) y del grupo de pacientes con HSAe no aneurismática (tabla 43 y tabla 44), sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 41. Análisis univariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica y el número de casos de HSAe aneurismática, teniendo en cuenta el día de la hemorragia y los tres días previos. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
Tmed	0,996	0,974-1,019	0,727
Tmax	0,995	0,974-1,016	0,652
Tmin	0,996	0,975-1,017	0,689
Tdif	0,999	0,968-1,031	0,937
Pmed	1,012	0,993-1,032	0,223
Pmax	1,015	0,995-1,036	0,147
Pmin	1,011	0,993-1,03	0,231
Pdif	1,006	0,961-1,053	0,798
RS	1,003	0,986-1,021	0,716
HA	0,995	0,985-1,005	0,306
SO ₂	0,999	0,977-1,022	0,934
NO ₂	1,003	0,991-1,015	0,667
O ₃	1,001	0,995-1,007	0,827
CO	1,083	0,901-1,302	0,395
PM ₁₀	1,005	0,993-1,017	0,431
PM _{2.5}	1,011	0,992-1,031	0,244

Abreviaturas: temperatura media (Tmed), temperatura máxima (Tmax), temperatura mínima (Tmin), diferencia entre la temperatura máxima y mínima (Tdif), presión atmosférica media (Pmed), presión atmosférica máxima (Pmax), presión atmosférica mínima (Pmin), diferencia entre la presión máxima y mínima (Pdif), radiación solar (RS), humedad ambiental (HA).

Tabla 42. Análisis multivariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica y el número de casos de HS Ae aneurismática, teniendo en cuenta el día de la hemorragia y los tres días previos. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
Tmed	1,053	0,882-1,26	0,566
Tmax	0,966	0,885-1,05	0,443
Tmin	0,978	0,883-1,08	0,663
Tdif	1,001	0,993-1,04	0,234
Pmed	0,871	0,701-1,08	0,211
Pmax	0,902	0,899-1,32	0,983
Pmin	1,002	0,992-1,12	0,985
Pdif	1,003	0,983-1,05	0,789
RS	1,005	0,976-1,03	0,739
HA	0,994	0,983-1,01	0,291
SO ₂	0,998	0,975-1,02	0,849
NO ₂	1,001	0,984-1,02	0,927
O ₃	1,001	0,992-1,01	0,863
CO	1,113	0,92-1,35	0,268
PM ₁₀	0,999	0,982-1,02	0,948
PM _{2.5}	1,009	0,98-1,04	0,563

Abreviaturas: temperatura media (Tmed), temperatura máxima (Tmax), temperatura mínima (Tmin), diferencia entre la temperatura máxima y mínima (Tdif), presión atmosférica media (Pmed), presión atmosférica máxima (Pmax), presión atmosférica mínima (Pmin), diferencia entre la presión máxima y mínima (Pdif), radiación solar (RS), humedad ambiental (HA).

Tabla 43. Análisis univariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica y el número de casos de HSAe no aneurismática, teniendo en cuenta el día de la hemorragia y los tres días previos. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
Tmed	0,995	0,959-1,032	0,775
Tmax	1,007	0,973-1,043	0,679
Tmin	0,991	0,959-1,025	0,617
Tdif	1,02	0,968-1,075	0,451
Pmed	1,003	0,97-1,037	0,855
Pmax	1,005	0,971-1,041	0,766
Pmin	1,003	0,971-1,036	0,869
Pdif	1,01	0,936-1,09	0,794
RS	1,005	0,976-1,036	0,722
HA	1,002	0,985-1,019	0,837
SO ₂	0,961	0,754-1,224	0,744
NO ₂	1,004	0,986-1,022	0,688
O ₃	1	0,989-1,011	0,995
CO	1,901	0,327-11,05	0,473
PM ₁₀	1,002	0,986-1,018	0,831
PM _{2.5}	1,031	0,996-1,067	0,086

Abreviaturas: temperatura media (Tmed), temperatura máxima (Tmax), temperatura mínima (Tmin), diferencia entre la temperatura máxima y mínima (Tdif), presión atmosférica media (Pmed), presión atmosférica máxima (Pmax), presión atmosférica mínima (Pmin), diferencia entre la presión máxima y mínima (Pdif), radiación solar (RS), humedad ambiental (HA).

Tabla 44. Análisis multivariante con regresión de Poisson para evaluar la asociación entre las variables meteorológicas y las variables de contaminación atmosférica y el número de casos de HSAe no aneurismática, teniendo en cuenta el día de la hemorragia y los tres días previos. Se muestran las razones de tasas de incidencia (IRR), intervalos de confianza al 95% y el p-valor.

Variable	IRR	IC 95%	p-valor
Tmed	1,196	0,836-1,71	0,325
Tmax	0,994	0,893-1,055	0,989
Tmin	1,004	0,998-1,01	0,988
Tdif	1,12	0,89-1,23	0,988
Pmed	0,79	0,502-1,24	0,306
Pmax	1,133	0,903-1,42	0,278
Pmin	1,126	0,857-1,48	0,393
Pdif	1,133	0,998-1,234	0,894
RS	0,997	0,953-1,04	0,889
HA	1,005	0,983-1,03	0,664
SO ₂	0,941	0,735-1,21	0,629
NO ₂	0,998	0,974-1,02	0,891
O ₃	1,002	0,985-1,02	0,832
CO	1,257	0,149-1,36	0,833
PM ₁₀	0,994	0,971-1,02	0,584
PM _{2.5}	1,045	0,998-1,1	0,062

Abreviaturas: temperatura media (Tmed), temperatura máxima (Tmax), temperatura mínima (Tmin), diferencia entre la temperatura máxima y mínima (Tdif), presión atmosférica media (Pmed), presión atmosférica máxima (Pmax), presión atmosférica mínima (Pmin), diferencia entre la presión máxima y mínima (Pdif), radiación solar (RS), humedad ambiental (HA).

5.5. Análisis de las complicaciones de la HSAe en relación con los factores meteorológicos y contaminación atmosférica

A continuación, se muestran las regresiones logísticas que evalúan la relación entre las complicaciones relacionadas con la HSAe y los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica, tanto a corto como a medio plazo, evaluándose ambos plazos de manera diferenciada.

5.5.1. Hidrocefalia aguda

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre la hidrocefalia aguda y los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Se observa que la media mensual de PM_{2.5} disminuye el riesgo de presentar hidrocefalia aguda (OR 0,886 (IC95% 0,793-0,991); p=0,034) al igual que el tabaquismo (OR 0,386 (IC95% 0,169-0,879); p=0,023). La HTA aumenta el riesgo de presentar hidrocefalia aguda (OR 2,131 (IC95% 1,007-4,51); p=0,048). Se encuentran los datos en la tabla 45. El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,85 junto a una sensibilidad de 0,814 y una especificidad de 0,752 (figura 12).

Tabla 45. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente la hidrocefalia aguda teniendo en cuenta los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica.

Coeficientes del Modelo – Hydrocephalus							
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	-65.55342	63.0244	-1.04013	0.298	3.39e-29	7.66e-83	1.50e+25
mTemp	0.06439	0.0465	1.38555	0.166	1.067	0.97366	1.168
mP	0.05950	0.0624	0.95354	0.340	1.061	0.93913	1.199
mHA	0.02377	0.0351	0.67810	0.498	1.024	0.95605	1.097
SO2 media mensual	0.45850	0.2466	1.85930	0.063	1.582	0.97548	2.565
NO2 media mensual	-0.02732	0.0387	-0.70616	0.480	0.973	0.90198	1.050
O3 media mensual	0.01721	0.0167	1.03073	0.303	1.017	0.98460	1.051
Media mensual CO	2.42030	2.5530	0.94801	0.343	11.249	0.07551	1675.937
Media mensual PM10	0.01765	0.0377	0.46888	0.639	1.018	0.94538	1.096
Media mensual PM2,5	-0.12056	0.0567	-2.12553	0.034	0.886	0.79317	0.991
Age	0.00267	0.0155	0.17244	0.863	1.003	0.97270	1.034
Gender:							
Female – Male	-0.61197	0.3759	-1.62787	0.104	0.542	0.25956	1.133
Smoker:							
Yes – No	-0.95170	0.4200	-2.26581	0.023	0.386	0.16949	0.879
Arterial hypertension:							
Yes – No	0.75673	0.3825	1.97836	0.048	2.131	1.00706	4.511
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes – No	0.34756	0.5704	0.60937	0.542	1.416	0.46287	4.329
mRS:							
1 – 0	0.92501	0.7097	1.30339	0.192	2.522	0.62753	10.135
2 – 0	1.27503	1.1727	1.08731	0.277	3.579	0.35940	35.637
3 – 0	0.21263	1.1516	0.18464	0.854	1.237	0.12946	11.819
GCS:							
4 – 3	1.79569	0.9423	1.90563	0.057	6.024	0.95009	38.190
5 – 3	-1.47633	1.6036	-0.92067	0.357	0.228	0.00986	5.294
6 – 3	2.26924	1.7171	1.32159	0.186	9.672	0.33417	279.947
7 – 3	3.26894	1.6891	1.93536	0.053	26.284	0.95930	720.135
8 – 3	2.18544	1.8403	1.18757	0.235	8.895	0.24138	327.761
9 – 3	0.01584	2.1424	0.00739	0.994	1.016	0.01525	67.691
10 – 3	2.57519	1.9341	1.33144	0.183	13.134	0.29652	581.748
11 – 3	2.17401	2.3200	0.93706	0.349	8.794	0.09319	829.799
12 – 3	0.38055	1.8952	0.20080	0.841	1.463	0.03565	60.041
13 – 3	3.24569	2.3922	1.35676	0.175	25.680	0.23622	2791.652
14 – 3	2.14592	2.3523	0.91227	0.362	8.550	0.08506	859.453
15 – 3	0.09574	2.3534	0.04068	0.968	1.100	0.01092	110.873
WFNS:							
2 – 1	-0.33667	1.5096	-0.22302	0.824	0.714	0.03705	13.764
3 – 1	-0.77773	1.5732	-0.49435	0.621	0.459	0.02104	10.032
4 – 1	-0.03567	1.8483	-0.01930	0.985	0.965	0.02578	36.125
5 – 1	1.40996	2.3735	0.59403	0.552	4.096	0.03908	429.238
mFisher:							
2 – 1	0.72019	1.0417	0.69138	0.489	2.055	0.26675	15.828
3 – 1	-0.16416	0.9602	-0.17097	0.864	0.849	0.12924	5.572
4 – 1	0.93951	0.8948	1.04995	0.294	2.559	0.44295	14.781

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

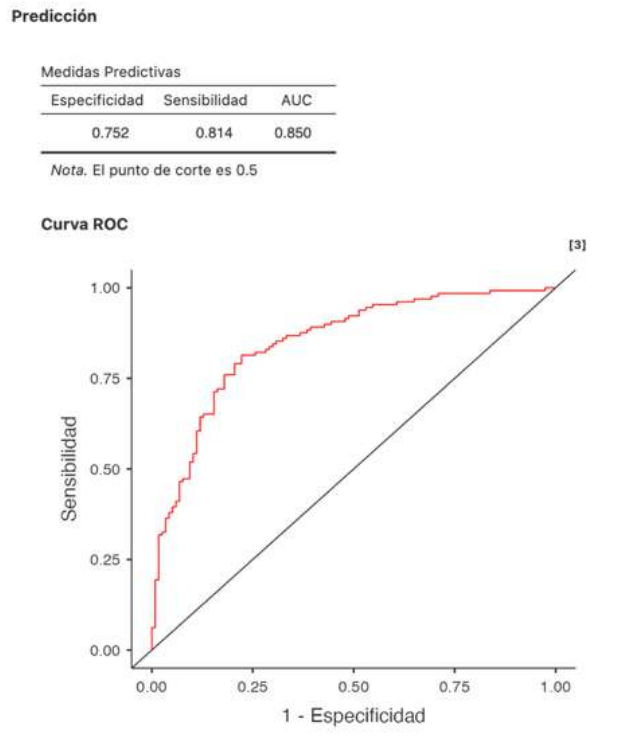


Figura 12. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de hidrocefalia aguda junto a los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre la hidrocefalia aguda y los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos, incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher. Se observa que un valor elevado de CO el tercer día previo a la hemorragia aumenta el riesgo de presentar hidrocefalia aguda (OR 2,84e6 (IC95% 80,33-1e11); $p=0,005$). Se encuentran los datos en la tabla 46.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,889 junto a una sensibilidad de 0,815 y una especificidad de 0,793 (figura 13).

Tabla 46. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente la hidrocefalia aguda teniendo en cuenta los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos.

Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	32.98264	54.1322	0.6093	0.542	2.11e+14	1.76e-32	2.52e+60
Tmed -3	0.24718	0.1730	1.4291	0.153	1.28041	0.91226	1.80
Tmed -2	-0.27974	0.2432	-1.1502	0.250	0.75598	0.46935	1.22
Tmed -1	-0.01306	0.2799	-0.0466	0.963	0.98703	0.57028	1.71
Tmed 0	0.13121	0.1949	0.6733	0.501	1.14021	0.77824	1.67
Pmed -3	0.01458	0.0733	0.1989	0.842	1.01489	0.87886	1.17
Pmed -2	-0.10212	0.1003	-1.0182	0.309	0.90292	0.74178	1.10
Pmed -1	0.12805	0.1061	1.2085	0.228	1.13661	0.92315	1.40
Pmed 0	-0.07206	0.0786	-0.9166	0.359	0.93048	0.79760	1.09
S -3	-0.08918	0.0577	-1.1989	0.231	0.93316	0.83337	1.04
S -2	0.11667	0.0650	1.7961	0.072	1.12375	0.98941	1.28
S -1	0.08932	0.0735	1.2145	0.225	1.05343	0.94665	1.26
S 0	-0.13909	0.0768	-1.8116	0.070	0.87015	0.74858	1.01
H -3	0.00897	0.0328	0.2735	0.785	1.00901	0.94616	1.08
H -2	-0.02587	0.0415	-0.6227	0.533	0.97446	0.89826	1.06
H -1	0.02187	0.0414	0.5281	0.597	1.02211	0.94242	1.11
H 0	-0.02204	0.0296	-0.7452	0.456	0.97820	0.92310	1.04
SO2 -3	0.18508	0.3540	0.4663	0.641	1.17948	0.58934	2.36
SO2 -2	0.11992	0.4546	0.2638	0.792	1.12741	0.46254	2.75
SO2 -1	-0.50582	0.4922	-1.0277	0.304	0.60301	0.22982	1.58
SO2 0	0.29217	0.4436	0.6586	0.510	1.33933	0.56143	3.20
NO2 -3	-0.06863	0.0504	-1.3612	0.173	0.93367	0.84582	1.03
NO2 -2	0.01534	0.0528	0.2906	0.771	1.01546	0.91564	1.13
NO2 -1	-0.02419	0.0492	-0.4915	0.623	0.97610	0.88632	1.07
NO2 0	0.02944	0.0493	0.5988	0.551	1.02988	0.93497	1.13
O3 -3	0.04454	0.0308	1.4453	0.148	1.04555	0.98427	1.11
O3 -2	-0.04392	0.0360	-1.2212	0.222	0.95703	0.89189	1.03
O3 -1	0.05396	0.0354	1.5234	0.128	1.05545	0.98465	1.13
O3 0	-0.04751	0.0310	-1.5313	0.126	0.95360	0.89733	1.01
CO -3	14.85848	5.3431	2.7809	0.005	2.84e +6	80.33381	1.00e+11
CO -2	-8.77076	6.1790	-1.4194	0.156	1.55e -4	8.54e-10	28.22
CO -1	7.71888	5.0923	1.5158	0.130	2250.43781	0.10416	4.86e +7
CO 0	-7.34046	4.5823	-1.6019	0.109	6.49e -4	8.16e -8	5.16
PM10 -3	0.03203	0.0362	0.8853	0.376	1.03255	0.96186	1.11
PM10 -2	0.02299	0.0468	0.4912	0.623	1.02325	0.93357	1.12
PM10 -1	0.01358	0.0403	0.3371	0.736	1.01387	0.93672	1.10
PM10 0	-0.05558	0.0375	-1.4820	0.138	0.94594	0.87890	1.02
PM2,5 -3	-0.05650	0.0588	-0.9604	0.337	0.94506	0.84214	1.06
PM2,5 -2	-0.04936	0.0984	-0.5016	0.616	0.95184	0.78487	1.15
PM2,5 -1	0.08276	0.0921	0.8988	0.369	1.06528	0.90690	1.30
PM2,5 0	-0.01851	0.0624	-0.2954	0.767	0.98166	0.86658	1.11

Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	32.98264	54.1322	0.6093	0.542	2.11e+14	1.76e-32	2.52e+60
Gender:							
Male - Female	0.32036	0.4675	0.6852	0.493	1.37762	0.55102	3.44
Smoker:							
Yes - No	-0.76883	0.5057	-1.5203	0.128	0.46355	0.17205	1.25
Arterial hypertension:							
Yes - No	0.82489	0.4680	1.7624	0.078	2.28164	0.91168	5.71
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes - No	0.92352	0.7468	1.2367	0.216	2.51814	0.58268	10.88
mRS:							
1 - 0	2.02583	1.0679	1.8971	0.058	7.58319	0.93508	61.50
2 - 0	0.97320	1.4305	0.6803	0.496	2.64039	0.16033	43.68
3 - 0	0.91195	1.5823	0.5763	0.564	2.48917	0.11199	55.33
GCS:							
15 - 3	-4.93566	3.4434	-1.4334	0.152	0.00719	8.42e -6	6.13
14 - 3	2.13258	3.2941	0.6474	0.517	8.40663	0.01325	5371.92
13 - 3	3.12827	3.1795	0.9839	0.325	22.83434	0.04490	11613.51
12 - 3	-1.20756	2.2907	-0.5272	0.598	0.29893	0.00336	26.63
11 - 3	3.65601	8.7920	0.4158	0.678	38.70676	1.27e -6	1.18e +9
10 - 3	0.71632	2.2240	0.3221	0.747	2.04689	0.02618	160.02
9 - 3	-2.26296	2.4996	-0.9053	0.365	0.10404	7.75e -4	13.96
8 - 3	0.63094	2.2506	0.2803	0.779	1.87937	0.02282	154.77
7 - 3	3.38692	2.1719	1.5640	0.118	29.87192	0.42319	2108.59
6 - 3	1.67223	1.7622	0.9489	0.343	5.32401	0.16836	168.36
5 - 3	-1.50325	2.1224	-0.7083	0.479	0.22241	0.00347	14.25
4 - 3	1.76667	1.2285	1.4380	0.150	5.85135	0.52667	65.01
WFNS:							
2 - 1	-5.21625	3.0237	-1.7251	0.085	0.00543	1.45e -5	2.03
3 - 1	-4.47381	3.0821	-1.4515	0.147	0.01140	2.71e -5	4.79
4 - 1	-2.47014	2.7428	-0.9006	0.368	0.08457	3.91e -4	18.28
5 - 1	-2.95053	3.4568	-0.8535	0.393	0.05231	5.97e -5	45.82
mFisher:							
2 - 1	2.23397	1.3990	1.5968	0.110	9.33684	0.60165	144.90
3 - 1	1.18582	1.3217	0.8972	0.370	3.27337	0.24543	43.66
4 - 1	2.06892	1.2162	1.7012	0.089	7.91629	0.72598	85.85
Age	-0.00887	0.0182	-0.4873	0.626	0.99117	0.95642	1.03

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

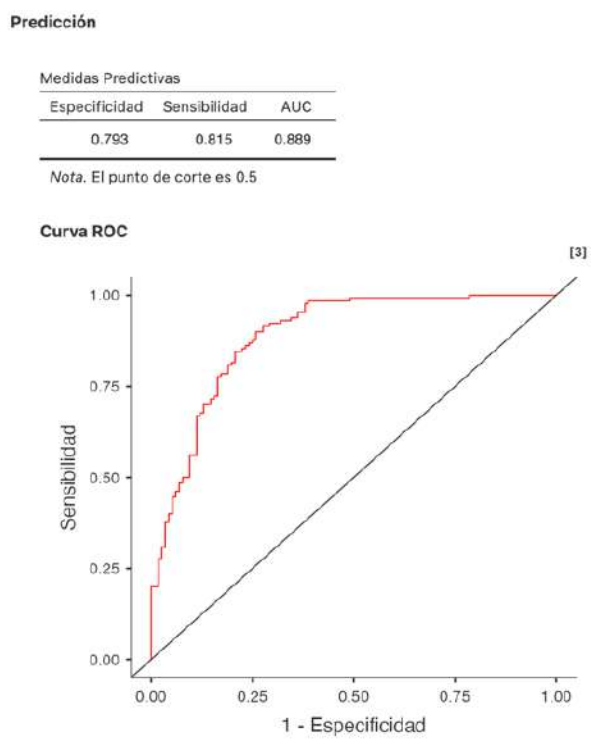


Figura 13. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de hidrocefalia aguda junto a los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y de los tres días previos. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

5.5.2. Vasoespasmo angiográfico

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre el vasoespasmo angiográfico y los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Se observa que la media mensual de CO aumenta el riesgo de presentar vasoespasmo angiográfico (OR 215,13 (IC95% 1,462-31657,646); $p=0,035$) al igual que los niveles de PM_{10} (OR 1,078 (IC95% 1,005-1,157); $p=0,035$). Se encuentran los datos en la tabla 47. El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,772 junto a una sensibilidad de 0,352 y una especificidad de 0,914 (figura 14).

Tabla 47. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente el vasoespismo angiográfico teniendo en cuenta los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica.

Coefficientes del Modelo - Angiographic vasospasm

Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	76.49908	63.4791	1.2051	0.228	1.67e+33	1.55e-21	1.81e+87
mTemp	0.04319	0.0438	0.9857	0.324	1.04414	0.95821	1.138
mP	-0.07522	0.0628	-1.1984	0.231	0.92754	0.82017	1.049
mHA	-0.00626	0.0321	-0.1952	0.845	0.99376	0.93320	1.058
SO2 media mensual	0.15872	0.2136	0.7432	0.457	1.17201	0.77115	1.781
NO2 media mensual	-0.07870	0.0380	-2.0726	0.038	0.92431	0.85802	0.996
O3 media mensual	2.82e-4	0.0166	0.0170	0.986	1.00028	0.96830	1.033
Media mensual CO	5.37128	2.5467	2.1091	0.035	215.13884	1.46204	31657.646
Media mensual PM10	0.07550	0.0359	2.1046	0.035	1.07843	1.00520	1.157
Media mensual PM2,5	-0.01439	0.0547	-0.2634	0.792	0.98571	0.88558	1.097
Age	-0.02787	0.0152	-1.8347	0.067	0.97251	0.94398	1.002
Gender:							
Female - Male	-0.20859	0.3525	-0.5917	0.554	0.81173	0.40678	1.620
Smoker:							
Yes - No	0.34918	0.3791	0.9210	0.357	1.41790	0.67443	2.981
Arterial hypertension:							
Yes - No	-0.08172	0.3724	-0.2194	0.826	0.92153	0.44411	1.912
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes - No	-1.58010	0.7317	-2.1595	0.031	0.20596	0.04909	0.864
mRS:							
1 - 0	1.51165	0.6760	2.2360	0.025	4.53419	1.20518	17.059
2 - 0	-0.39591	1.3551	-0.2922	0.770	0.67307	0.04727	9.583
3 - 0	1.08715	1.0701	1.0160	0.310	2.96582	0.36417	24.154
GCS:							
4 - 3	-0.66425	0.9394	-0.7071	0.479	0.51486	0.08164	3.244
5 - 3	0.83483	1.7539	0.4760	0.634	2.30441	0.07407	71.697
6 - 3	-0.32282	1.4676	-0.2200	0.826	0.72411	0.04079	12.854
7 - 3	-2.54171	1.9018	-1.3365	0.181	0.07873	0.00189	3.273
8 - 3	-3.10147	2.0594	-1.5060	0.132	0.04498	7.94e -4	2.547
9 - 3	-16.13393	874.3268	-0.0185	0.985	9.84e -8	0.00000	Inf
10 - 3	-2.25313	1.8647	-1.2083	0.227	0.10507	0.00272	4.062
11 - 3	-1.91566	2.2724	-0.8430	0.399	0.14724	0.00171	12.657
12 - 3	-2.78302	2.1002	-1.3251	0.185	0.06185	0.00101	3.794
13 - 3	-5.35788	2.6426	-2.0275	0.043	0.00471	2.65e -5	0.836
14 - 3	-4.47525	2.5246	-1.7726	0.076	0.01139	8.08e -5	1.605
15 - 3	-3.02101	2.4113	-1.2529	0.210	0.04875	4.32e -4	5.502
WFNS:							
2 - 1	2.08339	1.5609	1.3348	0.182	8.03162	0.37686	171.168
3 - 1	0.82929	1.5616	0.5311	0.595	2.29168	0.10738	48.908
4 - 1	-0.51337	1.7512	-0.2932	0.769	0.59848	0.01934	18.521
5 - 1	-2.71707	2.4212	-1.1222	0.262	0.06607	5.74e -4	7.602
mFisher:							
2 - 1	2.29338	1.2255	1.8713	0.061	9.90836	0.89705	109.443
3 - 1	1.64474	1.1607	1.4170	0.156	5.17967	0.53250	50.383
4 - 1	1.79541	1.1304	1.5883	0.112	6.02196	0.65695	55.200

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

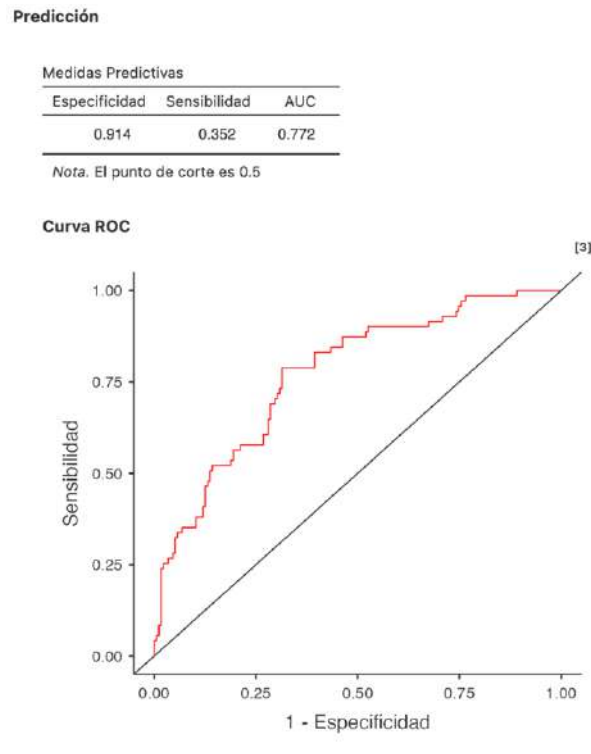


Figura 14. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de hidrocefalia aguda junto a los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre el vasoespasma angiográfico y los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos, incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Se observa que un valor elevado de RS el segundo día previo a la hemorragia (OR 1,216 (IC95% 1,053-1,402); $p=0,007$), un valor elevado de HA el tercer día previo a la hemorragia (OR 1,066 (IC95% 1,0002-1,138); $p=0,049$) y un valor elevado de PM_{10} el día previo al sangrado (OR 1,104 (IC95% 1,012-1,205); $p=0,025$) aumentan el riesgo de vasoespasma angiográfico. Un valor elevado de $PM_{2.5}$ el día previo a la hemorragia (OR 0,768 (IC95% 0,616-0,958); $p=0,019$) disminuye el riesgo frente al vasoespasma angiográfico. Se encuentran los datos en la tabla 48.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,887 junto a una sensibilidad de 0,592 y una especificidad de 0,914 (figura 15).

Tabla 48. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente el vasoespasm angiográfico teniendo en cuenta los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos.

Coeficientes del Modelo - Angiographic vasospasm						
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%
						Inferior Superior
Constante	10.70567	54.3812	0.1969	0.844	44608.13154	2.29e-42 8.69e+50
Tmed -3	-0.01338	0.1654	-0.0809	0.936	0.98671	0.71344 1.3646
Tmed -2	0.04682	0.2614	0.1791	0.858	1.04793	0.62781 1.7492
Tmed -1	0.20670	0.2675	0.7728	0.440	1.22961	0.72795 2.0770
Tmed0	-0.33944	0.1896	-1.7904	0.073	0.71217	0.49114 1.0327
Pmed -3	0.11712	0.0892	1.3136	0.189	1.12426	0.94399 1.3389
Pmed -2	-0.03963	0.1164	-0.3405	0.733	0.96114	0.76512 1.2074
Pmed -1	-0.08733	0.1106	-0.7894	0.430	0.91638	0.73776 1.1382
Pmed 0	0.00108	0.0796	0.0136	0.989	1.00108	0.85649 1.1701
S -3	0.02207	0.0622	0.3550	0.723	1.02231	0.90504 1.1548
S -2	0.19524	0.0728	2.6824	0.007	1.21561	1.05399 1.4020
S -1	0.03056	0.0777	0.3935	0.694	1.03103	0.88544 1.2006
S 0	-0.06784	0.0695	-0.9765	0.329	0.93441	0.81546 1.0707
H -3	0.06480	0.0329	1.9675	0.049	1.06694	1.00025 1.1381
H -2	-0.06501	0.0403	-1.6120	0.107	0.93706	0.86584 1.0141
H -1	0.05396	0.0464	1.1625	0.245	1.05545	0.96366 1.1560
H0	-0.01595	0.0328	-0.4867	0.626	0.98418	0.92295 1.0495
SO2 -3	0.39851	0.3581	1.1129	0.266	1.48960	0.73835 3.0053
SO2 -2	-0.22963	0.3938	-0.5836	0.560	0.79467	0.36724 1.7196
SO2 -1	0.69192	0.5257	1.3162	0.188	1.99754	0.71291 5.5971
SO2 0	-0.79916	0.5308	-1.5056	0.132	0.44971	0.15890 1.2727
NO2 -3	-0.06276	0.0474	-1.3235	0.186	0.93917	0.85581 1.0306
NO2 -2	0.07271	0.0550	1.3211	0.186	1.07542	0.96545 1.1979
NO2 -1	-0.10751	0.0553	-1.9430	0.052	0.89807	0.80577 1.0009
NO2 0	0.06585	0.0501	1.3145	0.189	1.06806	0.96818 1.1782
O3 -3	0.05042	0.0300	1.6812	0.093	1.05172	0.99168 1.1154
O3 -2	-0.00179	0.0360	-0.0498	0.960	0.99821	0.93028 1.0711
O3 -1	-0.04859	0.0402	-1.2087	0.227	0.95257	0.88039 1.0307
O3 0	0.00618	0.0320	0.1932	0.847	1.00620	0.94506 1.0713
CO -3	-3.52816	4.0269	-0.8764	0.381	0.02936	1.10e -5 78.4462
CO -2	-1.31687	4.9821	-0.2643	0.792	0.25797	1.54e -5 4864.9359
CO -1	4.23413	3.6508	1.1598	0.246	69.00164	0.05386 88400.2448
CO 0	-0.11217	1.1488	-0.0976	0.922	0.89389	0.09407 8.4942
PM10 -3	0.03339	0.0404	0.8261	0.409	1.03395	0.95521 1.1192
PM10 -2	-0.08295	0.0534	-1.5531	0.120	0.92040	0.82893 1.0220
PM10 -1	0.09973	0.0444	2.2440	0.025	1.10488	1.01271 1.2054
PM10 0	6.11e -4	0.0377	0.0162	0.987	1.00061	0.92831 1.0774
PM2,5 -3	0.10626	0.0587	1.8112	0.070	1.11211	0.99131 1.2476
PM2,5 -2	0.16229	0.1127	1.4404	0.150	1.17520	0.94315 1.4669
PM2,5 -1	-0.26318	0.1125	-2.3389	0.019	0.76860	0.61648 0.9583
PM2,5 0	-0.07314	0.0668	-1.0946	0.274	0.92947	0.81538 1.0595

Coeficientes del Modelo - Angiographic vasospasm						
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%
						Inferior Superior
Constante	10.70567	54.3812	0.1969	0.844	44608.13154	2.29e-42 8.69e+50
Gender:						
Male - Female	-0.08919	0.4496	-0.1984	0.843	0.91467	0.37890 2.2080
Smoker:						
Yes - No	0.36240	0.5056	0.7167	0.474	1.43677	0.53332 3.8707
Arterial hypertension:						
Yes - No	0.19361	0.5122	0.3780	0.705	1.21363	0.44470 3.3121
Antiplatelet/Anticoagulant:						
Yes - No	-2.27999	1.2250	-1.8612	0.063	0.10229	0.00927 1.1287
mRS:						
1 - 0	3.50200	1.1228	3.1189	0.002	33.18182	3.67396 299.6839
2 - 0	-0.53294	1.5670	-0.3401	0.734	0.58687	0.02721 12.6588
3 - 0	2.41172	1.8276	1.3196	0.187	11.15316	0.31027 400.9212
GCS:						
15 - 3	-7.28119	3.7768	-1.9269	0.054	6.88e-4	4.18e -7 1.1332
14 - 3	-12.51864	6.1063	-2.0501	0.040	3.66e-6	2.32e-11 0.5766
13 - 3	-15.33382	6.2188	-2.4657	0.014	2.19e-7	1.11e-12 0.0431
12 - 3	-6.90018	3.1989	-2.1571	0.031	0.00101	1.91e -6 0.5323
11 - 3	-5.76879	6.1112	-0.9440	0.345	0.00312	1.95e -8 497.1296
10 - 3	-5.75606	2.9214	-1.9703	0.049	0.00316	1.03e -5 0.9702
9 - 3	-17.22567	1001.6591	-0.0172	0.986	3.30e-8	0.00000 Inf
8 - 3	-6.06522	3.0440	-1.9925	0.046	0.00232	5.95e -6 0.9056
7 - 3	-6.82746	2.9949	-2.2797	0.023	0.00108	3.06e -6 0.3838
6 - 3	-1.28504	1.8587	-0.6913	0.489	0.27664	0.00724 10.5701
5 - 3	1.25195	4.0549	0.3088	0.758	3.49717	0.00124 9891.2748
4 - 3	-2.48895	1.4104	-1.7647	0.078	0.08300	0.00523 1.3170
WFNS:						
2 - 1	5.49827	4.9486	1.1111	0.267	244.26834	0.01498 3.98e +6
3 - 1	0.74983	2.4690	0.3037	0.761	2.11664	0.01675 267.4386
4 - 1	-1.86007	2.4663	-0.7542	0.451	0.15966	0.00124 19.5649
5 - 1	-7.02705	3.8931	-1.8050	0.071	8.88e-4	4.31e -7 1.8283
mFisher:						
2 - 1	4.61828	1.8080	2.5543	0.011	101.31919	2.92891 3504.9085
3 - 1	4.05577	1.7933	2.2616	0.024	57.72974	1.71765 1940.2805
4 - 1	4.91392	1.7781	2.7635	0.006	136.17275	4.17378 4442.7412
Age	-0.07325	0.0232	-3.1554	0.002	0.92937	0.88803 0.9726

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

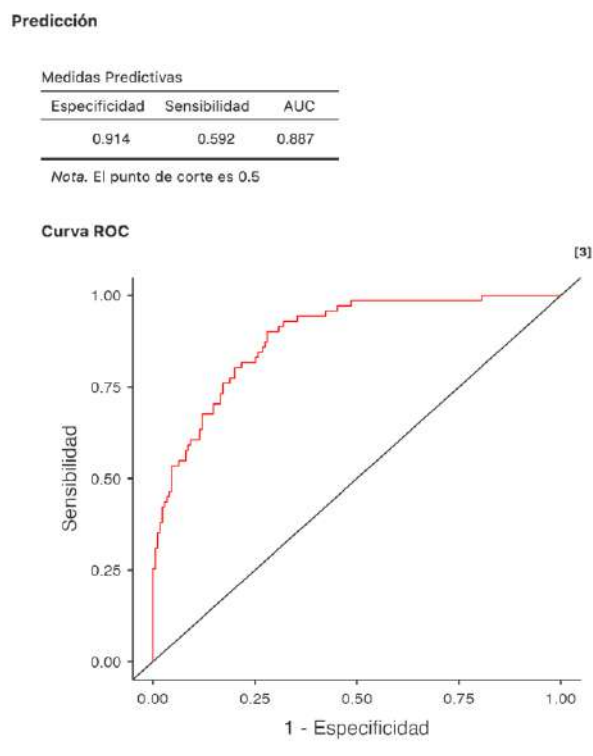


Figura 15. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de vasoespasmo angiográfico junto a los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y de los tres días previos. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

5.5.3. Vasoespasmo clínico

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre el vasoespasmo clínico y los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Se observa que el tabaquismo aumenta el riesgo de vasoespasmo clínico (OR 3,19 (IC95% 1,204-8,47); $p=0,02$). Se encuentran resumidos los datos en la tabla 49.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,819 junto a una sensibilidad de 0,182 y una especificidad de 0,986 (figura 16).

Tabla 49. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente el vaspasmo clínico teniendo en cuenta los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica.

Coeficientes del Modelo - Symptomatic vasospasm							
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	140.4728	1701.1715	0.08257	0.934	1.02e+61	0.00000	Inf
mTemp	-0.0352	0.0589	-0.59778	0.550	0.9654	0.86022	1.08
mP	-0.1534	0.0867	-1.76794	0.077	0.8578	0.72370	1.02
mHA	-0.0247	0.0437	-0.56468	0.572	0.9756	0.89556	1.06
SO2 media mensual	0.1241	0.3119	0.39779	0.691	1.1321	0.61435	2.09
NO2 media mensual	-0.0141	0.0511	-0.27582	0.783	0.9860	0.89212	1.09
O3 media mensual	0.0218	0.0230	0.94850	0.343	1.0220	0.97701	1.07
Media mensual CO	0.2361	3.3976	0.06950	0.945	1.2663	0.00162	987.63
Media mensual PM10	-0.0158	0.0480	-0.32972	0.742	0.9843	0.89584	1.08
Media mensual PM2,5	0.0384	0.0702	0.54644	0.585	1.0391	0.90549	1.19
Age	-0.0126	0.0190	-0.66384	0.507	0.9875	0.95140	1.02
Gender:							
Female – Male	0.2413	0.5008	0.48186	0.630	1.2729	0.47702	3.40
Smoker:							
Yes – No	1.1608	0.4976	2.33250	0.020	3.1924	1.20369	8.47
Arterial hypertension:							
Yes – No	-0.5537	0.5199	-1.06501	0.287	0.5748	0.20750	1.59
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes – No	-2.0047	1.2707	-1.57762	0.115	0.1347	0.01116	1.63
mRS:							
1 – 0	1.6904	0.8458	1.99859	0.046	5.4218	1.03321	28.45
2 – 0	-16.5140	2946.8449	-0.00560	0.996	6.73e -8	0.00000	Inf
3 – 0	2.4512	1.2423	1.97309	0.048	11.6025	1.01644	132.44
GCS:							
4 – 3	-0.4099	1.2624	-0.32470	0.745	0.6637	0.05590	7.88
5 – 3	-15.6502	4606.0574	-0.00340	0.997	1.60e -7	0.00000	Inf
6 – 3	-17.6397	2997.1593	-0.00589	0.995	2.18e -8	0.00000	Inf
7 – 3	-0.8450	2.2624	-0.37350	0.709	0.4295	0.00510	36.21
8 – 3	-2.2781	2.6226	-0.86867	0.385	0.1025	6.00e-4	17.50
9 – 3	-17.4225	3870.0254	-0.00450	0.996	2.71e -8	0.00000	Inf
10 – 3	-3.5559	2.7362	-1.29956	0.194	0.0286	1.34e-4	6.09
11 – 3	-1.1372	2.9775	-0.38193	0.703	0.3207	9.37e-4	109.80
12 – 3	-1.8059	2.5840	-0.69890	0.485	0.1643	0.00104	26.01
13 – 3	-1.7793	3.1027	-0.57347	0.566	0.1687	3.86e-4	73.84
14 – 3	-2.4235	3.0793	-0.78702	0.431	0.0886	2.12e-4	37.03
15 – 3	-2.0561	2.8709	-0.71618	0.474	0.1280	4.61e-4	35.55
WFNS:							
2 – 1	1.6042	1.7183	0.93363	0.350	4.9739	0.17144	144.30
3 – 1	0.1895	1.7374	0.10906	0.913	1.2086	0.04012	36.41
4 – 1	1.2787	1.7962	0.71186	0.477	3.5919	0.10626	121.42
5 – 1	-1.4381	2.8655	-0.50185	0.616	0.2374	8.64e-4	65.25
mFisher:							
2 – 1	17.2980	1698.8988	0.01018	0.992	3.25e +7	0.00000	Inf
3 – 1	17.3178	1698.8987	0.01019	0.992	3.32e +7	0.00000	Inf
4 – 1	16.3616	1698.8987	0.00963	0.992	1.28e +7	0.00000	Inf

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

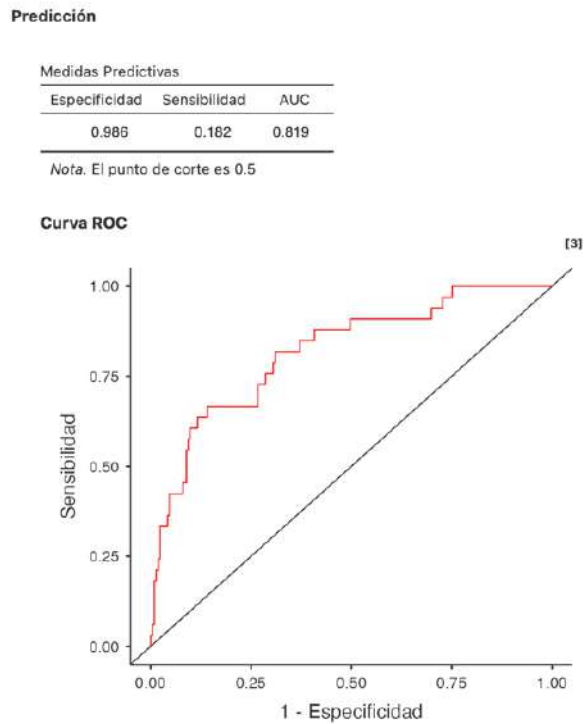


Figura 16. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de hidrocefalia aguda junto a los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre el vasoespasmo clínico y los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos, incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Se observa que un valor elevado de RS el tercer día previo a la hemorragia (OR 1,287 (IC95% 1,038-1,598); $p=0,022$), un valor elevado de PM_{10} el día previo a la hemorragia (OR 1,166 (IC95% 1,014-1,342); $p=0,031$) y el tabaquismo (OR 4,924 (IC95% 1,058-122,913); $p=0,042$) aumentan el riesgo de presentar vasoespasmo clínico. Un valor elevado de PM_{10} dos días previos a la hemorragia a la hemorragia (OR 0,828 (IC95% 0,7-0,978); $p=0,026$) disminuye el riesgo frente al vasoespasmo clínico. Se encuentran los datos en la tabla 50.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,896 junto a una sensibilidad de 0,455 y una especificidad de 0,977 (figura 17).

Tabla 50. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente el vasaespasmo clínico teniendo en cuenta los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos.

Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	17.62880	1523.2768	0.01157	0.991	4.53e+7	0.00000	Inf
Tmed -3	-0.30606	0.2693	-1.13659	0.256	0.73632	0.43435	1.248
Tmed -2	0.59025	0.3976	1.48456	0.138	1.80444	0.82777	3.933
Tmed -1	-0.59939	0.3671	-1.63283	0.103	0.54915	0.26744	1.128
Tmed0	0.25337	0.2619	0.96746	0.333	1.28837	0.77111	2.153
Pmed -3	-0.22924	0.1334	-1.71899	0.086	0.79514	0.61225	1.033
Pmed -2	0.16839	0.1628	1.03403	0.301	1.18340	0.86003	1.628
Pmed -1	-0.03312	0.1310	-0.25280	0.800	0.98743	0.74836	1.251
Pmed 0	0.05561	0.0996	0.55846	0.577	1.05718	0.88975	1.285
S -3	0.25284	0.1102	2.29472	0.022	1.28768	1.03757	1.598
S -2	-0.15810	0.0973	-1.62409	0.104	0.85376	0.70546	1.033
S -1	0.10283	0.0986	1.04315	0.297	1.10831	0.91358	1.345
S 0	-0.06827	0.1008	-0.67754	0.498	0.93401	0.76663	1.138
H -3	0.03176	0.0414	0.76722	0.443	1.03227	0.95182	1.120
H -2	-0.08326	0.0533	-1.56216	0.118	0.92011	0.82885	1.021
H -1	0.02685	0.0612	0.43855	0.661	1.02722	0.91105	1.158
H0	0.06514	0.0504	1.29171	0.196	1.06731	0.96686	1.178
SO2 -3	0.79993	0.8049	1.32249	0.186	2.22537	0.68005	7.282
SO2 -2	-0.68631	0.6574	-1.04401	0.296	0.50343	0.13880	1.826
SO2 -1	0.34224	0.7280	0.47012	0.638	1.40810	0.33803	5.866
SO2 0	-0.56894	0.7073	-0.80433	0.421	0.56813	0.14152	2.265
NO2 -3	0.00809	0.0609	0.13287	0.894	1.00612	0.89476	1.136
NO2 -2	0.06447	0.0801	0.80509	0.421	1.08659	0.91167	1.248
NO2 -1	-0.06908	0.0789	-0.87559	0.381	0.93325	0.79955	1.089
NO2 0	0.03861	0.0680	0.56742	0.570	1.03936	0.90960	1.188
O3 -3	-0.01932	0.0458	-0.42206	0.673	0.98087	0.89670	1.073
O3 -2	0.00812	0.0505	0.16092	0.872	1.00816	0.91317	1.113
O3 -1	-0.05855	0.0615	-0.95119	0.342	0.94314	0.83595	1.064
O3 0	0.06112	0.0445	1.37266	0.170	1.06303	0.97419	1.160
CO -3	0.29042	5.8003	0.05007	0.960	1.33699	1.55e-5	115696.039
CO -2	6.94137	6.8405	1.01475	0.310	1034.19091	0.00156	6.87e+8
CO -1	-9.50720	6.8682	-1.38424	0.166	7.43e-5	1.06e-10	52.153
CO 0	-1.25273	6.4965	-0.19283	0.847	0.28572	8.44e-7	96776.607
PM10 -3	0.01303	0.0608	0.21427	0.830	1.01312	0.89925	1.141
PM10 -2	-0.18922	0.0852	-2.22155	0.026	0.82760	0.70036	0.978
PM10 -1	0.15413	0.0714	2.15788	0.031	1.16664	1.01424	1.342
PM10 0	-0.05898	0.0557	-1.05973	0.289	0.94272	0.84529	1.051
PM2.5 -3	0.05295	0.0778	0.68096	0.496	1.05438	0.90533	1.228
PM2.5 -2	0.20114	0.1710	1.17613	0.240	1.22279	0.87455	1.710
PM2.5 -1	-0.13199	0.1494	-0.88334	0.377	0.87635	0.65387	1.175
PM2.5 0	-0.09917	0.1174	-0.84510	0.398	0.90559	0.71952	1.140

Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	17.62880	1523.2768	0.01157	0.991	4.53e+7	0.00000	Inf
Gender:							
Male - Female	-0.15798	0.6870	-0.22995	0.818	0.85386	0.22211	3.282
Smoker:							
Yes - No	1.59402	0.7845	2.03178	0.042	4.92352	1.05796	22.913
Arterial hypertension:							
Yes - No	-0.57213	0.8864	-0.85850	0.391	0.56432	0.15285	2.083
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes - No	-3.53444	1.9907	-1.77546	0.076	0.02918	5.90e-4	1.444
mRS:							
1 - 0	1.29388	1.5950	0.81119	0.417	3.64692	0.16004	83.105
2 - 0	-18.67990	2747.0598	-0.00680	0.995	7.72e-9	0.00000	Inf
3 - 0	2.30297	1.8142	1.26944	0.204	10.00383	0.28573	350.250
GCS:							
15 - 3	0.50980	4.7804	0.10709	0.915	1.66496	1.48e-4	18768.714
14 - 3	-3.76565	5.5833	-0.67445	0.500	0.02315	4.09e-7	1309.467
13 - 3	-4.19066	5.4864	-0.76662	0.443	0.01514	3.37e-7	680.856
12 - 3	-1.06029	4.1052	-0.25828	0.796	0.34635	1.11e-4	1081.208
11 - 3	-4.65238	5.9706	-0.77921	0.436	0.00954	7.89e-8	1152.622
10 - 3	-3.37027	4.2617	-0.79083	0.429	0.03438	8.10e-6	145.837
9 - 3	-16.31651	3828.4798	-0.00426	0.997	8.20e-8	0.00000	Inf
8 - 3	-2.06021	3.9992	-0.51515	0.606	0.12743	5.02e-5	323.158
7 - 3	0.17332	3.7542	0.04617	0.963	1.18925	7.58e-4	1885.664
6 - 3	-15.35954	2688.2412	-0.00576	0.995	2.14e-7	0.00000	Inf
5 - 3	-17.98608	4128.7019	-0.00436	0.997	1.54e-8	0.00000	Inf
4 - 3	1.10535	2.0582	0.53705	0.591	3.02028	0.05347	170.604
WFNS:							
2 - 1	6.48891	4.0769	1.59163	0.111	657.80610	0.22276	1.94e+6
3 - 1	3.45497	2.6031	1.32725	0.184	31.65729	0.19263	5202.729
4 - 1	3.54687	2.7391	1.29490	0.195	34.70466	0.16176	7445.896
5 - 1	1.61652	4.9358	0.32751	0.743	5.03552	3.17e-4	80056.654
mFisher:							
2 - 1	15.72500	1521.3876	0.01034	0.992	6.75e+6	0.00000	Inf
3 - 1	17.22917	1521.3672	0.01132	0.991	3.04e+7	0.00000	Inf
4 - 1	15.87356	1521.3671	0.01043	0.992	7.83e+6	0.00000	Inf
Age	-0.01328	0.0273	-0.48682	0.626	0.98681	0.93544	1.041

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

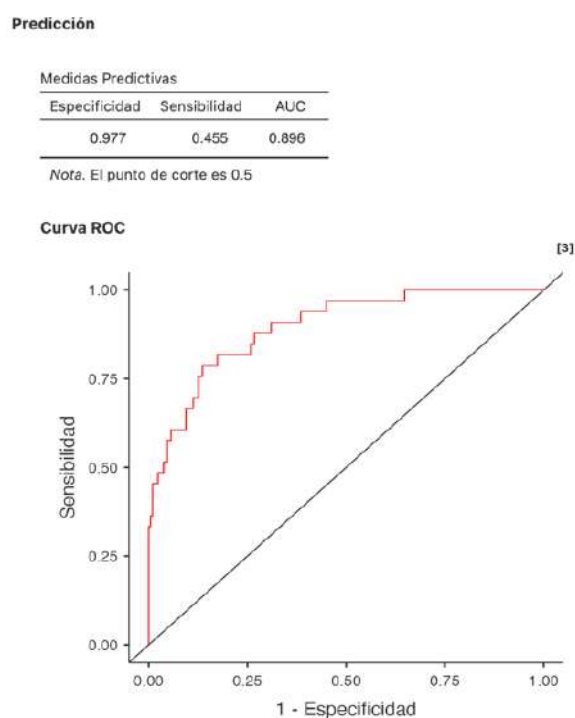


Figura 17. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de vasoespasma clínico junto a los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y de los tres días previos. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

5.5.4. Edema cerebral

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre el edema cerebral y los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Se observa que la media mensual del nivel de NO_2 (OR 1,314 (IC95% 1,143-1,51); $p < 0,001$) y la media del nivel mensual de O_3 (OR 1,056 (IC95% 1,0003-1,114); $p = 0,048$) son un factor de riesgo para el edema cerebral.

El sexo femenino disminuye el riesgo de presentar edema cerebral (OR 0,31 (IC95% 0,097-0,995); $p = 0,049$). Los datos se encuentran resumidos en la tabla 51.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,819 junto a una sensibilidad de 0,638 y una especificidad de 0,955 (figura 18).

Tabla 51. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente el edema cerebral teniendo en cuenta los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica.

Coeficientes del Modelo - Brain edema							
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	45.12834	2152.5438	0.02097	0.983	3.97e+19	0.00000	Inf
mTemp	0.01723	0.0713	0.24167	0.809	1.0174	0.88470	1.170
mP	-0.07165	0.1031	-0.69517	0.487	0.9309	0.76058	1.139
mHA	0.00875	0.0575	0.15215	0.879	1.0088	0.90123	1.129
SO2 media mensual	0.54513	0.3398	1.60425	0.109	1.7248	0.88615	3.357
NO2 media mensual	0.27292	0.0710	3.84454	<.001	1.3138	1.14315	1.510
O3 media mensual	0.05431	0.0275	1.97332	0.048	1.0558	1.00037	1.114
Media mensual CO	-2.76466	3.6632	-0.75472	0.450	0.0630	4.80e-5	82.682
Media mensual PM10	-0.10781	0.0629	-1.71321	0.087	0.8978	0.79363	1.016
Media mensual PM2,5	-0.12161	0.0849	-1.43168	0.152	0.8855	0.74969	1.046
Age	0.02595	0.0248	1.04817	0.295	1.0263	0.97768	1.077
Gender:							
Female - Male	-1.16846	0.5936	-1.96652	0.049	0.3108	0.09712	0.995
Smoker:							
Yes - No	0.53957	0.6318	0.85396	0.393	1.7153	0.49717	5.918
Arterial hypertension:							
Yes - No	-0.71479	0.5436	-1.31482	0.189	0.4893	0.16858	1.420
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes - No	0.04792	0.8271	0.05794	0.954	1.0491	0.20740	5.307
mRS:							
1 - 0	-1.88838	1.1726	-1.61046	0.107	0.1513	0.01520	1.507
2 - 0	1.65813	2.7463	0.60377	0.546	5.2495	0.02413	1142.243
3 - 0	1.44070	1.6148	0.89220	0.372	4.2236	0.17832	100.042
GCS:							
4 - 3	-1.49696	0.9989	-1.49667	0.134	0.2238	0.03160	1.585
5 - 3	1.15509	1.9780	0.58396	0.559	3.1743	0.06576	153.235
6 - 3	20.37441	4844.9992	0.00421	0.997	7.05e +8	0.00000	Inf
7 - 3	-2.13578	2.0481	-1.04279	0.297	0.1182	0.00213	6.544
8 - 3	-0.11568	2.2501	-0.05141	0.959	0.8908	0.01083	73.297
9 - 3	-24.02336	6107.1021	-0.00393	0.997	3.69e-11	0.00000	Inf
10 - 3	-3.07179	2.4799	-1.23866	0.215	0.0463	3.59e-4	5.982
11 - 3	-19.80479	7023.7972	-0.00282	0.998	2.51e -9	0.00000	Inf
12 - 3	-20.86429	4520.9475	-0.00462	0.996	8.68e-10	0.00000	Inf
13 - 3	-18.58288	2489.5525	-0.00746	0.994	8.50e -9	0.00000	Inf
14 - 3	2.50960	5.4529	0.46024	0.645	12.3001	2.81e-4	538766.890
15 - 3	-2.44041	5.1256	-0.47613	0.634	0.0871	3.78e-6	2009.232
WFNS:							
2 - 1	-1.22766	2.8345	-0.43311	0.665	0.2930	0.00113	75.782
3 - 1	1.25699	2.9242	0.42986	0.667	3.5148	0.01140	1083.935
4 - 1	3.03739	4.7778	0.63573	0.525	20.8508	0.00179	243221.624
5 - 1	3.11952	5.1794	0.60229	0.547	22.6354	8.83e-4	580140.810
mFisher:							
2 - 1	3.33536	3120.3650	0.00107	0.999	28.0885	0.00000	Inf
3 - 1	17.41276	2150.0784	0.00810	0.994	3.65e +7	0.00000	Inf
4 - 1	19.11065	2150.0783	0.00889	0.993	1.99e +8	0.00000	Inf

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

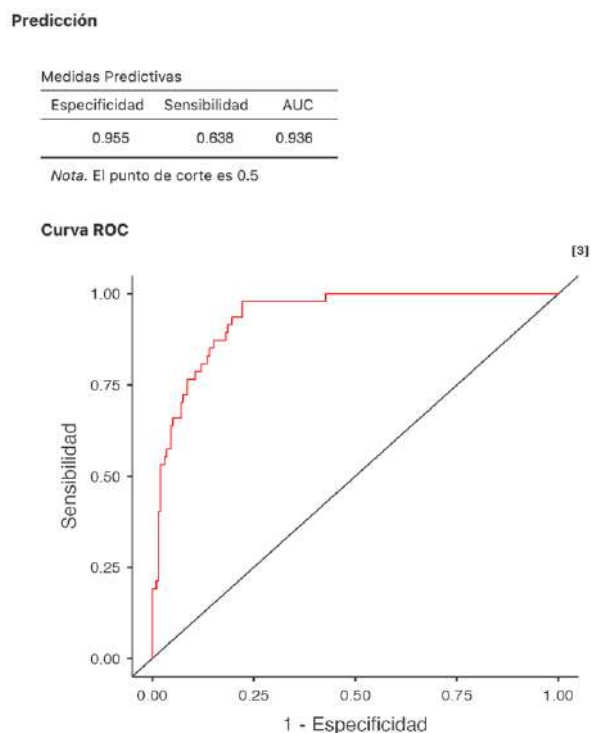


Figura 18. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de edema cerebral junto a los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre el edema cerebral y los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos, incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Se observa que un valor elevado de NO_2 el tercer día de la hemorragia (OR 1,288 (IC95% 1,0003-1,661); $p=0,05$), un valor elevado de HA el día previo a la hemorragia (OR 1,935 (IC95% 1,078-3,475); $p=0,027$) y la edad (OR 1,25 (IC95% 1,004-1,557); $p=0,046$) aumentan el riesgo de presentar edema cerebral.

Un valor elevado de HA dos días previos a la hemorragia (OR 0,62 (IC95% 0,392-0,981); $p=0,041$) disminuye el riesgo frente al edema cerebral. Se encuentran los datos en la tabla 52.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,979 junto a una sensibilidad de 0,804 y una especificidad de 0,965 (figura 19).

Tabla 52. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente el edema cerebral teniendo en cuenta los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos.

Coeficientes del Modelo - Brain edema							
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	-51.4731	5243.3441	-0.00982	0.992	4.42e-23	0.00000	Inf
Tmed -3	-0.4496	0.3659	-1.22895	0.219	0.6379	0.31138	1.307
Tmed -2	0.8826	0.7102	1.24273	0.214	2.4171	0.60068	9.723
Tmed -1	-0.5966	0.6905	-0.86404	0.388	0.5507	0.14229	2.131
Tmed0	0.1938	0.4001	0.48453	0.628	1.2139	0.55417	2.659
Pmed -3	0.0789	0.1870	0.42182	0.673	1.0821	0.75002	1.561
Pmed -2	-0.1163	0.2724	-0.42704	0.669	0.8902	0.52188	1.518
Pmed -1	-0.4272	0.3122	-1.36828	0.171	0.6523	0.35375	1.203
Pmed 0	0.4526	0.2929	1.54504	0.122	1.5723	0.88556	2.792
S -3	-0.1469	0.1922	-0.76412	0.445	0.8634	0.59243	1.258
S -2	-0.3856	0.2462	-1.56632	0.117	0.6800	0.41970	1.102
S -1	0.2579	0.2434	1.05995	0.289	1.2943	0.80331	2.085
S 0	0.5292	0.2900	1.82496	0.068	1.6976	0.96161	2.997
H -3	0.2072	0.1269	1.63320	0.102	1.2303	0.95939	1.578
H -2	-0.4780	0.2341	-2.04214	0.041	0.6200	0.39186	0.981
H -1	0.6603	0.2986	2.21133	0.027	1.9354	1.07795	3.475
H0	-0.1470	0.1059	-1.38781	0.165	0.8633	0.70140	1.062
SO2 -3	1.0045	1.0073	0.99722	0.319	2.7306	0.37916	19.065
SO2 -2	-2.4202	1.5697	-1.54180	0.123	0.0889	0.00410	1.928
SO2 -1	-0.4553	2.1539	-0.21139	0.833	0.6342	0.00931	43.221
SO2 0	1.4110	2.3188	0.60850	0.543	4.0999	0.04355	385.946
NO2 -3	0.3000	0.1536	1.95302	0.051	1.3499	0.99893	1.824
NO2 -2	-0.1173	0.1424	-0.82343	0.410	0.8894	0.67278	1.176
NO2 -1	0.0539	0.1907	0.28242	0.778	1.0553	0.72620	1.534
NO2 0	0.2537	0.1293	1.96232	0.050	1.2888	1.00030	1.661
O3 -3	0.1976	0.1192	1.65840	0.097	1.2185	0.96470	1.539
O3 -2	-0.2565	0.1479	-1.73389	0.083	0.7738	0.57904	1.034
O3 -1	-0.0536	0.1334	-0.40076	0.689	0.9479	0.72978	1.231
O3 0	0.0675	0.0822	0.82107	0.412	1.0698	0.91065	1.257
CO -3	-31.6558	17.9365	-1.79878	0.072	1.79e-14	1.87e -29	17.057
CO -2	5.7603	14.7149	0.39146	0.695	317.4441	9.47e -11	1.06e +15
CO -1	0.9251	0.8419	1.09888	0.272	2.5221	0.48436	13.133
CO 0	1.6398	1.2876	1.27358	0.203	5.1543	0.41322	64.292
PM10 -3	0.0443	0.1020	0.43410	0.664	1.0453	0.85583	1.276
PM10 -2	-0.7544	0.3864	-1.94207	0.052	0.4703	0.21965	1.007
PM10 -1	0.2710	0.2519	1.07601	0.282	1.3113	0.80041	2.148
PM10 0	0.1312	0.0986	1.33051	0.183	1.1402	0.93981	1.383
PM2,5 -3	0.2826	0.1603	1.76252	0.078	1.3265	0.96884	1.816
PM2,5 -2	0.1586	0.3501	0.45266	0.651	1.1718	0.58996	2.328
PM2,5 -1	-0.2065	0.2895	-0.71336	0.476	0.8134	0.46119	1.435
PM2,5 0	-0.5008	0.2865	-1.74836	0.080	0.6060	0.34566	1.062

Coeficientes del Modelo - Brain edema							
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	-51.4731	5243.3441	-0.00982	0.992	4.42e-23	0.00000	Inf
Gender:							
Male - Female	0.8289	1.4094	0.58816	0.556	2.2909	0.14466	36.278
Smoker:							
Yes - No	2.2270	1.5499	1.43693	0.151	9.2723	0.44458	193.386
Arterial hypertension:							
Yes - No	-2.9032	1.7129	-1.69485	0.090	0.0548	0.00191	1.575
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes - No	-9.1663	4.2940	-2.13932	0.032	1.02e -4	2.27e -8	0.463
mRS:							
1 - 0	-4.5419	2.8902	-1.57148	0.116	0.0107	3.69e -5	3.074
2 - 0	-12.6223	143.8963	-0.08784	0.930	3.30e -6	1.60e-128	6.80e+116
3 - 0	10.0481	5.6075	1.79189	0.073	23111.6857	0.38966	1.37e +9
GCS:							
15 - 3	9.2299	1226.7976	0.00752	0.994	10198.0231	0.00000	Inf
14 - 3	13.2802	1226.8227	0.01082	0.991	585500.4401	0.00000	Inf
13 - 3	-16.1233	4631.3755	-0.00348	0.997	9.95e -8	0.00000	Inf
12 - 3	-18.3189	9863.6884	-0.00186	0.999	1.11e -8	0.00000	Inf
11 - 3	-27.5287	17786.3784	-0.00155	0.999	1.11e-12	0.00000	Inf
10 - 3	2.8808	161.2392	0.01787	0.986	17.8285	1.01e-136	3.15e+138
9 - 3	-14.2659	18278.0923	-7.80e-4	0.999	6.37e -7	0.00000	Inf
8 - 3	12.2581	161.3278	0.07598	0.939	210688.2414	1.00e-132	4.43e+142
7 - 3	7.9640	161.2686	0.04938	0.961	2875.4712	1.54e-134	5.38e+140
6 - 3	53.1947	10316.3564	0.00516	0.996	1.27e+23	0.00000	Inf
5 - 3	5.7811	440.5110	0.01312	0.990	324.1125	0.00000	Inf
4 - 3	-9.1290	4.3775	-2.08543	0.037	1.08e -4	2.04e -8	0.577
WFNS:							
2 - 1	7.7343	12.2448	0.63164	0.528	2285.3224	8.83e -8	6.05e +13
3 - 1	-0.3552	10.5763	-0.03358	0.973	0.7011	6.97e -10	7.05e +8
4 - 1	12.0226	1216.1573	0.00989	0.992	166469.3668	0.00000	Inf
5 - 1	26.8798	1226.8362	0.02191	0.983	4.72e+11	0.00000	Inf
mFisher:							
2 - 1	-7.7265	5999.4966	-0.00129	0.999	4.41e -4	0.00000	Inf
3 - 1	8.4280	5096.3242	0.00165	0.999	4573.4504	0.00000	Inf
4 - 1	15.4781	5096.3214	0.00304	0.998	5.27e +6	0.00000	Inf
Age	0.2236	0.1119	1.99799	0.046	1.2506	1.00426	1.557

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

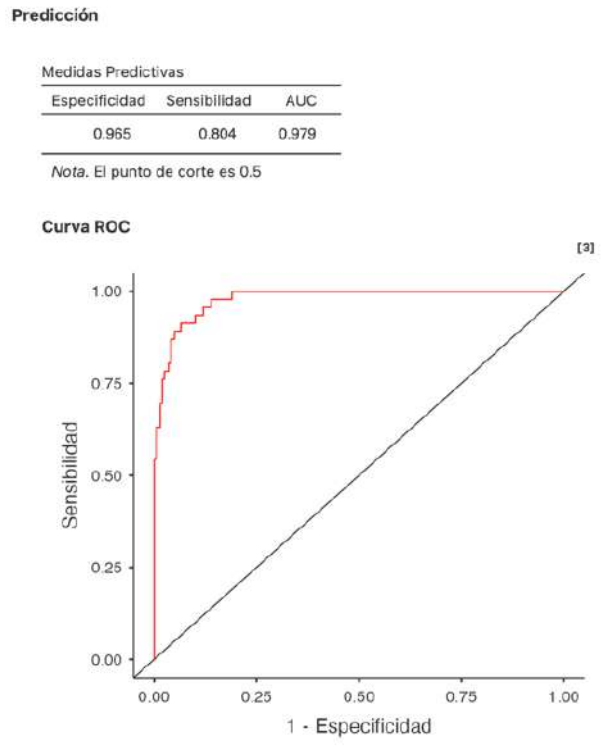


Figura 19. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de edema cerebral junto a los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y de los tres días previos. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

5.5.5. Isquemia cerebral

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre la isquemia cerebral y los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Se observa que el tabaquismo (OR 2,705 (IC95% 1,116-6,554); $p=0,028$) aumenta el riesgo de presentar isquemia cerebral.

La media mensual de SO_2 (OR 0,358 (IC95% 0,164-0,781); $p=0,01$) y el uso de antiagregantes/anticoagulantes (OR 0,112 (IC95% 0,015-0,833); $p=0,028$) disminuyen el riesgo de presentar isquemia cerebral. Los datos se encuentran resumidos en la tabla 53. El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,832 junto a una sensibilidad de 0,279 y una especificidad de 0,96 (figura 20).

Tabla 53. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente la isquemia cerebral teniendo en cuenta los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica.

Coeficientes del Modelo - Cerebral ischemia							
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	6.23246	3867.8861	0.00161	0.999	509.006	0.0000	Inf
mTemp	-0.01088	0.0553	-0.19681	0.844	0.989	0.8876	1.102
mP	-0.00156	0.0771	-0.02016	0.984	0.998	0.8583	1.161
mHA	-0.05524	0.0415	-1.32960	0.184	0.946	0.8723	1.027
SO2 media mensual	-1.02797	0.3985	-2.57976	0.010	0.358	0.1638	0.781
NO2 media mensual	0.00937	0.0470	0.19941	0.842	1.009	0.9206	1.107
O3 media mensual	0.01657	0.0221	0.74987	0.453	1.017	0.9736	1.062
Media mensual CO	6.12549	3.1724	1.93088	0.053	457.369	0.9119	229406.600
Media mensual PM10	0.06360	0.0464	1.37160	0.170	1.066	0.9731	1.167
Media mensual PM2,5	-0.05660	0.0715	-0.79127	0.429	0.945	0.8213	1.087
Age	-0.00284	0.0175	-0.16242	0.871	0.997	0.9636	1.032
Gender:							
Female – Male	-0.67656	0.4560	-1.48382	0.138	0.508	0.2080	1.242
Smoker:							
Yes – No	0.99500	0.4516	2.20347	0.028	2.705	1.1162	6.554
Arterial hypertension:							
Yes – No	-0.24908	0.4642	-0.53662	0.592	0.780	0.3138	1.936
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes – No	-2.18547	1.0219	-2.13873	0.032	0.112	0.0152	0.833
mRS:							
1 – 0	1.35835	0.8031	1.69147	0.091	3.890	0.8060	18.771
2 – 0	-18.06489	2946.4174	-0.00613	0.995	1.43e –8	0.0000	Inf
3 – 0	0.78565	1.1167	0.70355	0.482	2.194	0.2459	19.576
GCS:							
4 – 3	0.79631	0.8782	0.90676	0.365	2.217	0.3966	12.398
5 – 3	-16.57083	4611.8520	-0.00359	0.997	6.36e –8	0.0000	Inf
6 – 3	0.54645	1.7001	0.32142	0.748	1.727	0.0617	48.359
7 – 3	-19.97466	3475.3789	-0.00575	0.995	2.11e –9	0.0000	Inf
8 – 3	-20.49230	3475.3789	-0.00590	0.995	1.26e –9	0.0000	Inf
9 – 3	-37.08852	5140.3317	-0.00722	0.994	7.81e–17	0.0000	Inf
10 – 3	-20.91084	3475.3789	-0.00602	0.995	8.29e–10	0.0000	Inf
11 – 3	-17.81012	3475.3792	-0.00512	0.996	1.84e –8	0.0000	Inf
12 – 3	-21.62970	3475.3791	-0.00622	0.995	4.04e–10	0.0000	Inf
13 – 3	-37.82014	3961.4059	-0.00955	0.992	3.76e–17	0.0000	Inf
14 – 3	-38.30127	3961.4060	-0.00967	0.992	2.32e–17	0.0000	Inf
15 – 3	-20.66085	3475.3792	-0.00594	0.995	1.06e –9	0.0000	Inf
WFNS:							
2 – 1	17.34054	1901.1786	0.00912	0.993	3.40e +7	0.0000	Inf
3 – 1	0.31393	1.9398	0.16184	0.871	1.369	0.0306	61.307
4 – 1	0.86167	1.7555	0.49085	0.624	2.367	0.0759	73.871
5 – 1	-20.53556	3475.3792	-0.00591	0.995	1.21e –9	0.0000	Inf
mFisher:							
2 – 1	16.59062	1695.9425	0.00978	0.992	1.60e +7	0.0000	Inf
3 – 1	16.48313	1695.9423	0.00972	0.992	1.44e +7	0.0000	Inf
4 – 1	17.54816	1695.9422	0.01035	0.992	4.18e +7	0.0000	Inf

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

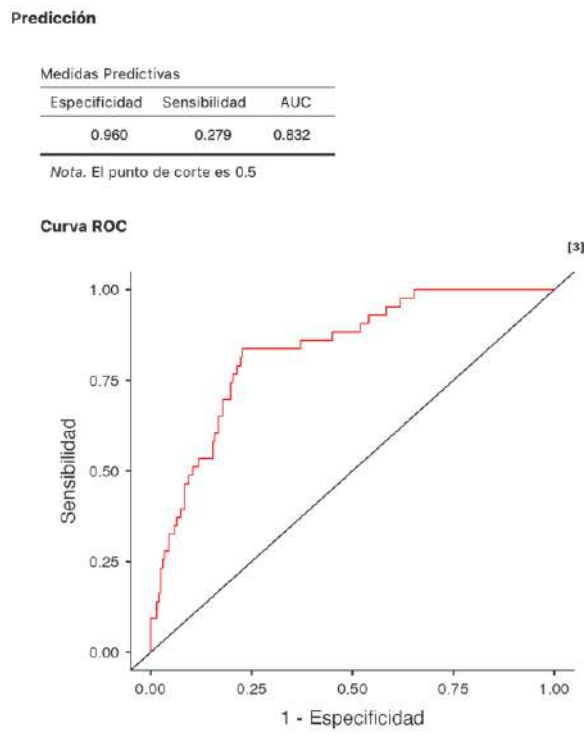


Figura 20. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de isquemia cerebral junto a los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre la isquemia cerebral y los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos, incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Se observa que un valor elevado de HA el día previo a la hemorragia (OR 1,165 (IC95% 1,015-1,336); $p=0,03$), un valor elevado de SO_2 el día de la hemorragia (OR 5,667 (IC95% 1,04-30,871); $p=0,045$), un valor elevado de O_3 tres días previos a la hemorragia (OR 1,164 (IC95% 1,046-1,295); $p=0,005$), un valor elevado de $PM_{2.5}$ tres días previo a la hemorragia (OR 1,262 (IC95% 1,046-1,523); $p=0,015$) y el tabaquismo (OR 3,991 (IC95% 1,066-14,946); $p=0,04$) aumentan el riesgo de isquemia cerebral.

Un valor elevado de NO_2 el día previo a la hemorragia (OR 0,81 (IC95% 0,672-0,976); $p=0,027$) disminuye el riesgo de isquemia cerebral. Se encuentran los datos en la tabla 54.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,92 junto a una sensibilidad de 0,651 y una especificidad de 0,96 (figura 21).

Tabla 54. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente la isquemia cerebral teniendo en cuenta los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos.

Coeficientes del Modelo - Cerebral ischemia						
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%
						Inferior Superior
Constante	-221.3306	4991.3973	-0.04434	0.965	7.54e-97	0.0000 Inf
Tmed -3	-0.4929	0.2535	-1.94480	0.052	0.611	0.3717 1.004
Tmed -2	0.1214	0.3497	0.34725	0.728	1.129	0.5690 2.241
Tmed -1	-0.2577	0.3466	-0.74343	0.457	0.773	0.3918 1.525
Tmed0	0.6128	0.2614	2.34454	0.019	1.846	1.1057 3.080
Pmed -3	0.0757	0.1180	0.64136	0.521	1.079	0.8559 1.359
Pmed -2	-0.0155	0.1615	-0.09595	0.924	0.985	0.7175 1.351
Pmed -1	0.0613	0.1358	0.45161	0.652	1.063	0.8148 1.387
Pmed 0	0.0991	0.0963	1.02854	0.304	1.104	0.9142 1.334
S -3	-0.0744	0.0845	-0.88033	0.379	0.928	0.7867 1.095
S -2	0.0574	0.0846	0.67810	0.498	1.059	0.8972 1.250
S -1	0.0594	0.0953	0.62311	0.533	1.061	0.8804 1.279
S 0	-0.1382	0.0859	-1.44082	0.150	0.871	0.7217 1.051
H -3	-0.0515	0.0411	-1.25229	0.210	0.950	0.8762 1.030
H -2	-0.0300	0.0481	-0.62314	0.533	0.970	0.8831 1.068
H -1	0.1524	0.0702	2.17058	0.030	1.185	1.0149 1.336
H0	-0.0803	0.0502	-1.60009	0.110	0.923	0.8365 1.018
SO2 -3	-1.2972	0.7993	-1.62293	0.105	0.273	0.0571 1.309
SO2 -2	0.4210	0.5666	0.74303	0.457	1.523	0.5018 4.625
SO2 -1	-1.5761	0.8199	-1.82221	0.055	0.207	0.0415 1.031
SO2 0	1.7346	0.8649	2.00548	0.045	5.667	1.0402 30.871
NO2 -3	0.0477	0.0634	0.75285	0.452	1.049	0.9263 1.188
NO2 -2	0.0766	0.0870	0.88292	0.377	1.080	0.9106 1.280
NO2 -1	-0.2110	0.0951	-2.21878	0.027	0.810	0.6721 0.976
NO2 0	0.0189	0.0717	0.26312	0.792	1.019	0.8854 1.173
O3 -3	0.1519	0.0545	2.78719	0.005	1.164	1.0461 1.295
O3 -2	-0.0452	0.0518	-0.87149	0.383	0.956	0.8635 1.058
O3 -1	0.0296	0.0567	0.52205	0.602	1.030	0.9217 1.151
O3 0	-0.0928	0.0537	-1.72640	0.084	0.911	0.8203 1.013
CO -3	-0.2548	4.6797	-0.05444	0.957	0.775	8.05e-5 7459.401
CO -2	1.8566	5.6304	0.27762	0.781	4.785	7.58e-5 302103.262
CO -1	0.0811	0.8008	0.10128	0.919	1.084	0.2258 5.208
CO 0	-0.2097	0.9464	-0.22181	0.825	0.811	0.1269 5.182
PM10 -3	0.0578	0.0550	1.04973	0.294	1.059	0.9511 1.180
PM10 -2	-0.0713	0.0673	-1.06013	0.289	0.931	0.8161 1.062
PM10 -1	0.0423	0.0510	0.82842	0.407	1.043	0.9439 1.153
PM10 0	-0.1117	0.0691	-1.61617	0.106	0.894	0.7810 1.024
PM2,5 -3	0.2327	0.0858	2.42988	0.015	1.262	1.0460 1.523
PM2,5 -2	-0.2464	0.1650	-1.49344	0.135	0.782	0.5656 1.080
PM2,5 -1	-0.0465	0.1482	-0.31357	0.754	0.955	0.7139 1.276
PM2,5 0	-0.0166	0.0975	-0.16991	0.865	0.984	0.8123 1.191

Coeficientes del Modelo - Cerebral ischemia						
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%
						Inferior Superior
Constante	-221.3306	4991.3974	-0.04434	0.965	7.54e-97	0.0000 Inf
Gender:						
Male - Female	0.9885	0.6417	1.54042	0.123	2.687	0.7040 9.453
Smoker:						
Yes - No	1.3841	0.6737	2.05485	0.040	3.991	1.0659 14.946
Arterial hypertension:						
Yes - No	0.4423	0.7119	0.62124	0.534	1.556	0.3856 6.281
Antiplatelet/Anticoagulant:						
Yes - No	-0.9002	1.3415	-0.67105	0.502	0.406	0.0293 5.635
mRS:						
1 - 0	3.5387	1.4969	2.36402	0.018	34.424	1.8309 647.195
2 - 0	-17.2681	5018.4638	-0.00344	0.997	3.17e -8	0.0000 Inf
3 - 0	-1.4432	1.5446	-0.93437	0.350	0.296	0.0114 4.875
GCS:						
15 - 3	-22.0983	4570.1601	-0.00484	0.996	2.53e-10	0.0000 Inf
14 - 3	-43.8344	5078.7207	-0.00863	0.993	9.18e-20	0.0000 Inf
13 - 3	-42.1980	5078.7202	-0.00831	0.993	4.72e-19	0.0000 Inf
12 - 3	-22.6302	4570.1599	-0.00495	0.996	1.49e-10	0.0000 Inf
11 - 3	-14.0803	4570.1806	-0.00308	0.998	7.67e -7	0.0000 Inf
10 - 3	-23.7645	4570.1599	-0.00520	0.996	4.78e-11	0.0000 Inf
9 - 3	-41.5636	8366.7571	-0.00497	0.996	8.98e-10	0.0000 Inf
8 - 3	-22.0346	4570.1597	-0.00482	0.996	2.69e-10	0.0000 Inf
7 - 3	-22.0888	4570.1597	-0.00483	0.996	2.55e-10	0.0000 Inf
6 - 3	1.5274	2.2842	0.66867	0.504	4.606	0.0524 405.217
5 - 3	-17.4017	6602.0597	-0.00264	0.998	2.77e -8	0.0000 Inf
4 - 3	0.7891	1.4904	0.52949	0.596	2.201	0.1186 40.861
WFNS:						
2 - 1	19.2534	2215.1847	0.00869	0.993	2.30e +8	0.0000 Inf
3 - 1	1.6036	2.4319	0.65943	0.510	4.971	0.0423 584.069
4 - 1	2.8035	2.4595	1.13986	0.254	16.503	0.1330 2046.944
5 - 1	-21.6508	4570.1802	-0.00474	0.996	3.95e-10	0.0000 Inf
mFisher:						
2 - 1	20.5775	2005.1401	0.01026	0.992	8.64e +8	0.0000 Inf
3 - 1	22.5889	2005.1401	0.01127	0.991	6.46e +9	0.0000 Inf
4 - 1	23.0079	2005.1400	0.01147	0.991	9.82e +9	0.0000 Inf
Age	-0.0466	0.0253	-1.84257	0.065	0.954	0.9083 1.003

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

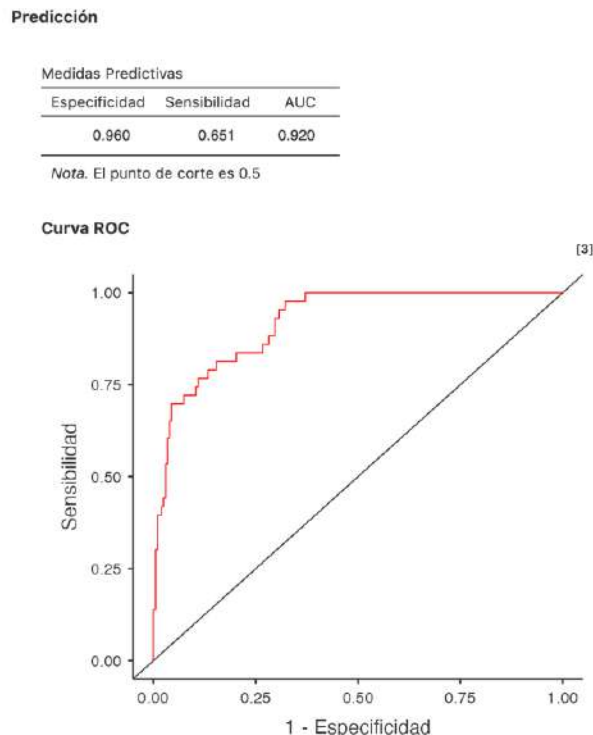


Figura 21. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de isquemia cerebral junto a los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y de los tres días previos. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

5.5.6. Hematoma intraparenquimatoso secundario a HSAe

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre el hematoma intraparenquimatoso y los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

Destaca que la media mensual de PM_{10} (OR 0,907 (IC95% 0,826-0,995); $p=0,038$) disminuye el riesgo de hematoma intraparenquimatoso. Los datos se encuentran resumidos en la tabla 55.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,856 junto a una sensibilidad de 0,404 y una especificidad de 0,955 (figura 22).

Tabla 55. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente el hematoma intraparenquimatoso teniendo en cuenta los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica.

Coefficientes del Modelo - Hematoma

Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	-109.83130	1747.6180	-0.06285	0.950	2.00e-48	0.00000	Inf
mTemp	0.02265	0.0580	0.39071	0.696	1.02291	0.91304	1.146
mP	0.09656	0.0742	1.30113	0.193	1.10137	0.95228	1.274
mHA	-0.06508	0.0412	-1.58063	0.114	0.93699	0.86434	1.016
SO2 media mensual	0.48338	0.2758	1.75238	0.080	1.62154	0.94435	2.784
NO2 media mensual	0.09787	0.0499	1.95979	0.050	1.10282	0.99999	1.216
O3 media mensual	6.00e-4	0.0217	0.02768	0.978	1.00060	0.95898	1.044
Media mensual CO	-4.62949	3.0819	-1.50216	0.133	0.00976	2.32e-5	4.100
Media mensual PM10	-0.09805	0.0473	-2.07261	0.038	0.90661	0.82633	0.995
Media mensual PM2,5	0.03843	0.0620	0.61942	0.536	1.03918	0.92019	1.174
Age	-0.00119	0.0180	-0.06633	0.947	0.99881	0.96419	1.035
Gender:							
Female – Male	0.08286	0.4817	0.17203	0.863	1.08639	0.42267	2.792
Smoker:							
Yes – No	0.14739	0.5180	0.28454	0.776	1.15881	0.41985	3.198
Arterial hypertension:							
Yes – No	0.00602	0.4508	0.01336	0.989	1.00604	0.41578	2.434
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes – No	-0.45442	0.7765	-0.58525	0.558	0.63482	0.13859	2.908
mRS:							
1 – 0	0.15675	0.8456	0.18537	0.853	1.16971	0.22299	6.136
2 – 0	0.13109	1.7075	0.07677	0.939	1.14007	0.04013	32.387
3 – 0	-0.37144	1.3438	-0.27641	0.782	0.68974	0.04953	9.605
GCS:							
4 – 3	0.64371	0.8156	0.78922	0.430	1.90353	0.38485	9.415
5 – 3	2.03838	1.6960	1.20187	0.229	7.67815	0.27645	213.254
6 – 3	2.00040	1.3984	1.43048	0.153	7.39199	0.47691	114.575
7 – 3	-0.33297	2.2361	-0.14891	0.882	0.71679	0.00895	57.379
8 – 3	2.09141	2.3983	0.87203	0.383	8.09633	0.07359	890.739
9 – 3	0.15303	2.7045	0.05658	0.955	1.16535	0.00581	233.651
10 – 3	0.19719	2.3524	0.08383	0.933	1.21798	0.01211	122.456
11 – 3	-19.42467	4280.0110	-0.00454	0.996	3.66e -9	0.00000	Inf
12 – 3	1.24039	2.4648	0.50325	0.615	3.45697	0.02758	433.233
13 – 3	-1.59605	2.9558	-0.53996	0.589	0.20270	6.18e-4	66.507
14 – 3	-2.68833	3.0430	-0.88345	0.377	0.06799	1.75e-4	26.465
15 – 3	-2.68722	3.6799	-0.73025	0.465	0.06807	5.02e-5	92.312
WFNS:							
2 – 1	1.34871	2.7315	0.49375	0.621	3.85245	0.01822	814.388
3 – 1	0.44838	2.7698	0.16188	0.871	1.56578	0.00687	356.778
4 – 1	-0.08168	3.0204	-0.02704	0.978	0.92157	0.00247	343.177
5 – 1	-0.37291	3.6999	-0.10079	0.920	0.68872	4.88e-4	971.367
mFisher:							
2 – 1	-0.07020	2312.9733	-3.04e-5	1.000	0.93221	0.00000	Inf
3 – 1	15.96386	1746.0237	0.00914	0.993	8.57e +6	0.00000	Inf
4 – 1	15.64170	1746.0237	0.00896	0.993	6.21e +6	0.00000	Inf

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

Predicción

Medidas Predictivas		
Especificidad	Sensibilidad	AUC
0.955	0.404	0.856

Nota. El punto de corte es 0.5

Curva ROC

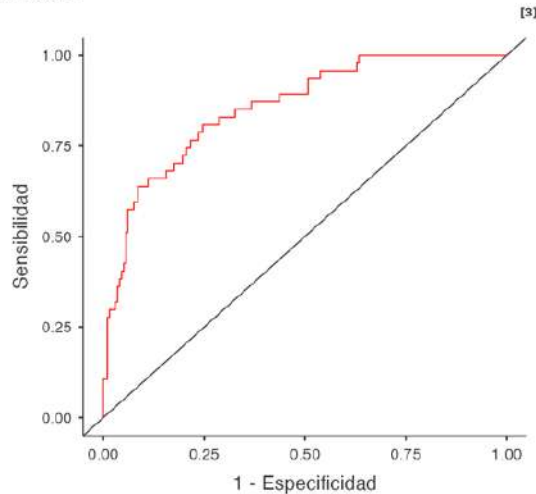


Figura 22. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de hematoma intraparenquimatoso junto a los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre el hematoma intraparenquimatoso y los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos, incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher. Un valor elevado de HA el día de la hemorragia (OR 0,871 (IC95% 0,783-0,969); $p=0,011$) disminuye el riesgo de presentar un hematoma intraparenquimatoso. Se encuentran los datos en la tabla 56.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,941 junto a una sensibilidad de 0,66 y una especificidad de 0,95 (figura 23).

Tabla 56. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente el hematoma intraparenquimatoso teniendo en cuenta los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos.

Coeficientes del Modelo - Hematoma						
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%
						Inferior Superior
Constante	-347.16426	2227.1686	-0.15588	0.876	1.69e-151	0.00000 Inf
Tmed -3	0.07150	0.3059	0.23371	0.815	1.0741	0.58973 1.956
Tmed -2	-0.42175	0.4473	-0.94286	0.346	0.6559	0.27296 1.576
Tmed -1	0.46044	0.4563	1.00905	0.313	1.5848	0.64797 3.876
Tmed0	0.01642	0.2756	0.05957	0.952	1.0166	0.59232 1.745
Pmed -3	0.24746	0.1460	1.69442	0.090	1.2808	0.96196 1.705
Pmed -2	-0.26974	0.1951	-1.33103	0.183	0.7713	0.52813 1.131
Pmed -1	0.22175	0.2226	0.99613	0.319	1.2483	0.80590 1.931
Pmed 0	0.12142	0.1461	0.83108	0.406	1.1291	0.84796 1.503
S -3	-0.07804	0.1014	-0.76974	0.441	0.9249	0.75826 1.129
S -2	-0.05434	0.0813	-0.59551	0.551	0.9471	0.79200 1.133
S -1	0.07371	0.1066	0.69149	0.489	1.0765	0.87353 1.327
S 0	0.03609	0.1008	0.35808	0.720	1.0367	0.85093 1.263
H -3	0.01393	0.0492	0.28335	0.777	1.0140	0.92088 1.117
H -2	-0.09196	0.0617	-1.49027	0.136	0.9121	0.80823 1.029
H -1	0.13373	0.0699	1.91234	0.056	1.1431	0.99668 1.311
H 0	-0.13821	0.0544	-2.53918	0.011	0.8709	0.78279 0.963
SO2 -3	1.31961	0.7032	1.87647	0.061	3.7419	0.94297 14.849
SO2 -2	-0.84342	0.9167	-0.92004	0.358	0.4302	0.07135 2.594
SO2 -1	-1.15563	0.9651	-1.19742	0.231	0.3149	0.04749 2.067
SO2 0	0.83660	0.9044	0.92500	0.355	2.3085	0.39218 13.589
NO2 -3	0.08052	0.0738	1.09114	0.275	1.0839	0.93790 1.253
NO2 -2	-0.08285	0.0810	-1.02223	0.307	0.9205	0.78529 1.079
NO2 -1	0.10238	0.0821	1.24657	0.213	1.1078	0.94309 1.301
NO2 0	-0.08947	0.0718	-1.24588	0.213	0.9144	0.79436 1.053
O3 -3	-0.01097	0.0485	-0.22622	0.821	0.9891	0.89944 1.088
O3 -2	0.00971	0.0547	0.17772	0.859	1.0098	0.90719 1.124
O3 -1	-0.05031	0.0644	-0.78143	0.435	0.9509	0.83819 1.079
O3 0	-0.01691	0.0545	-0.31010	0.756	0.9832	0.88359 1.094
CO -3	-4.60076	6.7331	-0.68331	0.494	0.0100	1.87e-8 5409.141
CO -2	-3.81214	6.1407	-0.62080	0.535	0.0221	1.31e-7 3727.310
CO -1	0.23848	0.6148	0.38792	0.698	1.2593	0.38043 4.235
CO 0	0.46962	1.8926	0.24814	0.804	1.5994	0.03917 65.305
PM10 -3	0.02202	0.0565	0.38995	0.697	1.0223	0.91515 1.142
PM10 -2	-0.11050	0.0789	-1.40121	0.161	0.8954	0.76716 1.045
PM10 -1	-0.05190	0.0809	-0.64158	0.521	0.9494	0.81021 1.113
PM10 0	-0.07887	0.0708	-1.11396	0.265	0.9242	0.80441 1.062
PM2,5 -3	-0.01310	0.1131	-0.11584	0.908	0.9870	0.79071 1.232
PM2,5 -2	0.04684	0.1811	0.25863	0.796	1.0480	0.73482 1.496
PM2,5 -1	0.28472	0.1638	1.73794	0.082	1.3294	0.96428 1.833
PM2,5 0	-0.17473	0.0956	-1.82715	0.068	0.8397	0.69516 1.013

Coeficientes del Modelo - Hematoma						
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%
						Inferior Superior
Constante	-347.16426	2227.1686	-0.15588	0.876	1.69e-151	0.00000 Inf
Gender:						
Male - Female	-0.38001	0.7949	-0.47806	0.633	0.6839	0.14400 3.248
Smoker:						
Yes - No	0.22039	0.7540	0.29231	0.770	1.2466	0.28441 5.464
Arterial hypertension:						
Yes - No	-0.28336	0.7291	-0.38864	0.698	0.7533	0.18044 3.144
Antiplatelet/Anticoagulant:						
Yes - No	-1.75860	1.4399	-1.22136	0.222	0.1723	0.01025 2.896
mRS:						
1 - 0	2.48017	1.3065	1.89822	0.058	11.9433	0.92249 154.628
2 - 0	2.80172	2.2625	1.14992	0.250	13.4869	0.15997 1137.037
3 - 0	-1.51642	1.9846	-0.76509	0.444	0.2191	0.00446 10.712
GCS:						
15 - 3	-1.85534	10.0945	-0.18380	0.854	0.1564	4.00e-10 6.12e+7
14 - 3	-0.98713	9.8187	-0.10054	0.920	0.3726	1.64e-9 8.49e+7
13 - 3	-0.24876	9.7278	-0.02557	0.980	0.7798	4.09e-9 1.49e+8
12 - 3	3.76750	9.3447	0.40531	0.685	44.1457	4.91e-7 3.97e+9
11 - 3	-24.85486	6060.6871	-0.00408	0.997	1.61e -11	0.00000 Inf
10 - 3	-0.88266	9.2142	-0.09579	0.924	0.4137	5.94e-9 2.88e+7
9 - 3	-3.57532	9.3791	-0.38120	0.703	0.0280	2.91e-10 2.70e+6
8 - 3	3.76974	9.3005	0.40748	0.684	44.2448	5.36e-7 3.05e+9
7 - 3	-0.13303	9.1577	-0.01453	0.988	0.8754	1.40e-8 5.48e+7
6 - 3	3.80320	2.1377	1.77914	0.075	44.8444	0.67940 2959.978
5 - 3	5.90404	5.2665	1.12106	0.262	368.5140	0.01206 1.11e+7
4 - 3	1.45678	1.5743	0.92537	0.355	4.2921	0.19318 93.906
WFNS:						
2 - 1	2.94235	3.7924	0.77586	0.438	18.9603	0.01121 32056.119
3 - 1	1.94079	3.7944	0.51149	0.609	8.9643	0.00410 11820.956
4 - 1	4.82938	4.6735	1.03336	0.301	125.1334	0.01316 1.19e+6
5 - 1	2.42827	10.2602	0.23667	0.813	11.3393	2.09e-8 6.14e+9
mFisher:						
2 - 1	-2.50934	2877.2224	-8.72e-4	0.999	0.0813	0.00000 Inf
3 - 1	19.47506	2224.3597	0.00876	0.993	2.87e +6	0.00000 Inf
4 - 1	17.07293	2224.3598	0.00768	0.994	2.60e +7	0.00000 Inf
Age	0.00752	0.0288	0.26143	0.794	1.0076	0.95229 1.066

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

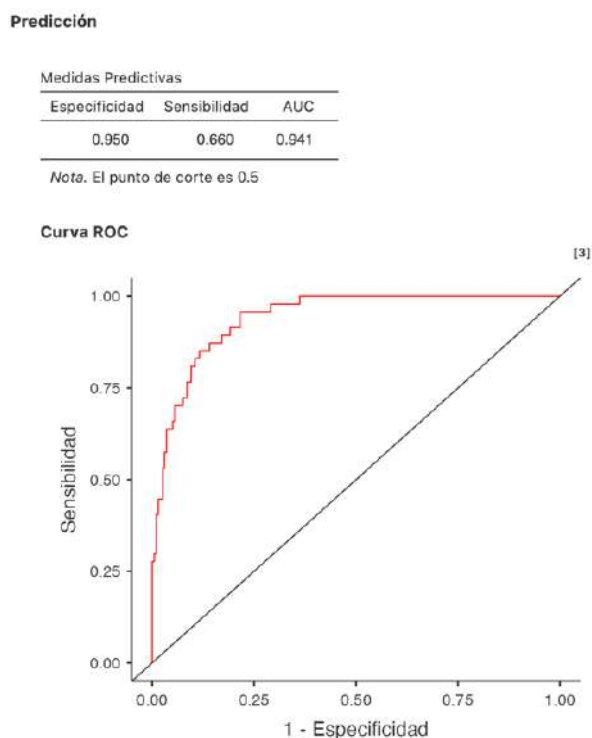


Figura 23. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de hematoma intraparenquimatoso junto a los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y de los tres días previos. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

5.5.7. Mortalidad intrahospitalaria

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre la mortalidad intrahospitalaria y los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher.

La media mensual de NO₂ (OR 1,142 (IC95% 1,016-1,28); p=0,026) aumenta el riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Los datos se encuentran resumidos en la tabla 57.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,925 junto a una sensibilidad de 0,717 y una especificidad de 0,947 (figura 24).

Tabla 57. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente la mortalidad intrahospitalaria teniendo en cuenta los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica.

Coefficientes del Modelo - In-hospital death

Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	-0.06819	1717.0738	-3.97e-5	1.000	0.93408	0.00000	Inf
mTemp	-0.00814	0.0723	-0.11246	0.910	0.99190	0.86077	1.14
mP	-0.02378	0.0961	-0.24748	0.805	0.97650	0.80888	1.18
mHA	0.08249	0.0588	1.40334	0.161	1.08599	0.96781	1.22
SO2 media mensual	0.10569	0.3446	0.30667	0.759	1.11148	0.56565	2.18
NO2 media mensual	0.13270	0.0596	2.22750	0.026	1.14190	1.01607	1.28
O3 media mensual	0.00658	0.0249	0.26483	0.791	1.00661	0.95873	1.06
Media mensual CO	-5.79615	3.8669	-1.49890	0.134	0.00304	1.55e-6	5.95
Media mensual PM10	-0.07248	0.0597	-1.21376	0.225	0.93008	0.82735	1.05
Media mensual PM2,5	-0.01433	0.0877	-0.16331	0.870	0.98577	0.83001	1.17
Age	0.04025	0.0218	1.84335	0.065	1.04107	0.99746	1.09
Gender:							
Female – Male	0.27477	0.5712	0.48103	0.630	1.31623	0.42964	4.03
Smoker:							
Yes – No	-0.11507	0.6136	-0.18753	0.851	0.89130	0.26775	2.97
Arterial hypertension:							
Yes – No	-0.05317	0.5279	-0.10073	0.920	0.94822	0.33695	2.67
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes – No	1.29031	0.8054	1.60204	0.109	3.63391	0.74956	17.62
mRS:							
1 – 0	-0.90342	0.9495	-0.95144	0.341	0.40518	0.06301	2.61
2 – 0	2.51970	2.1353	1.18001	0.238	12.42492	0.18910	816.38
3 – 0	2.59247	1.3191	1.96534	0.049	13.36278	1.00711	177.30
GCS:							
4 – 3	0.18589	0.8939	0.20794	0.835	1.20429	0.20884	6.94
5 – 3	19.16119	4415.4324	0.00434	0.997	2.10e+8	0.00000	Inf
6 – 3	1.05345	1.6041	0.65671	0.511	2.86752	0.12361	66.52
7 – 3	-0.06226	1.6866	-0.03692	0.971	0.93964	0.03446	25.62
8 – 3	-1.98836	2.0477	-0.97103	0.332	0.13692	0.00247	7.58
9 – 3	-3.47467	3.7579	-0.92464	0.355	0.03097	1.96e-5	48.94
10 – 3	-3.11245	2.1367	-1.45667	0.145	0.04449	6.75e-4	2.93
11 – 3	-0.60077	2.5541	-0.23521	0.814	0.54839	0.00367	81.88
12 – 3	-3.80867	2.6819	-1.42012	0.156	0.02218	1.16e-4	4.25
13 – 3	0.47624	3.7423	0.12726	0.899	1.61001	0.00105	2467.85
14 – 3	0.29047	3.8149	0.07614	0.939	1.33706	7.57e-4	2362.65
15 – 3	-2.87929	3.6119	-0.79716	0.425	0.05617	4.73e-5	66.69
WFNS:							
2 – 1	-2.45640	2.2657	-1.08418	0.278	0.08574	0.00101	7.27
3 – 1	-0.85860	2.3119	-0.37138	0.710	0.42375	0.00456	39.36
4 – 1	2.36103	3.2363	0.72954	0.466	10.60189	0.01865	6027.56
5 – 1	0.79749	3.6343	0.21943	0.826	2.21997	0.00179	2753.54
mFisher:							
2 – 1	-0.29411	2275.3557	-1.29e-4	1.000	0.74519	0.00000	Inf
3 – 1	13.93085	1714.3690	0.00813	0.994	1.12e+6	0.00000	Inf
4 – 1	14.54499	1714.3689	0.00848	0.993	2.07e+6	0.00000	Inf

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no, mRS=0, GCS=3, WFNS=1, mFisher=1.

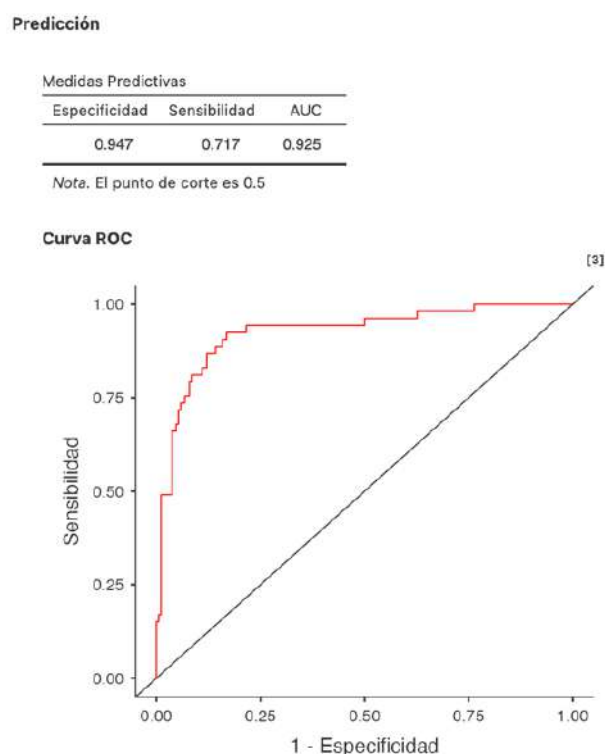


Figura 24. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de mortalidad intrahospitalaria junto a los datos mensuales meteorológicos y de contaminación atmosférica. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

Se realiza la regresión logística para evaluar la relación entre la mortalidad intrahospitalaria y los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos, incorporando al análisis la edad, sexo, tabaquismo, HTA, uso de antiagregantes/anticoagulantes, mRS, GCS, WFNS y mFisher. Para este modelo se utilizaron las escalas como datos cuantitativos GCS, WFNS, mRS y mFisher. Se observa que un valor elevado de temperatura el día de la hemorragia (OR 2,061 (IC95% 1,135-3,745); $p=0,018$), un valor elevado de presión atmosférica dos días previos a la hemorragia (OR 1,539 (IC95% 1,071-2,211); $p=0,02$), un valor elevado de PM_{10} tres días previo a la hemorragia (OR 1,144 (IC95% 1,021-1,282); $p=0,021$), un valor elevado de $PM_{2.5}$ dos días previos a la hemorragia (OR 1,45 (IC95% 1,052-1,998); $p=0,023$) y la edad (OR 1,128 (IC95% 1,047-1,215); $p=0,002$) aumentan el riesgo de mortalidad intrahospitalaria.

Un valor elevado de presión atmosférica el día previo a la hemorragia (OR 0,622 (IC95% 0,425-0,909); $p=0,014$) y de HA dos días previos a la hemorragia (OR 0,873 (IC95% 0,767-0,993); $p=0,039$) disminuyen el riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Se encuentran los datos en la tabla 58.

El modelo presenta un área bajo la curva (AUC) de 0,965 junto a una sensibilidad de 0,808 y una especificidad de 0,958 (figura 25).

Tabla 58. Muestra la regresión logística analizando como variable dependiente la mortalidad intrahospitalaria teniendo en cuenta los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y los tres días previos.

Coeficientes del Modelo - In-hospital death							
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	80.14882	94.9687	0.8439	0.399	6.43e+34	9.35e-47	4.42e+115
Tmed -3	0.00308	0.2371	0.0130	0.990	1.003	0.6302	1.597
Tmed -2	-0.00996	0.4354	-0.0229	0.982	0.990	0.4218	2.324
Tmed -1	-0.93186	0.4774	-1.9520	0.051	0.394	0.1545	1.004
Tmed 0	0.72329	0.3046	2.3742	0.018	2.061	1.1345	3.745
Pmed -3	-0.17721	0.1213	-1.4608	0.144	0.838	0.6604	1.062
Pmed -2	0.43128	0.1848	2.3335	0.020	1.539	1.0715	2.211
Pmed -1	-0.47561	0.1943	-2.4483	0.014	0.622	0.4247	0.909
Pmed 0	0.13176	0.1271	1.0364	0.300	1.141	0.8892	1.464
S -3	0.16250	0.1057	1.5369	0.124	1.176	0.9563	1.447
S -2	0.11759	0.1078	1.0912	0.275	1.125	0.9106	1.389
S -1	-0.14821	0.1171	-1.2653	0.206	0.862	0.6854	1.085
S 0	0.12338	0.1073	1.1500	0.250	1.131	0.9168	1.396
H -3	0.07322	0.0546	1.3406	0.180	1.076	0.9667	1.198
H -2	-0.13609	0.0659	-2.0663	0.039	0.873	0.7671	0.993
H -1	-0.02007	0.0532	-0.3771	0.706	0.980	0.8830	1.088
H 0	0.05861	0.0442	1.3261	0.185	1.060	0.9724	1.156
SO2 -3	0.30111	0.6242	0.4824	0.630	1.351	0.3976	4.593
SO2 -2	-0.19936	0.5717	-0.3487	0.727	0.819	0.2671	2.512
SO2 -1	0.93506	0.8678	1.0775	0.281	2.547	0.4650	13.955
SO2 0	-1.51755	0.8844	-1.7160	0.086	0.219	0.0387	1.241
NO2 -3	0.07347	0.0724	1.0146	0.310	1.076	0.9338	1.240
NO2 -2	0.07745	0.0881	0.8789	0.379	1.081	0.9091	1.284
NO2 -1	-0.08207	0.1149	-0.7142	0.475	0.921	0.7354	1.154
NO2 0	0.04690	0.0892	0.5257	0.599	1.048	0.8799	1.248
O3 -3	0.07145	0.0567	1.2595	0.208	1.074	0.9610	1.200
O3 -2	-0.07308	0.0641	-1.1396	0.254	0.930	0.8197	1.054
O3 -1	-0.03109	0.0626	-0.4969	0.619	0.969	0.8575	1.096
O3 0	0.01087	0.0549	0.1980	0.843	1.011	0.9078	1.126
CO -3	-2.08843	6.5942	-0.3167	0.751	0.124	3.02e -7	50819.122
CO -2	-13.02728	8.6356	-1.5085	0.131	2.20e -6	9.81e-14	49.317
CO -1	5.88479	5.0630	1.1623	0.245	359.526	0.0176	7.33e +6
CO 0	0.56475	0.7684	0.7350	0.462	1.759	0.3902	7.930
PM10 -3	0.13424	0.0581	2.3094	0.021	1.144	1.0205	1.282
PM10 -2	-0.05400	0.0839	-0.6435	0.520	0.947	0.8038	1.117
PM10 -1	-0.09344	0.0860	-1.0858	0.278	0.911	0.7694	1.078
PM10 0	-0.02588	0.0670	-0.3863	0.699	0.974	0.8545	1.111
PM2,5 -3	-0.18140	0.1079	-1.6819	0.093	0.834	0.6752	1.030
PM2,5 -2	0.37132	0.1636	2.2701	0.023	1.450	1.0520	1.998
PM2,5 -1	-0.16755	0.1446	-1.1584	0.247	0.846	0.6370	1.123
PM2,5 0	0.10748	0.0974	1.1037	0.270	1.113	0.9200	1.348

Coeficientes del Modelo - In-hospital death							
Predictor	Estimador	EE	Z	p	Razón de odds	Intervalo de Confianza al 95%	
						Inferior	Superior
Constante	80.14882	94.9687	0.8439	0.399	6.43e+34	9.35e-47	4.42e+115
Gender:							
Male - Female	-0.67695	0.9067	-0.7466	0.455	0.508	0.0860	3.004
Smoker:							
Yes - No	0.29093	0.9300	0.3128	0.754	1.338	0.2161	8.279
Arterial hypertension:							
Yes - No	-0.06070	0.8007	-0.0758	0.940	0.941	0.1959	4.521
Antiplatelet/Anticoagulant:							
Yes - No	-0.72596	1.4409	-0.5038	0.614	0.484	0.0287	8.150
mRS	0.36516	0.5070	0.7202	0.471	1.441	0.5333	3.892
GCS	-0.17001	0.2301	-0.7389	0.460	0.844	0.5374	1.324
WFNS	1.14593	0.7564	1.5150	0.130	3.145	0.7142	13.852
mFisher	0.47281	1.1663	0.4054	0.685	1.604	0.1631	15.781
Age	0.12043	0.0380	3.1734	0.002	1.128	1.0471	1.215

Los niveles de referencia son: sexo=hombre, Tabaquismo=no, HTA=no, Antiagregantes/anticoagulantes=no.

Predicción

Medidas Predictivas		
Especificidad	Sensibilidad	AUC
0.958	0.808	0.965

Nota. El punto de corte es 0.5

Curva ROC

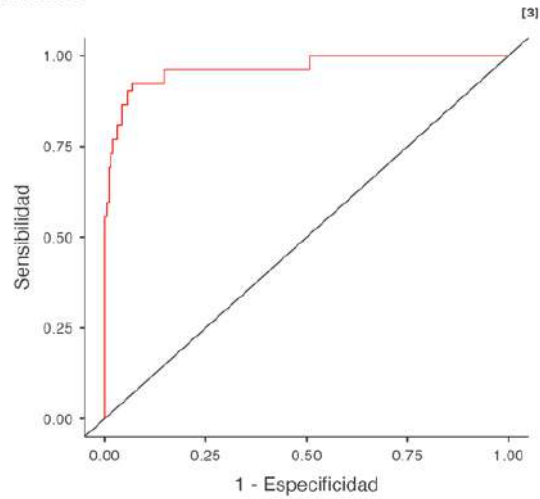


Figura 25. Curva de ROC con especificidad, sensibilidad y AUC del modelo de mortalidad intrahospitalaria junto a los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica del día de la hemorragia y de los tres días previos. Abreviaturas: área bajo la curva (AUC).

6. Discusión

6. Discusión

En nuestro estudio se ha observado que la HSAe es más frecuente en invierno y menos frecuente en verano. En cuanto a los factores atmosféricos se observa que la RS es un factor protector para HSAe. Por lo que respecta a los contaminantes atmosféricos, en el análisis univariante de Poisson se evidencia que un mayor nivel de PM_{2.5} el día del sangrado al compararlo con los tres días previos al sangrado aumenta el riesgo de presentar HSAe, no confirmándose en el análisis multivariante. Además, se observa un aumento del riesgo de la mortalidad intrahospitalaria en relación con mayores niveles mensuales de NO₂ y de PM₁₀ y PM_{2.5} en los días previos a la hemorragia.

6.1. Descripción de la HSAe en una población mediterránea

Comparando los datos demográficos, radiológicos y aneurismáticos se observa una distribución similar a la de estudios previos. Se observa una media de edad (57,2 años) algo menor en nuestro estudio al compararlo con estudios previos en los que la media de edad ha ido aumentando con el envejecimiento de la población a una media de 60-65 años (Nieuwkamp DJ, 2009). La distribución entre HSAe aneurismática y no aneurismática en nuestro estudio presenta una proporción ligeramente superior de HSAe no aneurismática (30%), estando descrito en la literatura entre un 10-15% de HSAe de origen no aneurismático (Flaherty ML, 2005). En cuanto a las complicaciones asociadas a la HSAe se aprecia una menor incidencia de vasoespismo tanto clínico (13,2%) como angiográfico (28,4%) con respecto a la literatura, en la que está descrita la presencia en el 30% y en el 50% de los casos, respectivamente (Kassell NF, 1985; Dorsch N, 2011). La hidrocefalia aguda se presenta habitualmente en un 20% de los pacientes con HSAe (Hasan D, 1987; van Donkelaar CE, 2018; Graff-Radford NR, 1989), observándose un 53% de pacientes con hidrocefalia en nuestro estudio. La mortalidad intrahospitalaria en nuestra serie fue del 21,2%, que se encuentra dentro del rango descrito por la literatura, que describe hasta un 44% de mortalidad intrahospitalaria (Nieuwkamp DJ, 2009), aunque en estudios más recientes se observa una disminución progresiva de la mortalidad intrahospitalaria situándose entre un 15-30% (Abulhasan YB, 2018; Dijkland SA, 2016), probablemente debido al mejor manejo del paciente neurocrítico tanto hospitalario como extrahospitalario y la rápida exclusión de la circulación del aneurisma causante de la hemorragia (Lv B, 2024).

Al comparar los grupos de HSAe aneurismática y HSAe no aneurismática se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos como un peor grado clínico inicial medida con la escala de la WFNS y la escala de GCS en el grupo de pacientes con HSAe aneurismática. En cuanto a las variables radiológicas los pacientes con HSAe presentaron mayor grado en la escala de mFisher, mayor presencia de hematoma intraparenquimatoso, de hemorragia intraventricular y de edema difuso. Este peor grado clínico y radiológico inicial explica que los pacientes con HSAe aneurismática presentaron mayor incidencia de las complicaciones de la HSAe como son vasoespasma clínico, vasoespasma angiográfico, crisis epilépticas, isquemia y estancia en UCI más prolongada. No se observaron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria, en la distribución estacional ni en las variables meteorológicas y de contaminación atmosférica. Todos estos hallazgos son similares a los descritos en la literatura, presentando la HSAe no aneurismática una menor incidencia de complicaciones secundarias de la HSAe como vasoespasma, hidrocefalia y un mejor pronóstico a largo plazo ([Conzen C, 2022](#); [Tarkiainen J, 2023](#); [Angermann M, 2022](#)) en contexto de una menor carga hemática y lesional inicial.

6.2. Incidencia de HSAe en una población mediterránea

En nuestro estudio se observa una incidencia baja de HSAe (0,27-0,59 casos cada 100.000 habitantes) en comparación con la descrita en la literatura (0,71-12,38 casos cada 100.000 habitantes) ([Hughes JD, 2018](#)), a pesar de que la tendencia actual es a una disminución progresiva de la incidencia de HSAe a nivel mundial por mejor control de los factores de riesgo como el tabaco y la HTA ([Ikawa F, 2020](#); [Korja M, 2016](#); [Xia C, 2023](#)).

Se aprecia en nuestro estudio una mayor incidencia de HSAe en la franja horaria comprendida entre las 6 y las 12 horas (37,2% de los casos). Este hallazgo concuerda con lo descrito en la literatura donde se ha señalado un patrón circadiano en la presentación de distintos eventos cerebrovasculares y cardiovasculares ([Temes RE, 2012](#); [Lee JM, 2019](#)). La explicación más aceptada es la influencia del ritmo circadiano sobre la presión arterial y el tono vascular. Durante las primeras horas de la mañana se produce un aumento progresivo de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal con liberación de cortisol, acompañado de un aumento de la actividad simpática y de catecolaminas plasmáticas. Estos fenómenos favorecen una mayor presión arterial. En pacientes con aneurismas dicho incremento matutino de la presión arterial y de la actividad vasomotora

podría actuar como factor precipitante de la ruptura aneurismática. Asimismo, estudios previos han documentado que el pico matutino de presión arterial se asocia a mayor riesgo de ictus e infarto de miocardio, reforzando la hipótesis de que la variación circadiana del sistema cardiovascular constituye un determinante en la vulnerabilidad a eventos cardiovasculares agudos (Elliot WJ, 1998), como la HSAe.

El 74% de los casos recogidos residían en la provincia de Barcelona y el 26% restante en las provincias de Tarragona, Girona y Lleida, presentando la provincia de Barcelona el 75% de la población catalana, por lo que se observa una distribución representativa de la población.

6.3. Estacionalidad de la HSAe: más casos en invierno

En cuanto a la estacionalidad de la HSA la mayoría de los estudios previos describen una mayor incidencia en otoño e invierno ([Fujii T, 2022](#); [Huang Q, 2019](#); [Hughes MA, 2010](#); [Kim JH, 2022](#)) y sobre todo menor incidencia en los meses de verano ([Fischer T, 2005](#); [de Steenhuijsen Piters WA, 2013](#)), hallazgos que se reproducen en nuestra cohorte. Sin embargo, otros trabajos no han logrado confirmar esta asociación, describiendo una distribución homogénea a lo largo del año sin variaciones significativas ([McDonald RJ, 2012](#)). Un factor clave que podría explicar esta variabilidad es la HTA, tanto en el desarrollo como en la ruptura de los aneurismas intracraneales. Se ha demostrado que la tensión arterial presenta un patrón estacional, con cifras más elevadas en los meses fríos y un descenso durante los meses más cálidos ([Narita K, 2021](#); [Stergiou GS, 2020](#)). Este comportamiento es congruente con los resultados de nuestro estudio que muestran una mayor incidencia de HSAe en invierno y menor en verano, lo que sugiere que las oscilaciones de la presión arterial, que no hemos podido analizar en nuestro estudio, vinculadas a la temperatura ambiental podrían desempeñar un papel relevante en la ruptura aneurismática. Aunque en nuestro estudio no hemos observado una influencia directa de la temperatura ni de sus cambios sobre la incidencia de HSAe, tratándose todo lo anterior de una nueva hipótesis. Además, esta variabilidad estacional de la presión arterial ha sido relacionada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el invierno, estación en la que también se ha descrito una mayor diferencia entre las cifras máximas y mínimas de presión arterial ([Narita K, 2021](#)). A estos factores se añaden otros condicionantes propios de los meses fríos, como el incremento de la actividad simpática,

el aumento de la viscosidad sanguínea y los cambios en la reactividad vascular, que podrían potenciar el riesgo de HSAe ([Woodhouse PR, 1994](#)).

6.4. Variabilidad de la relación de HSAe con los factores medioambientales

6.4.1. Presión atmosférica, temperatura y humedad ambiental

Diversos estudios han analizado la posible influencia de factores meteorológicos en la incidencia de la HSAe, con especial atención a las variaciones de la presión atmosférica. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta la fecha son contradictorios: mientras algunos trabajos han sugerido una mayor incidencia de HSAe en relación con cambios bruscos de presión o niveles elevados de la misma ([Baño-Ruiz E, 2010](#); [van Donkelaar CE, 2018](#); [Huang Q, 2019](#); [Kellog M, 2018](#), [Landers AT, 1997](#); [Setzer M, 2007](#); [Vencloviene J, 2021](#)), otros no han podido confirmar dicha asociación. De manera similar, la temperatura y la diferencia entre sus valores máximos y mínimos diarios también se han vinculado a la aparición de HSAe en algunos estudios ([Backes D, 2016](#); [Chen H, 2024](#); [Gill RS, 2013](#); [Han MH, 2017](#); [Helsper M, 2021](#); [Li M, 2019](#); [Neidert MC, 2013](#); [Rivera-Lara R, 2015](#)). En este contexto, se ha descrito una mayor incidencia de HSAe en relación con picos de HA ([Hughes MA, 2010](#), [Lai PM, 2014](#)). En nuestro estudio, sin embargo, no se ha encontrado asociación significativa entre estos factores meteorológicos (presión atmosférica, temperatura o HA) y la incidencia de HSAe.

6.4.2. Radiación solar

Se ha descrito la participación de factores inflamatorios como las metaloproteasas que degradan la matriz extracelular e inducen una respuesta inflamatoria mediante interleuquinas (IL6 o factor de necrosis tumoral alfa), tanto en la formación como en la ruptura aneurismática ([Cordina SM, 2020](#); [Hudson JS, 2014](#); [Wang J, 2021](#); [Chen SJ, 2024](#)). Se ha observado en muestras histológicas que hay un mayor número de macrófagos proinflamatorios en la cúpula aneurismática tras la ruptura de este, indicando la influencia de la inflamación en la ruptura aneurismática ([Hudson JS, 2014](#)). En nuestro estudio se ha observado que la RS parece ser un factor protector frente a la HSA, hipotetizando que al aumentar la exposición a los rayos ultravioleta se aumenta la síntesis de vitamina D que crea un efecto antiinflamatorio ([Mirbagheri A, 2025](#); [Lai PM, 2014](#)).

Esto podría explicar la mayor incidencia de HSA en zonas con menor RS como Finlandia y Japón, y la menor la incidencia en regiones como la mediterránea más cercanas al ecuador y con mayor exposición a la RS.

Además de realizar la regresión de Poisson de la muestra total de HSAe se realizó el análisis por separado de los casos de HSAe aneurismática y de HSAe no aneurismática en relación con los factores meteorológicos y de contaminación atmosférica, destacando que en el grupo de pacientes con HSAe aneurismática se observó una disminución del riesgo de hemorragia a mayor RS en el mes de la HSAe, lo cual no se observa en el grupo de HSAe no aneurismática. Esto hace presuponer que la protección frente a la inflamación por aumento de la vitamina D influye en una disminución de la incidencia de HSAe aneurismática.

6.4.3. Contaminantes atmosféricos

Se ha descrito que determinados contaminantes atmosféricos pueden aumentar el riesgo tanto a corto como medio/largo plazo de los diferentes tipos de ictus, aunque siendo menos estudiada su relación con la HSAe (Verhoeven JI, 2021). La mayoría de los contaminantes incluidos en nuestro estudio provienen de la combustión, principalmente de origen industrial y del tráfico rodado, que son los que se recogen en las estaciones de medición (Sierra-Vargas MP, 2012). Una exposición crónica a la contaminación atmosférica provoca un daño al sistema cardiovascular por medio de disfunción endotelial, vasoconstricción, aumento de la tensión arterial, cambios protrombóticos, inflamación sistémica, estrés oxidativo, desbalance autonómico y progresión de la arterioesclerosis (Wellenius GA, 2012; O'Donnell MJ, 2011). Por otro lado, se ha documentado que exposiciones agudas, específicamente, a niveles elevados de PM_{2.5} han mostrado una relación con el aumento del riesgo de ictus isquémico (Verhoeven JI, 2021, Wellenius GA, 2012). En nuestro estudio no se ha observado relación de la incidencia de HSAe con SO₂, NO₂, O₃, CO ni PM₁₀, aunque si se ha observado una relación a corto plazo con mayores niveles de PM_{2.5} el día del sangrado con respecto a los tres días previos, pudiendo tratarse de un factor precipitante. Es importante remarcar que se observó esta relación en el análisis univariante, lo cual no se confirmó posteriormente en el análisis multivariante, donde sí que se observó una tendencia a la significancia estadística sin alcanzarla. Desde el punto de vista fisiopatológico, concentraciones elevadas de PM_{2.5} pueden precipitar la HSAe, al aumentar el estrés oxidativo (Long YM,

2020), que, a su vez, aumenta los factores proinflamatorios, creando disfunción endotelial y provocando cambios en la presión arterial (Li R, 2022; Yang Z, 2022). Por tanto, la contaminación atmosférica, y en particular la exposición a partículas finas podría representar un factor de riesgo modificable para HSAe, lo que refuerza la necesidad de diseñar estrategias de salud pública orientadas a reducir los picos de contaminación y mitigar sus efectos sobre la salud cerebrovascular.

6.5. Influencia de los factores ambientales en el pronóstico de la HSAe

Las complicaciones asociadas a la HSAe determinan el pronóstico de los pacientes, afectando a su calidad de vida e influyendo incluso en el aumento de la mortalidad. Hasta el momento no se ha investigado si existe relación entre los factores meteorológicos y de contaminación atmosférica con la presencia de las complicaciones asociadas a la HSAe como la hidrocefalia aguda, el vasoespasmo tanto clínico como angiográfico, el edema y la isquemia cerebrales. Dada la escasa evidencia existente, hace que este aspecto del trabajo sea el más novedoso. Es importante destacar la influencia del tabaco sobre el aumento del riesgo de presentar vasoespasmo clínico e isquemia cerebral, estando descrito en la literatura (Lasner TM, 1997).

6.5.1. Hidrocefalia

La hidrocefalia es una de las complicaciones más frecuentes de la HSAe, estando presente en aproximadamente el 20% de los pacientes en las primeras 72 horas tras la hemorragia (Chen S, 2019), observando en nuestro estudio un aumento del riesgo de padecerla los pacientes con HTA sin observar que un aumento de los niveles de contaminación atmosférica ni de las variables meteorológicas aumenten su incidencia.

6.5.2. Vasoespasmo

El vasoespasmo es uno de los factores que influyen sobre la aparición de la ICT, la cual propicia en el paciente una gran morbilidad (Dodd WS, 2021). El vasoespasmo se produce principalmente por una liberación de productos de degradación de la sangre, especialmente la hemoglobina y el hierro, que inducen estrés oxidativo y secuestran óxido nítrico, reduciendo la biodisponibilidad como vasodilatador. Este desequilibrio favorece

la vasoconstricción y se ve potenciado por la activación por procesos inflamatorios con liberación de citoquinas y endotelina-1, un potente vasoconstrictor. Al mismo tiempo, el hierro y los radicales libres alteran el manejo intracelular del calcio en el músculo liso, lo que promueve la constricción sostenida de la pared arterial y disminuye el calibre de los vasos cerebrales, influyendo sobre la aparición de la ICT ([Macdonald RL, 2014](#); [Cahill J, 2009](#); [Macdonald RL, 1991](#)). En el vasoespasmo angiográfico se observa en nuestro estudio una influencia a medio plazo del PM₁₀ y a corto plazo unos niveles aumentados de estas partículas el día de la hemorragia aumentan el riesgo de presentarla. En el vasoespasmo clínico se observan resultados contradictorios en cuanto a las partículas de PM₁₀, ya que a corto plazo niveles elevados aumentan el riesgo de vasoespasmo clínico pero dos días previos a la hemorragia se observa que disminuye el riesgo. Estos resultados contradictorios, probablemente sean secundarios a la baja potencia estadística del estudio y habría que realizar un estudio con una muestra mayor para poder determinar si existe o no una relación.

6.5.3. Edema cerebral

La HSAe desencadena una intensa respuesta neuroinflamatoria caracterizada por activación microglial, liberación de citoquinas y generación de especies reactivas de oxígeno. Esta cascada inflamatoria se asocia tanto con el desarrollo de edema cerebral como con la aparición de isquemia cerebral secundaria. El edema se produce, en parte, por la disrupción de la barrera hematoencefálica inducida por mediadores inflamatorios, lo que facilita la extravasación de líquido y células inmunitarias al parénquima cerebral ([Chen S, 2020](#)). Por su parte la isquemia cerebral se relaciona con el vasoespasmo y la microtrombosis, procesos en los que la inflamación desempeña un papel crucial al potenciar la disfunción endotelial y la microtrombosis, procesos en los que la inflamación desempeña un papel crucial al potenciar la disfunción endotelial y la vasoconstricción sostenida ([Lucke-Wold BP, 2016](#); [de Oliveira Manoel AL, 2018](#); [Fu XM, 2025](#); [Macdonald RL, 2014](#)). Los resultados de nuestro trabajo muestran la influencia de niveles elevados de NO₂ tanto a corto plazo (tres días previos a la hemorragia), como a medio plazo, a lo que se suma un aumento del riesgo por niveles elevados de O₃ a medio plazo sobre la incidencia de edema cerebral y la relación a corto plazo de la isquemia cerebral con niveles elevados de SO₂, O₃ y PM_{2.5} en los días previos al sangrado. En conjunto estos hallazgos apoyan la hipótesis de que las complicaciones neurológicas de la HSAe

tienen un componente inflamatorio que puede ser exacerbado por la exposición a contaminantes atmosféricos proinflamatorios.

6.5.4. Mortalidad intrahospitalaria

La relación entre la contaminación atmosférica y la mortalidad intrahospitalaria ha sido bien documentada en pacientes con ictus isquémico y enfermedades cardiovasculares, donde niveles elevados de distintos contaminantes, en particular partículas finas, se han asociado a un incremento significativo del riesgo ([Shah AS, 2015](#); [Toubasi A, 2023](#)). Sin embargo, la evidencia en pacientes con HSAe es mucho más limitada. Nuestros resultados aportan nueva información en este campo, al demostrar que niveles elevados de NO₂ en el mes del debut hemorrágico se asocian con un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria. Asimismo, encontramos que concentraciones altas de PM₁₀ y PM_{2.5} en los días inmediatamente previos al evento se relacionan con un aumento del riesgo de mortalidad, lo que sugiere un posible efecto desencadenante retardado a través de mecanismo inflamatorios y de estrés oxidativo previamente descritos. En conjunto estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la contaminación ambiental, no solo actúa como factor de riesgo en la incidencia de eventos cerebrovasculares, sino también en su pronóstico, y abren la puerta a futuras investigaciones dirigidas a clarificar su impacto específico en la evolución de la HSAe.

6.6. Fortalezas del estudio

Se trata de un estudio en el que se evalúa la población mediterránea, que en la literatura se ha evaluado en pacientes con HSAe en solo otra ocasión ([Baño-Ruiz, 2010](#)), que no muestra influencia de factores ambientales sobre la incidencia de la HSAe. La población mediterránea presenta menor incidencia de eventos cardiovasculares ([Richardson LA, 2022](#); [Mata-Fernández, 2021](#)), por lo que es una población de interés para su estudio y de la que se ha extrapolado su estilo de vida con disminución de la incidencia en países no mediterráneos ([Tong TY, 2016](#)).

Nuestro estudio aporta un valor añadido al centrarse en la población mediterránea, en la que la influencia de factores meteorológicos y de contaminación atmosférica apenas han sido exploradas, existiendo únicamente una publicación previa que no mostró relación significativa con dichos factores ([Baños-Ruiz, 2010](#)). La población mediterránea es de

especial interés, ya que presenta una menor incidencia de eventos cardiovasculares en comparación con otras regiones, hecho que se ha relacionado en gran medida con el patrón dietéticos y el estilo de vida ([Richardson LA, 2022](#); [Mata-Fernández, 2021](#)). Además, se ha observado que la adopción de la dieta mediterránea en poblaciones no mediterráneas también se asocia con una disminución de la incidencia de eventos cardiovasculares ([Tong TY, 2016](#)), efecto que ha sido respaldado por ensayos clínicos, demostrando una reducción significativa en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en individuos con alta adherencia a esta dieta ([Estruch R, 2018](#)). Estos hallazgos refuerzan la pertinencia de estudiar esta cohorte y permiten plantear la hipótesis de que determinados hábitos de vida podrían modular la vulnerabilidad frente a factores meteorológicos y contaminación atmosférica, influyendo en la incidencia y pronóstico de la HSAe.

Como punto fuerte a destacar se trata de un estudio que tiene en cuenta los datos atmosféricos y de contaminación de la estación más cercana al domicilio de los pacientes, a diferencia de otros estudios que utilizan como referencia una única estación de medida para toda la cohorte ([Donkelaar CE, 2018](#); [Huang Q, 2019](#)), permitiendo nuestra metodología una aproximación más precisa y representativa de la exposición individual. Asimismo, se consideraron no solo las condiciones meteorológicas y de contaminación atmosférica en el momento de la hemorragia, sino también en el mes de presentación y los tres días previos, lo que posibilita valorar de manera diferenciada la influencia de factores precipitantes tanto a corto como medio plazo. Este enfoque permite detectar asociaciones dinámicas entre las variaciones de la contaminación atmosférica, los cambios meteorológicos y la aparición de HSAe, permitiendo interpretar los resultados en un marco más completo de exposición ambiental.

Como médicos asistenciales y neurocirujanos, estamos habituados al manejo tanto de aneurismas cerebrales no rotos como de pacientes con HSAe, ya sea de origen aneurismático o no aneurismático. Sin embargo, la realidad clínica es que la mayoría de los pacientes con aneurismas intracraneales no son diagnosticados hasta la presentación de la HSAe. En este contexto, identificar y comprender los factores precipitantes adquiere un valor especial, ya que abre la puerta a estrategias de prevención primaria orientadas a reducir la incidencia de HSAe y la morbilidad que generan tanto la propia hemorragia como sus complicaciones asociadas. Con todo ello, la identificación de factores precipitantes no solo enriquece el conocimiento fisiopatológico de la HSAe, sino

que también constituye una herramienta clave para diseñar intervenciones preventivas con potencial impacto en la reducción de su incidencia y sus complicaciones asociadas.

6.7. Limitaciones del estudio

El presente estudio de cohorte evalúa la incidencia de HSAe en la población mediterránea y su relación con factores meteorológicos y contaminación atmosférica presenta diversas limitaciones que deben ser consideradas para la correcta interpretación de los resultados obtenidos.

En primer lugar, el tamaño muestral de la cohorte es relativamente reducido, con un total de 250 pacientes incluidos, lo que limita el poder estadístico para detectar asociaciones significativas, especialmente dada la baja incidencia de HSAe observada en la muestra en comparación con la literatura. Esta limitación inherente a estudios poblacionales con eventos pocos frecuentes dificulta la generalización de los hallazgos a otras poblaciones. Asimismo, la baja incidencia puede incrementar la probabilidad de error tipo II, es decir, la posibilidad de no detectar una asociación real entre las variables estudiadas (falso negativo), lo que puede llevar a subestimar el efecto de los factores meteorológicos y de contaminación atmosférica sobre la incidencia de la HSAe.

Además, la incidencia de HSAe recogida podría haberse visto afectada por el periodo temporal del estudio, que incluyó la pandemia por SARS-CoV-2 ([Nguyen TN, 2021](#)). Durante dicho periodo se observaron cambios relevantes tanto en la movilidad de la población como en los niveles de contaminación ambiental, factores que podrían haber condicionado la frecuencia y registro de los casos. Cabe señalar, asimismo que en estudio previos de incidencia de HSAe se ha descrito una tendencia decreciente ([Sipila 2017](#), [Hughes 2018](#), [Etminan 2019](#)) atribuida a un mejor control de factores de riesgo como el consumo de tabaco y la HTA ([Tada 2014](#), [Mortazavi 2023](#), [LV 2024](#), [Korja 2016](#)), lo cual podría haber contribuido igualmente a la baja incidencia de la muestra.

En cuanto a la recogida de datos clínicos, esta se realizó de manera prospectiva en el marco del estudio poblacional HSACat, lo que aporta una mayor fiabilidad en la documentación de la fecha de inicio de los síntomas de la HSAe y las variables clínicas. Sin embargo, algunas variables clínicas, radiológicas y de complicaciones fueron recogidas por diferentes investigadores, al tratarse de un estudio multicéntrico. Esto introduce la posibilidad de un sesgo de observador, ya que las diferencias en la

experiencia, criterios diagnósticos y métodos de registro entre evaluadores pueden generar variabilidad en la clasificación y medición de dichas variables.

Asimismo, deben considerarse limitaciones relacionados con la población incluida: únicamente se registraron pacientes asistidos en hospitales de tercer nivel, por lo que no se incluyeron aquellos que fallecieron antes de llegar al hospital ni posiblemente algunos casos con mal pronóstico atendidos inicialmente en hospitales comarcales que no fueron derivados a centros terciarios, lo que puede conllevar a un sesgo de selección y una menor incidencia registrada de HSAe.

Los datos meteorológicos y de contaminación atmosférica se obtuvieron de las estaciones meteorológicas y de contaminación atmosférica más cercanas al domicilio del paciente, con una distancia máxima de 50 kilómetros. Esta metodología, aunque práctica y común en estudios epidemiológicos ambientales, no refleja necesariamente la exposición individual real, dado que las condiciones ambientales pueden variar considerablemente en distancias menores, especialmente en zonas con microclimas o fuentes puntuales de contaminación atmosférica como la cercanía a fábricas o a carreteras con alto flujo de tráfico. Además, la heterogeneidad en la frecuencia de registro, con estaciones que proporcionan datos diarios y otras con registros horarios, introduce desafíos en la homogenización y análisis de las variables ambientales, pudiendo influir en la precisión de las estimaciones. También se debe tener en cuenta que se han tenido en cuenta datos de contaminación atmosférica y no datos de exposición individual de los pacientes a contaminantes interiores, que podrían influir en la exposición total del paciente.

Para controlar posibles variables confusoras, se aplicaron análisis estadísticos univariantes y multivariantes, utilizando modelos de regresión de Poisson y regresión logística. No obstante, la posibilidad de variables no medidas o desconocidas, puede dejar una confusión residual que influya en la interpretación de las relaciones observadas.

Finalmente, este estudio comparte limitaciones inherentes a cualquier estudio poblacional observacional, donde la ausencia de aleatorización y el diseño no experimental restringen la capacidad de establecer relaciones causales definitivas, limitándose a identificar asociaciones.

6.8. Aplicabilidad clínica

Los resultados obtenidos en esta tesis aportan información relevante para la práctica clínica y la salud pública en el manejo y prevención de la HSAe en la población

mediterránea. La identificación de un patrón estacional, con mayor incidencia de HSAe en invierno y menor en verano, sugiere la necesidad de reforzar las medidas preventivas y el control clínico durante los meses de mayor riesgo, incluyendo un mejor control de factores modificables como la hipertensión arterial y tabaquismo, a través de programas específicos de vigilancia y educación sanitaria en esta época del año.

La RS se perfila como un posible factor protector, abriendo vías para futuras estrategias preventivas basadas en la exposición controlada a la luz solar, dentro de un marco clínico adecuado.

En relación con la contaminación atmosférica, los hallazgos indican que niveles elevados de NO₂ durante el mes de la hemorragia y partículas finas (PM₁₀ y PM_{2.5}) en los días previos a la hemorragia aumentan el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con HSAe. Además, pudiera existir una relación entre mayores niveles de contaminación por PM_{2.5} el día de la hemorragia con mayor incidencia de HSAe. Esto subraya la necesidad de implementar y reforzar políticas de salud pública dirigidas a la reducción de la contaminación atmosférica, con el objetivo de disminuir su impacto negativo en la salud cerebrovascular de la población. Esta medida no solo afectaría a los pacientes afectados de HSAe, sino a toda la población mejorando su salud.

En conclusión, esta tesis aporta evidencia que puede ayudar a optimizar tanto la planificación sanitaria como las estrategias de salud pública, especialmente en regiones con características ambientales similares a Cataluña. Se recomienda, por tanto, promover medidas de control ambiental para reducir la contaminación atmosférica y fortalecer los programas de prevención y control clínico en invierno, con el fin de reducir la incidencia y disminuir la mortalidad de la HSAe.

7. Conclusiones

7. Conclusiones

1. La HSAe muestra un patrón estacional siendo su incidencia mayor en invierno y menor en verano, observándose que niveles aumentados de PM_{2.5} el día de la hemorragia pudieran ser un factor precipitante de HSAe, sin apreciarse que la temperatura ni la presión atmosférica lo sean a corto ni medio plazo.
2. La radiación solar demostró disminuir el riesgo de presentar HSAe, tratándose por tanto de un posible factor protector frente a este tipo de hemorragia.
3. Aunque se observa que niveles aumentados de PM₁₀ pueden afectar en la incidencia de vasoespismo tanto como factor de riesgo como factor protector, existen datos contradictorios que hacen necesario seguir estudiando esta relación.
4. Niveles mensuales elevados de NO₂ y niveles elevados de PM₁₀ y PM_{2.5} en los días previos a la hemorragia aumentan el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con HSAe.
5. Los factores meteorológicos y de contaminación atmosférica no parecen tener una influencia reproducible sobre las complicaciones secundarias de la HSAe como la hidrocefalia, el edema cerebral, la isquemia cerebral y el hematoma intraparenquimatoso.

8. Líneas de **investigación futuras**

8. Líneas de investigación futuras

A partir de los hallazgos obtenidos en el presente trabajo, se plantean diversas líneas de investigación que podrían contribuir de manera significativa a ampliar y consolidar el conocimiento sobre la relación entre la HSAe y los factores estacionales, meteorológicos y de contaminación atmosférica.

8.1. Profundización en la influencia de factores meteorológicos y estacionales

Los resultados sugieren que determinadas variables meteorológicas como la RS podrían influir en la incidencia de HSAe. Para comprender mejor esta relación, sería recomendable llevar a cabo estudios con series temporales más prolongadas que incluyan varios años y analicen la estacionalidad de manera más sistemática. Este tipo de investigación permitiría explorar los mecanismos fisiopatológicos asociados, así como detectar patrones de riesgo asociados a determinadas estaciones o variaciones meteorológicas. Realizar estudios sobre la posible variación estacional en el patrón de tensión arterial que podría explicar el patrón estacional de la HSAe.

8.2. Profundización en la influencia de la contaminación atmosférica

La contaminación atmosférica representa un factor de riesgo potencialmente modificable que merece un análisis más profundo. La investigación futura debería centrarse en evaluar de manera más pormenorizada los contaminantes relacionados con un mayor riesgo de HSAe como el PM₁₀, PM_{2.5} y el NO₂ y de la aparición de las complicaciones habitualmente relacionadas con la idea de establecer umbrales críticos de exposición y evaluar la existencia de relaciones dosis-respuesta.

8.3. Ampliación del ámbito poblacional y geográfico

Para poder llevar a cabo los estudios anteriormente mencionados una de las prioridades sería llevar a cabo estudios multicéntricos que incluyan un mayor número de pacientes, tanto a nivel de Cataluña como en el conjunto del territorio nacional. La ampliación de la muestra permitiría incrementar la potencia estadística de los análisis y ofrecer resultados más robustos. Además, facilitaría el estudio de posibles variaciones regionales en la

incidencia y las características clínicas de la HSAe, en función de diferencias geográficas, climáticas y sociales. Estos estudios podrían beneficiarse de bases de datos centralizadas y registros hospitalarios coordinados para garantizar la homogeneidad en la recogida y tratamiento de la información.

8.4. Exploración de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes

Además de establecer relaciones epidemiológicas, es fundamental avanzar en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales los factores meteorológicos y de contaminación atmosférica podrían favorecer la HSAe.

Estudios experimentales y de biomarcadores podrían aportar evidencia sobre estas vías y ayudar a identificar posibles dianas terapéuticas.

8.5. Estudiar el efecto de medidas preventivas a nivel poblacional sobre la incidencia de la HSAe

Una vez estén estudiados e identificados los factores de riesgo y factores precipitantes de HSAe se deberá estudiar el impacto de las medidas preventivas sobre estos factores, inicialmente en grupos poblacionales más pequeños y en caso de ser positivos poder aplicarlos a toda la población.

En conjunto, el desarrollo de estas líneas de investigación podría contribuir a un mejor entendimiento de los factores externos que influyen sobre la HSAe, facilitando tanto la identificación de períodos de mayor riesgo como la puesta en marcha de estrategias preventivas eficaces que impacten de manera directa en la salud de la población.

9. Referencias bibliográficas

9. Referencias bibliográficas

1. Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, Barker-Collo SL, Parag V. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009 Apr;8(4):355-69. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70025-0. Epub 2009 Feb 21. PMID: 19233729.
2. Claassen J, Park S. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *Lancet.* 2022 Sep 10;400(10355):846-862. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00938-2. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35985353; PMCID: PMC9987649.
3. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006. PMID: 30659573; PMCID: PMC6515606.
4. Hughes JD, Bond KM, Mekary RA, Dewan MC, Rattani A, Baticulon R, Kato Y, Azevedo-Filho H, Morcos JJ, Park KB. Estimating the Global Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review for Central Nervous System Vascular Lesions and Meta-Analysis of Ruptured Aneurysms. *World Neurosurg.* 2018 Jul;115:430-447.e7. doi:10.1016/j.wneu.2018.03.220. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29649643.
5. Bederson JB, Awad IA, Wiebers DO, Piepgras D, Haley EC Jr, Brott T, Hademenos G, Chyatte D, Rosenwasser R, Caroselli C. Recommendations for the management of patients with unruptured intracranial aneurysms: A Statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke.* 2000 Nov;31(11):2742-50. doi: 10.1161/01.str.31.11.2742. PMID: 11062304.
6. de Rooij NK, Linn FH, van der Plas JA, Algra A, Rinkel GJ. Incidence of subarachnoid haemorrhage: a systematic review with emphasis on region, age, gender and time trends. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 Dec;78(12):1365-72. doi: 10.1136/jnnp.2007.117655. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17470467; PMCID: PMC2095631.
7. Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Alexander MJ, Villani JJ, Schulman KA. Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery.* 2007 Dec;61(6):1131-7; discussion 1137-8. doi: 10.1227/01.neu.0000306090.30517.ae. PMID: 18162891.
8. Ingall T, Asplund K, Mähönen M, Bonita R. A multinational comparison of subarachnoid hemorrhage epidemiology in the WHO MONICA stroke study. *Stroke.* 2000 May;31(5):1054-61. doi: 10.1161/01.str.31.5.1054. PMID: 10797165.
9. Mahindu A, Koivisto T, Ronkainen A, Rinne J, Assaad N, Morgan MK. Similarities and differences in aneurysmal subarachnoid haemorrhage between eastern Finland and northern Sydney. *J Clin Neurosci.* 2008 Jun;15(6):617-21. doi: 10.1016/j.jocn.2007.08.018. Epub 2008 Apr 18. PMID: 18395449.
10. Vadikolias K, Tsivgoulis G, Heliopoulos I, Papaioakim M, Aggelopoulou C, Serdari A, Biribilis T, Piperidou C. Incidence and case fatality of subarachnoid haemorrhage in Northern Greece: the Evros Registry of Subarachnoid Haemorrhage. *Int J Stroke.* 2009 Oct;4(5):322-7. doi: 10.1111/j.1747-4949.2009.00334.x. PMID: 19765118.

11. Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A, Linn FH, de Rooij NK, Rinkel GJ. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009 Jul;8(7):635-42. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70126-7. Epub 2009 Jun 6. PMID: 19501022.
12. **Greenberg MS.** *Handbook of Neurosurgery.* 9th ed. New York: Thieme; 2020.
13. Lindbohm JV, Kaprio J, Jousilahti P, Salomaa V, Korja M. Sex, Smoking, and Risk for Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke.* 2016 Aug;47(8):1975-81. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.012957. PMID: 27444257.
14. Tominari S, Morita A, Ishibashi T, Yamazaki T, Takao H, Murayama Y, Sonobe M, Yonekura M, Saito N, Shiokawa Y, Date I, Tominaga T, Nozaki K, Houkin K, Miyamoto S, Kirino T, Hashi K, Nakayama T; Unruptured Cerebral Aneurysm Study Japan Investigators. Prediction model for 3-year rupture risk of unruptured cerebral aneurysms in Japanese patients. *Ann Neurol.* 2015 Jun;77(6):1050-9. doi: 10.1002/ana.24400. Epub 2015 Apr 22. PMID: 25753954.
15. Andreasen TH, Bartek J Jr, Andresen M, Springborg JB, Romner B. Modifiable risk factors for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 2013 Dec;44(12):3607-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001575. Epub 2013 Nov 5. PMID: 24193807.
16. Bonita R. Cigarette smoking, hypertension and the risk of subarachnoid hemorrhage: a population-based case-control study. *Stroke.* 1986 Sep-Oct;17(5):831-5. doi: 10.1161/01.str.17.5.831. PMID: 3094199.
17. Larsson SC, Wallin A, Wolk A, Markus HS. Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016 Nov 24;14(1):178. doi: 10.1186/s12916-016-0721-4. PMID: 27881167; PMCID: PMC5121939.
18. Labovitz DL, Halim AX, Brent B, Boden-Albala B, Hauser WA, Sacco RL. Subarachnoid hemorrhage incidence among Whites, Blacks and Caribbean Hispanics: the Northern Manhattan Study. *Neuroepidemiology.* 2006;26(3):147-50. doi: 10.1159/000091655. Epub 2006 Feb 21. PMID: 16493201.
19. Broderick JP, Brott T, Tomsick T, Huster G, Miller R. The risk of subarachnoid and intracerebral hemorrhages in blacks as compared with whites. *N Engl J Med.* 1992 Mar 12;326(11):733-6. doi: 10.1056/NEJM199203123261103. PMID: 1738378.
20. Eden SV, Heisler M, Green C, Morgenstern LB. Racial and ethnic disparities in the treatment of cerebrovascular diseases: importance to the practicing neurosurgeon. *Neurocrit Care.* 2008;9(1):55-73. doi: 10.1007/s12028-007-9039-6. PMID: 18080805.
21. Hoh BL, Siström CL, Firment CS, Fautheree GL, Velat GJ, Whiting JH, Reavey-Cantwell JF, Lewis SB. Bottleneck factor and height-width ratio: association with ruptured aneurysms in patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery.* 2007 Oct;61(4):716-22; discussion 722-3. doi: 10.1227/01.NEU.0000298899.77097.BF. PMID: 17986932.
22. Dhar S, Tremmel M, Mocco J, Kim M, Yamamoto J, Siddiqui AH, Hopkins LN, Meng H. Morphology parameters for intracranial aneurysm rupture risk assessment. *Neurosurgery.* 2008 Aug;63(2):185-96; discussion 196-7. doi: 10.1227/01.NEU.0000316847.64140.81. PMID: 18797347; PMCID: PMC2570753.
23. Rahman M, Smietana J, Hauck E, Hoh B, Hopkins N, Siddiqui A, Levy EI, Meng H, Mocco J. Size ratio correlates with intracranial aneurysm rupture status: a

- prospective study. *Stroke*. 2010 May;41(5):916-20. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.574244. Epub 2010 Apr 8. PMID: 20378866.
24. Bor AS, Rinkel GJ, van Norden J, Wermer MJ. Long-term, serial screening for intracranial aneurysms in individuals with a family history of aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):385-92. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70021-3. Epub 2014 Mar 5. PMID: 24618352.
 25. Ruigrok YM, Buskens E, Rinkel GJ. Attributable risk of common and rare determinants of subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2001 May;32(5):1173-5. doi: 10.1161/01.str.32.5.1173. PMID: 11340228.
 26. Greving JP, Wermer MJ, Brown RD Jr, Morita A, Juvela S, Yonekura M, Ishibashi T, Torner JC, Nakayama T, Rinkel GJ, Algra A. Development of the PHASES score for prediction of risk of rupture of intracranial aneurysms: a pooled analysis of six prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2014 Jan;13(1):59-66. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70263-1. Epub 2013 Nov 27. PMID: 24290159.
 27. Bijlenga P, Gondar R, Schilling S, Morel S, Hirsch S, Cuony J, Corniola MV, Perren F, Rüfenacht D, Schaller K. PHASES Score for the Management of Intracranial Aneurysm: A Cross-Sectional Population-Based Retrospective Study. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2105-2112. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017391. Epub 2017 Jun 30. PMID: 28667020.
 28. Vlak MH, Algra A, Brandenburg R, Rinkel GJ. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):626-36. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70109-0. PMID: 21641282.
 29. Brown RD Jr, Broderick JP. Unruptured intracranial aneurysms: epidemiology, natural history, management options, and familial screening. *Lancet Neurol*. 2014 Apr;13(4):393-404. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70015-8. PMID: 24646873.
 30. Menghini VV, Brown RD Jr, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Incidence and prevalence of intracranial aneurysms and hemorrhage in Olmsted County, Minnesota, 1965 to 1995. *Neurology*. 1998 Aug;51(2):405-11. doi: 10.1212/wnl.51.2.405. PMID: 9710011.
 31. Fang H. A comparison of blood vessels of the brain and peripheral blood vessels. In: Wright IS, Millikan CH, eds. *Cerebrovascular diseases* Grune and Stratton, New York; 1958:17-22.
 32. Wilkinson IM. The vertebral artery. Extracranial and intracranial structure. *Arch Neurol*. 1972 Nov;27(5):392-6. doi: 10.1001/archneur.1972.00490170024004. PMID: 5078895.
 33. Rhoton AL Jr. Anatomy of saccular aneurysms. *Surg Neurol*. 1980 Jul;14(1):59-66. PMID: 7414487.
 34. Flaherty ML, Haverbusch M, Kissela B, Kleindorfer D, Schneider A, Sekar P, Moomaw CJ, Sauerbeck L, Broderick JP, Woo D. Perimesencephalic subarachnoid hemorrhage: incidence, risk factors, and outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2005 Nov-Dec;14(6):267-71. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.07.004. PMID: 16518463; PMCID: PMC1388255.
 35. Mohan M, Islim AI, Rasul FT, Rominiyi O, deSouza RM, Poon MTC, Jamjoom AAB, Kolias AG, Woodfield J, Patel K, Chari A, Kirollos R; British Neurosurgical Trainee Research Collaborative. Subarachnoid haemorrhage with negative initial neurovascular imaging: a systematic review and meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien)*. 2019 Oct;161(10):2013-2026. doi: 10.1007/s00701-019-04025-w. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31410556; PMCID: PMC6739283.

36. Cioffi F, Pasqualin A, Cavazzani P, Da Pian R. Subarachnoid haemorrhage of unknown origin: clinical and tomographical aspects. *Acta Neurochir (Wien)*. 1989;97(1-2):31-9. doi: 10.1007/BF01577737. PMID: 2718794.
37. Perry JJ, Stiell IG, Sivilotti ML, Bullard MJ, Hohl CM, Sutherland J, Émond M, Worster A, Lee JS, Mackey D, Pauls M, Lesiuk H, Symington C, Wells GA. Clinical decision rules to rule out subarachnoid hemorrhage for acute headache. *JAMA*. 2013 Sep 25;310(12):1248-55. doi: 10.1001/jama.2013.278018. PMID: 24065011.
38. Verweij RD, Wijdicks EF, van Gijn J. Warning headache in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A case-control study. *Arch Neurol*. 1988 Sep;45(9):1019-20. doi: 10.1001/archneur.1988.00520330109018. PMID: 3274041.
39. Linn FH, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Headache characteristics in subarachnoid haemorrhage and benign thunderclap headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Nov;65(5):791-3. doi: 10.1136/jnnp.65.5.791. PMID: 9810961; PMCID: PMC2170334.
40. Ogilvy CS, Rordorf G. Mechanisms and treatment of coma after subarachnoid hemorrhage. In Bederson JP (ed). *Neurosurgical Topics*. Schaumburg, IL: The American Association of Neurological Surgeons, 1997: 157–171.
41. Suwatcharakoon S, Meyers E, Falo C, Schmidt JM, Agarwal S, Claassen J, Mayer SA. Loss of Consciousness at Onset of Subarachnoid Hemorrhage as an Important Marker of Early Brain Injury. *JAMA Neurol*. 2016 Jan;73(1):28-35. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.3188. PMID: 26552033.
42. Manschot WA. Subarachnoid hemorrhage; intraocular symptoms and their pathogenesis. *Am J Ophthalmol*. 1954 Oct;38(4):501-5. PMID: 13197505.
43. Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. *J Neurosurg*. 1968 Jan;28(1):14-20. doi: 10.3171/jns.1968.28.1.0014. PMID: 5635959.
44. Report of World Federation of Neurological Surgeons Committee on a Universal Subarachnoid Hemorrhage Grading Scale. *J Neurosurg*. 1988 Jun;68(6):985-6. doi: 10.3171/jns.1988.68.6.0985. PMID: 3131498.
45. Dubosh NM, Bellolio MF, Rabinstein AA, Edlow JA. Sensitivity of Early Brain Computed Tomography to Exclude Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke*. 2016 Mar;47(3):750-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011386. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26797666.
46. Claassen J, Bernardini GL, Kreiter K, Bates J, Du YE, Copeland D, Connolly ES, Mayer SA. Effect of cisternal and ventricular blood on risk of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: the Fisher scale revisited. *Stroke*. 2001 Sep;32(9):2012-20. doi: 10.1161/hs0901.095677. PMID: 11546890.
47. Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, Wartenberg KE, Temes R, Connolly ES Jr, MacDonald RL, Mayer SA. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale. *Neurosurgery*. 2006 Jul;59(1):21-7; discussion 21-7. doi: 10.1227/01.neu.0000243277.86222.6c. PMID: 16823296.
48. Karttunen AI, Jartti PH, Ukkola VA, Sajanti J, Haapea M. Value of the quantity and distribution of subarachnoid haemorrhage on CT in the localization of a ruptured cerebral aneurysm. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003 Aug;145(8):655-61; discussion 661. doi: 10.1007/s00701-003-0080-8. PMID: 14520544.
49. Gangloff A, Nadeau L, Perry JJ, Baril P, Émond M. Ruptured aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the emergency department: Clinical outcome of

- patients having a lumbar puncture for red blood cell count, visual and spectrophotometric xanthochromia after a negative computed tomography. *Clin Biochem.* 2015 Jul;48(10-11):634-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2015.03.011. Epub 2015 Mar 26. PMID: 25819839.
50. Nelson SE, Sair HI, Stevens RD. Magnetic Resonance Imaging in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Current Evidence and Future Directions. *Neurocrit Care.* 2018 Oct;29(2):241-252. doi: 10.1007/s12028-018-0534-8. PMID: 29633155.
 51. Ross JS, Masaryk TJ, Modic MT, Ruggieri PM, Haacke EM, Selman WR. Intracranial aneurysms: evaluation by MR angiography. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990 May;11(3):449-55. PMID: 2112306; PMCID: PMC8367465.
 52. Kapsalaki EZ, Rountas CD, Fountas KN. The Role of 3 Tesla MRA in the Detection of Intracranial Aneurysms. *Int J Vasc Med.* 2012;2012:792834. doi: 10.1155/2012/792834. Epub 2012 Jan 16. PMID: 22292121; PMCID: PMC3265088.
 53. Hoh BL, Cheung AC, Rabinov JD, Pryor JC, Carter BS, Ogilvy CS. Results of a prospective protocol of computed tomographic angiography in place of catheter angiography as the only diagnostic and pretreatment planning study for cerebral aneurysms by a combined neurovascular team. *Neurosurgery.* 2004 Jun;54(6):1329-40; discussion 1340-2. doi: 10.1227/01.neu.0000125325.22576.83. PMID: 15157289.
 54. van Rooij WJ, Sprengers ME, de Gast AN, Peluso JP, Sluzewski M. 3D rotational angiography: the new gold standard in the detection of additional intracranial aneurysms. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 May;29(5):976-9. doi: 10.3174/ajnr.A0964. Epub 2008 Feb 7. PMID: 18258703; PMCID: PMC8128578.
 55. Nam HH, Jang DK, Cho BR. Complications and risk factors after digital subtraction angiography: 1-year single-center study. *J Cerebrovasc Endovasc Neurosurg.* 2022 Dec;24(4):335-340. doi: 10.7461/jcen.2022.E2022.05.001. Epub 2022 Sep 26. PMID: 36153862; PMCID: PMC9829562.
 56. Steiner T, Juvela S, Unterberg A, Jung C, Forsting M, Rinkel G; European Stroke Organization. European Stroke Organization guidelines for the management of intracranial aneurysms and subarachnoid haemorrhage. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(2):93-112. doi: 10.1159/000346087. Epub 2013 Feb 7. PMID: 23406828.
 57. Rawal S, Alcaide-Leon P, Macdonald RL, Rinkel GJ, Victor JC, Krings T, Kapral MK, Laupacis A. Meta-analysis of timing of endovascular aneurysm treatment in subarachnoid haemorrhage: inconsistent results of early treatment within 1 day. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017 Mar;88(3):241-248. doi: 10.1136/jnnp-2016-314596. Epub 2017 Jan 18. PMID: 28100721.
 58. Larsen CC, Astrup J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. *World Neurosurg.* 2013 Feb;79(2):307-12. doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.023. Epub 2012 Jun 19. PMID: 22722033.
 59. Tang C, Zhang TS, Zhou LF. Risk factors for rebleeding of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014 Jun 9;9(6):e99536. doi: 10.1371/journal.pone.0099536. PMID: 24911172; PMCID: PMC4049799.
 60. Hillman J, Fridriksson S, Nilsson O, Yu Z, Saveland H, Jakobsson KE. Immediate administration of tranexamic acid and reduced incidence of early rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized study. *J*

- Neurosurg. 2002 Oct;97(4):771-8. doi: 10.3171/jns.2002.97.4.0771. PMID: 12405362.
61. Post R, Germans MR, Tjerkstra MA, Vergouwen MDI, Jellema K, Koot RW, Kruijdt ND, Willems PWA, Wolfs JFC, de Beer FC, Kieft H, Nanda D, van der Pol B, Roks G, de Beer F, Halkes PHA, Reichman LJA, Brouwers PJAM, van den Berg-Vos RM, Kwa VIH, van der Ree TC, Bronner I, van de Vlekkert J, Bienfait HP, Boogaarts HD, Klijn CJM, van den Berg R, Coert BA, Horn J, Majoie CBLM, Rinkel GJE, Roos YBWEM, Vandertop WP, Verbaan D; ULTRA Investigators. Ultra-early tranexamic acid after subarachnoid haemorrhage (ULTRA): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2021 Jan 9;397(10269):112-118. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32518-6. Epub 2020 Dec 23. PMID: 33357465.
 62. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, Derdeyn CP, Du R, Hänggi D, Hetts SW, Ifejika NL, Johnson R, Keigher KM, Leslie-Mazwi TM, Lucke-Wold B, Rabinstein AA, Robicsek SA, Stapleton CJ, Suarez JJ, Tjoumakaris SI, Welch BG. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023 Jul;54(7):e314-e370. doi: 10.1161/STR.0000000000000436. Epub 2023 May 22. Erratum in: *Stroke*. 2023 Dec;54(12):e516. doi: 10.1161/STR.0000000000000449. PMID: 37212182.
 63. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, Sandercock P, Clarke M, Shrimpton J, Holman R; International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. *Lancet*. 2002 Oct 26;360(9342):1267-74. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11314-6. PMID: 12414200.
 64. Molyneux AJ, Birks J, Clarke A, Sneade M, Kerr RS. The durability of endovascular coiling versus neurosurgical clipping of ruptured cerebral aneurysms: 18 year follow-up of the UK cohort of the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT). *Lancet*. 2015 Feb 21;385(9969):691-7. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60975-2. Epub 2014 Oct 28. Erratum in: *Lancet*. 2015 Mar 14;385(9972):946. PMID: 25465111; PMCID: PMC4356153.
 65. Molyneux AJ, Kerr RS, Birks J, Ramzi N, Yarnold J, Sneade M, Rischmiller J; ISAT Collaborators. Risk of recurrent subarachnoid haemorrhage, death, or dependence and standardised mortality ratios after clipping or coiling of an intracranial aneurysm in the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT): long-term follow-up. *Lancet Neurol*. 2009 May;8(5):427-33. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70080-8. Epub 2009 Mar 28. PMID: 19329361; PMCID: PMC2669592.
 66. Li ZQ, Wang QH, Chen G, Quan Z. Outcomes of endovascular coiling versus surgical clipping in the treatment of ruptured intracranial aneurysms. *J Int Med Res*. 2012;40(6):2145-51. doi: 10.1177/030006051204000612. PMID: 23321171.
 67. McDougall CG, Spetzler RF, Zabramski JM, Partovi S, Hills NK, Nakaji P, Albuquerque FC. The Barrow Ruptured Aneurysm Trial. *J Neurosurg*. 2012 Jan;116(1):135-44. doi: 10.3171/2011.8.JNS101767. Epub 2011 Nov 4. PMID: 22054213.
 68. Brinjikji W, Rabinstein AA, Lanzino G, Kallmes DF, Cloft HJ. Patient outcomes are better for unruptured cerebral aneurysms treated at centers that preferentially treat with endovascular coiling: a study of the national inpatient sample 2001-2007. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jun-Jul;32(6):1065-70. doi:

- 10.3174/ajnr.A2446. Epub 2011 Apr 21. PMID: 21511858; PMCID: PMC8013139.
69. Kassell NF, Torner JC. Aneurysmal rebleeding: a preliminary report from the Cooperative Aneurysm Study. *Neurosurgery*. 1983 Nov;13(5):479-81. doi: 10.1227/00006123-198311000-00001. PMID: 6646375.
 70. Naidech AM, Janjua N, Kreiter KT, Ostapkovich ND, Fitzsimmons BF, Parra A, Commichau C, Connolly ES, Mayer SA. Predictors and impact of aneurysm rebleeding after subarachnoid hemorrhage. *Arch Neurol*. 2005 Mar;62(3):410-6. doi: 10.1001/archneur.62.3.410. PMID: 15767506.
 71. Ohkuma H, Tsurutani H, Suzuki S. Incidence and significance of early aneurysmal rebleeding before neurosurgical or neurological management. *Stroke*. 2001 May;32(5):1176-80. doi: 10.1161/01.str.32.5.1176. PMID: 11340229.
 72. Tanno Y, Homma M, Oinuma M, Kodama N, Ymamoto T. Rebleeding from ruptured intracranial aneurysms in North Eastern Province of Japan. A cooperative study. *J Neurol Sci*. 2007 Jul 15;258(1-2):11-6. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.074. Epub 2007 May 23. PMID: 17512010.
 73. Inagawa T, Kamiya K, Ogasawara H, Yano T. Rebleeding of ruptured intracranial aneurysms in the acute stage. *Surg Neurol*. 1987 Aug;28(2):93-9. doi: 10.1016/0090-3019(87)90079-6. PMID: 3603360.
 74. Hasan D, Vermeulen M, Wijdicks EF, Hijdra A, van Gijn J. Management problems in acute hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 1989 Jun;20(6):747-53. doi: 10.1161/01.str.20.6.747. PMID: 2728040.
 75. van Donkelaar CE, Bakker NA, Birks J, Veeger NJGM, Metzemaekers JDM, Molyneux AJ, Groen RJM, van Dijk JMC. Prediction of Outcome After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Stroke*. 2019 Apr;50(4):837-844. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.023902. PMID: 30869562.
 76. Graff-Radford NR, Torner J, Adams HP Jr, Kassell NF. Factors associated with hydrocephalus after subarachnoid hemorrhage. A report of the Cooperative Aneurysm Study. *Arch Neurol*. 1989 Jul;46(7):744-52. doi: 10.1001/archneur.1989.00520430038014. PMID: 2742543.
 77. Kuo LT, Huang AP. The Pathogenesis of Hydrocephalus Following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Int J Mol Sci*. 2021 May 10;22(9):5050. doi: 10.3390/ijms22095050. PMID: 34068783; PMCID: PMC8126203.
 78. Kusske JA, Turner PT, Ojemann GA, Harris AB. Ventriculostomy for the treatment of acute hydrocephalus following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1973 May;38(5):591-5. doi: 10.3171/jns.1973.38.5.0591. PMID: 4711632.
 79. van Gijn J, Hijdra A, Wijdicks EF, Vermeulen M, van Crevel H. Acute hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 1985 Sep;63(3):355-62. doi: 10.3171/jns.1985.63.3.0355. PMID: 4020461.
 80. Klopfenstein JD, Kim LJ, Feiz-Erfan I, Hott JS, Goslar P, Zabramski JM, Spetzler RF. Comparison of rapid and gradual weaning from external ventricular drainage in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective randomized trial. *J Neurosurg*. 2004 Feb;100(2):225-9. doi: 10.3171/jns.2004.100.2.0225. PMID: 15086228.
 81. Weir B, Grace M, Hansen J, Rothberg C. Time course of vasospasm in man. *J Neurosurg*. 1978 Feb;48(2):173-8. doi: 10.3171/jns.1978.48.2.0173. PMID: 624965.

82. Pasqualin A. Epidemiology and pathophysiology of cerebral vasospasm following subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg Sci.* 1998 Mar;42(1 Suppl 1):15-21. PMID: 9800597.
83. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G. Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke.* 1985 Jul-Aug;16(4):562-72. doi: 10.1161/01.str.16.4.562. PMID: 3895589.
84. Dorsch N. A clinical review of cerebral vasospasm and delayed ischaemia following aneurysm rupture. *Acta Neurochir Suppl.* 2011;110(Pt 1):5-6. doi: 10.1007/978-3-7091-0353-1_1. PMID: 21116906.
85. Honma Y, Clower BR, Haining JL, Smith RR. Comparison of intimal platelet accumulation in cerebral arteries in two experimental models of subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1989 Apr;24(4):487-90. doi: 10.1227/00006123-198904000-00001. PMID: 2710294.
86. Allen GS, Gross CJ, French LA, Chou SN. Cerebral arterial spasm. Part 5: in vitro contractile activity of vasoactive agents including human CSF on human basilar and anterior cerebral arteries. *J Neurosurg.* 1976 May;44(5):594-600. doi: 10.3171/jns.1976.44.5.0594. PMID: 1262919.
87. Sasaki T, Asano T, Takakura K, Sano K, Kassell NF. Nature of the vasoactive substance in CSF from patients with subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1984 Jun;60(6):1186-91. doi: 10.3171/jns.1984.60.6.1186. PMID: 6144738.
88. Macdonald RL, Weir BK. A review of hemoglobin and the pathogenesis of cerebral vasospasm. *Stroke.* 1991 Aug;22(8):971-82. doi: 10.1161/01.str.22.8.971. PMID: 1866764.
89. Naraoka M, Matsuda N, Shimamura N, Asano K, Ohkuma H. The role of arterioles and the microcirculation in the development of vasospasm after aneurysmal SAH. *Biomed Res Int.* 2014;2014:253746. doi: 10.1155/2014/253746. Epub 2014 May 11. PMID: 24900959; PMCID: PMC4037567.
90. Sercombe R, Dinh YR, Gomis P. Cerebrovascular inflammation following subarachnoid hemorrhage. *Jpn J Pharmacol.* 2002 Mar;88(3):227-49. doi: 10.1254/jjp.88.227. PMID: 11949877.
91. Seiler RW, Grolimund P, Aaslid R, Huber P, Nornes H. Cerebral vasospasm evaluated by transcranial ultrasound correlated with clinical grade and CT-visualized subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1986 Apr;64(4):594-600. doi: 10.3171/jns.1986.64.4.0594. PMID: 3512799.
92. Sekhar LN, Wechsler LR, Yonas H, Luyckx K, Obrist W. Value of transcranial Doppler examination in the diagnosis of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 1988 May;22(5):813-21. doi: 10.1227/00006123-198805000-00002. PMID: 3288899.
93. Lindegaard KF, Nornes H, Bakke SJ, Sorteberg W, Nakstad P. Cerebral vasospasm after subarachnoid haemorrhage investigated by means of transcranial Doppler ultrasound. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1988;42:81-4. doi: 10.1007/978-3-7091-8975-7_16. PMID: 3055838.
94. Malinova V, Dolatowski K, Schramm P, Moerer O, Rohde V, Mielke D. Early whole-brain CT perfusion for detection of patients at risk for delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2016 Jul;125(1):128-36. doi: 10.3171/2015.6.JNS15720. Epub 2015 Dec 18. PMID: 26684786.
95. Greenberg ED, Gold R, Reichman M, John M, Ivanidze J, Edwards AM, Johnson CE, Comunale JP, Sanelli P. Diagnostic accuracy of CT angiography and CT perfusion for cerebral vasospasm: a meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010

- Nov;31(10):1853-60. doi: 10.3174/ajnr.A2246. Epub 2010 Sep 30. PMID: 20884748; PMCID: PMC3130003.
96. Kimball MM, Velat GJ, Hoh BL; Participants in the International Multi-Disciplinary Consensus Conference on the Critical Care Management of Subarachnoid Hemorrhage. Critical care guidelines on the endovascular management of cerebral vasospasm. *Neurocrit Care*. 2011 Sep;15(2):336-41. doi: 10.1007/s12028-011-9600-1. PMID: 21761272.
 97. Zwienenberg-Lee M, Hartman J, Rudisill N, Madden LK, Smith K, Eskridge J, Newell D, Verweij B, Bullock MR, Baker A, Coplin W, Mericle R, Dai J, Rocke D, Muizelaar JP; Balloon Prophylaxis for Aneurysmal Vasospasm (BPAV) Study Group. Effect of prophylactic transluminal balloon angioplasty on cerebral vasospasm and outcome in patients with Fisher grade III subarachnoid hemorrhage: results of a phase II multicenter, randomized, clinical trial. *Stroke*. 2008 Jun;39(6):1759-65. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.502666. Epub 2008 Apr 17. PMID: 18420953.
 98. Tejada JG, Taylor RA, Ugurel MS, Hayakawa M, Lee SK, Chaloupka JC. Safety and feasibility of intra-arterial nicardipine for the treatment of subarachnoid hemorrhage-associated vasospasm: initial clinical experience with high-dose infusions. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007 May;28(5):844-8. PMID: 17494654; PMCID: PMC8134350.
 99. Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, Rinkel GJ, Wijdicks EF, Muizelaar JP, Mendelow AD, Juvela S, Yonas H, Terbrugge KG, Macdonald RL, Diringer MN, Broderick JP, Dreier JP, Roos YB. 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 Oct;41(10):2391-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.589275. Epub 2010 Aug 26. PMID: 20798370.
 100. Galea JP, Dulhanty L, Patel HC; UK and Ireland Subarachnoid Hemorrhage Database Collaborators. Predictors of Outcome in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage Patients: Observations From a Multicenter Data Set. *Stroke*. 2017 Nov;48(11):2958-2963. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017777. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28974630.
 101. Geraghty JR, Testai FD. Delayed Cerebral Ischemia after Subarachnoid Hemorrhage: Beyond Vasospasm and Towards a Multifactorial Pathophysiology. *Curr Atheroscler Rep*. 2017 Oct 23;19(12):50. doi: 10.1007/s11883-017-0690-x. PMID: 29063300.
 102. Dorhout Mees SM, Rinkel GJ, Feigin VL, Algra A, van den Bergh WM, Vermeulen M, van Gijn J. Calcium antagonists for aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;2007(3):CD000277. doi: 10.1002/14651858.CD000277.pub3. PMID: 17636626; PMCID: PMC7044719.
 103. Lin CL, Dumont AS, Lieu AS, Yen CP, Hwang SL, Kwan AL, Kassell NF, Howng SL. Characterization of perioperative seizures and epilepsy following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003 Dec;99(6):978-85. doi: 10.3171/jns.2003.99.6.0978. PMID: 14705724.
 104. Marigold R, Günther A, Tiwari D, Kwan J. Antiepileptic drugs for the primary and secondary prevention of seizures after subarachnoid haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 5;2013(6):CD008710. doi: 10.1002/14651858.CD008710.pub2. PMID: 23740537; PMCID: PMC6885058.
 105. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill

- patients. *Neurology*. 2004 May 25;62(10):1743-8. doi: 10.1212/01.wnl.0000125184.88797.62. PMID: 15159471.
106. Dennis LJ, Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Connolly ES, Mayer SA. Nonconvulsive status epilepticus after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2002 Nov;51(5):1136-43; discussion 1144. doi: 10.1097/00006123-200211000-00006. PMID: 12383358.
107. Little AS, Kerrigan JF, McDougall CG, Zabramski JM, Albuquerque FC, Nakaji P, Spetzler RF. Nonconvulsive status epilepticus in patients suffering spontaneous subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2007 May;106(5):805-11. doi: 10.3171/jns.2007.106.5.805. PMID: 17542523.
108. Solomon RA, Fink ME, Lennihan L. Prophylactic volume expansion therapy for the prevention of delayed cerebral ischemia after early aneurysm surgery. Results of a preliminary trial. *Arch Neurol*. 1988 Mar;45(3):325-32. doi: 10.1001/archneur.1988.00520270107028. PMID: 3277601.
109. Egge A, Waterloo K, Sjøholm H, Solberg T, Ingebrigtsen T, Romner B. Prophylactic hyperdynamic postoperative fluid therapy after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a clinical, prospective, randomized, controlled study. *Neurosurgery*. 2001 Sep;49(3):593-605; discussion 605-6. doi: 10.1097/00006123-200109000-00012. PMID: 11523669.
110. Varelas PN, Abdelhak T, Corry JJ, James E, Rehman MF, Schultz L, Mays-Wilson K, Mitsias P. Clevidipine for acute hypertension in patients with subarachnoid hemorrhage: a pilot study. *Int J Neurosci*. 2014 Mar;124(3):192-8. doi: 10.3109/00207454.2013.836703. Epub 2013 Sep 24. PMID: 24007334.
111. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol*. 1985 Feb;17(2):137-40. doi: 10.1002/ana.410170206. PMID: 3977297.
112. Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Steinberg GK, Katznelson L. Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary*. 2009;12(4):347-51. doi: 10.1007/s11102-009-0188-9. Epub 2009 May 22. PMID: 19462244.
113. Murphy AM, Kögler H, Georgakopoulos D, McDonough JL, Kass DA, Van Eyk JE, Marbán E. Transgenic mouse model of stunned myocardium. *Science*. 2000 Jan 21;287(5452):488-91. doi: 10.1126/science.287.5452.488. PMID: 10642551.
114. Malik AN, Gross BA, Rosalind Lai PM, Moses ZB, Du R. Neurogenic Stress Cardiomyopathy After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2015 Jun;83(6):880-5. doi: 10.1016/j.wneu.2015.01.013. Epub 2015 Feb 3. PMID: 25655685; PMCID: PMC4466211.
115. Yuki K, Kodama Y, Onda J, Emoto K, Morimoto T, Uozumi T. Coronary vasospasm following subarachnoid hemorrhage as a cause of stunned myocardium. Case report. *J Neurosurg*. 1991 Aug;75(2):308-11. doi: 10.3171/jns.1991.75.2.0308. PMID: 2072171.
116. Bulsara KR, McGirt MJ, Liao L, Villavicencio AT, Borel C, Alexander MJ, Friedman AH. Use of the peak troponin value to differentiate myocardial infarction from reversible neurogenic left ventricular dysfunction associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg*. 2003 Mar;98(3):524-8. doi: 10.3171/jns.2003.98.3.0524. PMID: 12650423.
117. Hravnak M, Frangiskakis JM, Crago EA, Chang Y, Tanabe M, Gorcsan J 3rd, Horowitz MB. Elevated cardiac troponin I and relationship to persistence of

- electrocardiographic and echocardiographic abnormalities after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3478-84. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.556753. Epub 2009 Aug 27. PMID: 19713541; PMCID: PMC3680357.
118. Kilbourn KJ, Levy S, Staff I, Kureshi I, McCullough L. Clinical characteristics and outcomes of neurogenic stress cardiomyopathy in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Jul;115(7):909-14. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.09.006. Epub 2012 Sep 26. PMID: 23021080.
 119. DiDomenico RJ, Park HY, Southworth MR, Eyrich HM, Lewis RK, Finley JM, Schumock GT. Guidelines for acute decompensated heart failure treatment. *Ann Pharmacother*. 2004 Apr;38(4):649-60. doi: 10.1345/aph.1D481. Epub 2004 Feb 24. Erratum in: *Ann Pharmacother*. 2004 Jun;38(6):1092. PMID: 14982975.
 120. Naidech A, Du Y, Kreiter KT, Parra A, Fitzsimmons BF, Lavine SD, Connolly ES, Mayer SA, Commichau C. Dobutamine versus milrinone after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2005;56(1):21-61 discussion 26-7. doi: 10.1227/01.neu.0000144780.97392.d7. PMID: 15617582.
 121. Knudsen F, Jensen HP, Petersen PL. Neurogenic pulmonary edema: treatment with dobutamine. *Neurosurgery*. 1991 Aug;29(2):269-70. PMID: 1886669.
 122. Solenski NJ, Haley EC Jr, Kassell NF, Kongable G, Germanson T, Truskowski L, Torner JC. Medical complications of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a report of the multicenter, cooperative aneurysm study. Participants of the Multicenter Cooperative Aneurysm Study. *Crit Care Med*. 1995 Jun;23(6):1007-17. doi: 10.1097/00003246-199506000-00004. PMID: 7774210.
 123. Hop JW, Rinkel GJ, Algra A, van Gijn J. Case-fatality rates and functional outcome after subarachnoid hemorrhage: a systematic review. *Stroke*. 1997 Mar;28(3):660-4. doi: 10.1161/01.str.28.3.660. PMID: 9056628.
 124. Yamashita K, Kashiwagi S, Kato S, Takasago T, Ito H. Cerebral aneurysms in the elderly in Yamaguchi, Japan. Analysis of the Yamaguchi Data Bank of Cerebral Aneurysm from 1985 to 1995. *Stroke*. 1997 Oct;28(10):1926-31. doi: 10.1161/01.str.28.10.1926. PMID: 9341697.
 125. Rush B, Romano K, Ashkanani M, McDermid RC, Celi LA. Impact of hospital case-volume on subarachnoid hemorrhage outcomes: A nationwide analysis adjusting for hemorrhage severity. *J Crit Care*. 2017 Feb;37:240-243. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.09.009. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27663296; PMCID: PMC5679218.
 126. McNeill L, English SW, Borg N, Matta BF, Menon DK. Effects of institutional caseload of subarachnoid hemorrhage on mortality: a secondary analysis of administrative data. *Stroke*. 2013 Mar;44(3):647-52. doi: 10.1161/STROKEAHA.112.681254. Epub 2013 Jan 29. PMID: 23362086.
 127. Lindgren A, Burt S, Bragan Turner E, Meretoja A, Lee JM, Hemmen TM, Alberts M, Lemmens R, Vergouwen MD, Rinkel GJ. Hospital case-volume is associated with case-fatality after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Int J Stroke*. 2019 Apr;14(3):282-289. doi: 10.1177/1747493018790073. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30019632.
 128. Clarke M. Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology*. 2008 Aug;50(8):653-64. doi: 10.1007/s00234-008-0411-9. Epub 2008 Jun 17. PMID: 18560819.
 129. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid

- Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006. PMID: 30659573; PMCID: PMC6515606.
130. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, Algra A. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2019 May 1;76(5):588-597. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.0006. PMID: 30659573; PMCID: PMC6515606.
 131. Li M, Hu S, Yu N, Zhang Y, Luo M. Association Between Meteorological Factors and the Rupture of Intracranial Aneurysms. *J Am Heart Assoc.* 2019 Sep 3;8(17):e012205. doi: 10.1161/JAHA.119.012205. Epub 2019 Aug 23. PMID: 31438768; PMCID: PMC6755857.
 132. Mortazavi ZS, Zandifar A, Ub Kim JD, Tierradentro-García LO, Shakarami M, Zamharir FD, Hadipour M, Oustad M, Shafiei E, Tara SZ, Shirani P, Asadi H, Vossough A, Saadatnia M. Re-Evaluating Risk Factors, Incidence, and Outcome of Aneurysmal and Non-Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg.* 2023 Jul;175:e492-e504. doi: 10.1016/j.wneu.2023.03.131. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37024083.
 133. Korja M, Lehto H, Juvela S, Kaprio J. Incidence of subarachnoid hemorrhage is decreasing together with decreasing smoking rates. *Neurology.* 2016 Sep 13;87(11):1118-23. doi: 10.1212/WNL.0000000000003091. Epub 2016 Aug 12. PMID: 27521438; PMCID: PMC5027805.
 134. Baño-Ruiz E, Abarca-Olivas J, Duarte-Clemente JM, Ballenilla-Marco F, García P, Botella-Asunción C. Influencia de los cambios de presión atmosférica y otras variables meteorológicas en la incidencia de la hemorragia subaracnoidea [Influence of the atmospheric pressure and other variable weather on the incidence of the subarachnoid hemorrhage]. *Neurocirugia (Astur).* 2010 Feb;21(1):14-21. Spanish. PMID: 20186370.
 135. Hughes MA, Grover PJ, Butler CR, Elwell VA, Mendoza ND. A 5-year retrospective study assessing the association between seasonal and meteorological change and incidence of aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Br J Neurosurg.* 2010 Aug;24(4):396-400. doi: 10.3109/02688697.2010.499154. PMID: 20726749.
 136. de Steenhuijsen Pitsers WA, Algra A, van den Broek MF, Dorhout Mees SM, Rinkel GJ. Seasonal and meteorological determinants of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2013 Feb;260(2):614-9. doi: 10.1007/s00415-012-6687-z. Epub 2012 Oct 16. PMID: 23070464.
 137. Fujii T, Arima H, Takashima N, Kita Y, Miyamatsu N, Tanaka-Mizuno S, Shitara S, Urushitani M, Miura K, Nozaki K. Seasonal Variation in Incidence of Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese: The Shiga Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis.* 2022;51(1):75-81. doi: 10.1159/000518370. Epub 2021 Aug 27. PMID: 34515076.
 138. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Kallmes DF, Cloft HJ. Subarachnoid hemorrhage incidence in the United States does not vary with season or temperature. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012 Oct;33(9):1663-8. doi: 10.3174/ajnr.A3059. Epub 2012 May 10. PMID: 22576889; PMCID: PMC7964773.

139. Han MH, Kim J, Choi KS, Kim CH, Kim JM, Cheong JH, Yi HJ, Lee SH. Monthly variations in aneurysmal subarachnoid hemorrhage incidence and mortality: Correlation with weather and pollution. *PLoS One*. 2017 Oct 26;12(10):e0186973. doi: 10.1371/journal.pone.0186973. PMID: 29073210; PMCID: PMC5658131.
140. Huang Q, Lin SW, Hu WP, Li HY, Yao PS, Sun Y, Zeng YL, Huang QY, Kang DZ, Wu SY. Meteorological Variation Is a Predisposing Factor for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A 5-Year Multicenter Study in Fuzhou, China. *World Neurosurg*. 2019 Dec;132:e687-e695. doi: 10.1016/j.wneu.2019.08.048. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31442657.
141. Fischer T, Johnsen SP, Pedersen L, Gaist D, Sørensen HT, Rothman KJ. Seasonal variation in hospitalization and case fatality of subarachnoid hemorrhage - a nationwide danish study on 9,367 patients. *Neuroepidemiology*. 2005;24(1-2):32-7. doi: 10.1159/000081047. Epub 2004 Sep 23. PMID: 15459507.
142. Neidert MC, Sprenger M, Wernli H, Burkhardt JK, Krayenbühl N, Bozinov O, Regli L, Woernle CM. Meteorological influences on the incidence of aneurysmal subarachnoid hemorrhage - a single center study of 511 patients. *PLoS One*. 2013 Dec 2;8(12):e81621. doi: 10.1371/journal.pone.0081621. PMID: 24312565; PMCID: PMC3847045.
143. Kockler M, Schlattmann P, Walther M, Hagemann G, Becker PN, Rosahl S, Witte OW, Schwab M, Rakers F. Weather conditions associated with subarachnoid hemorrhage: a multicenter case-crossover study. *BMC Neurol*. 2021 Jul 19;21(1):283. doi: 10.1186/s12883-021-02312-7. PMID: 34281522; PMCID: PMC8287714.
144. Backes D, Rinkel GJ, Algra A, Vaartjes I, Donker GA, Vergouwen MD. Increased incidence of subarachnoid hemorrhage during cold temperatures and influenza epidemics. *J Neurosurg*. 2016 Sep;125(3):737-45. doi: 10.3171/2015.8.JNS151473. Epub 2016 Jan 29. PMID: 26824376.
145. Chen SJ, Lee M, Wu BC, Muo CH, Sung FC, Chen PC. Meteorological factors and risk of ischemic stroke, intracranial hemorrhage, and subarachnoid hemorrhage: A time-stratified case-crossover study. *Int J Stroke*. 2024 Dec;19(10):1172-1181. doi: 10.1177/17474930241270483. Epub 2024 Aug 15. PMID: 39075752.
146. Gill RS, Hambridge HL, Schneider EB, Hanff T, Tamargo RJ, Nyquist P. Falling temperature and colder weather are associated with an increased risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *World Neurosurg*. 2013 Jan;79(1):136-42. doi: 10.1016/j.wneu.2012.06.020. Epub 2012 Jun 23. PMID: 22732514.
147. Kellogg M, Petrov D, Agarwal N, Patel NV, Hansberry DR, Agarwal P, Brimacombe M, Gandhi CD, Prestigiacomo C. Effects of Meteorological Variables on the Incidence of Rupture of Intracranial Aneurysms in Central New Jersey. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*. 2017 May;78(3):238-244. doi: 10.1055/s-0036-1594308. Epub 2016 Nov 30. PMID: 27903014.
148. van Donkelaar CE, Potgieser ARE, Groen H, Foumani M, Abdulrahman H, Sluijter R, van Dijk JMC, Groen RJM. Atmospheric Pressure Variation is a Delayed Trigger for Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2018 Apr;112:e783-e790. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.155. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29409775.
149. Vencloviene J, Radisauskas R, Kranciukaite-Butylkiniene D, Tamosiunas A, Vaiciulis V, Rastenyte D. Association between stroke occurrence and changes

- in atmospheric circulation. *BMC Public Health*. 2021 Jan 6;21(1):42. doi: 10.1186/s12889-020-10052-5. PMID: 33407282; PMCID: PMC7789358.
150. Landers AT, Narotam PK, Govender ST, van Dellen JR. The effect of changes in barometric pressure on the risk of rupture of intracranial aneurysms. *Br J Neurosurg*. 1997 Jun;11(3):191-5. doi: 10.1080/02688699746230. PMID: 9231005.
 151. Lai PM, Dasenbrock H, Du R. The association between meteorological parameters and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a nationwide analysis. *PLoS One*. 2014 Nov 13;9(11):e112961. doi: 10.1371/journal.pone.0112961. PMID: 25393630; PMCID: PMC4231088.
 152. Rosenbaum BP, Weil RJ. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: relationship to solar activity in the United States, 1988-2010. *Astrobiology*. 2014 Jul;14(7):568-76. doi: 10.1089/ast.2014.1138. Epub 2014 Jun 30. PMID: 24979701.
 153. Verhoeven JI, Allach Y, Vaartjes ICH, Klijn CJM, de Leeuw FE. Ambient air pollution and the risk of ischaemic and haemorrhagic stroke. *Lancet Planet Health*. 2021 Aug;5(8):e542-e552. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00145-5. PMID: 34390672.
 154. Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A, Andersen ZJ, Badaloni C, Beelen R, Caracciolo B, Cyrus J, de Faire U, de Hoogh K, Eriksen KT, Fratiglioni L, Galassi C, Gigante B, Havulinna AS, Hennig F, Hilding A, Hoek G, Hoffmann B, Houthuijs D, Korek M, Lanki T, Leander K, Magnusson PK, Meisinger C, Migliore E, Overvad K, Ostenson CG, Pedersen NL, Pekkanen J, Penell J, Pershagen G, Pundt N, Pyko A, Raaschou-Nielsen O, Ranzi A, Ricceri F, Sacerdote C, Swart WJ, Turunen AW, Vineis P, Weimar C, Weinmayr G, Wolf K, Brunekreef B, Forastiere F. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environ Health Perspect*. 2014 Sep;122(9):919-25. doi: 10.1289/ehp.1307301. Epub 2014 May 16. PMID: 24835336; PMCID: PMC4153743.
 155. Chen H, Zhou Z, Li Z, Liang S, Zhou J, Zou G, Zhou S. Time trends in the burden of stroke and subtypes attributable to PM2.5 in China from 1990 to 2019. *Front Public Health*. 2022 Oct 12;10:1026870. doi: 10.3389/fpubh.2022.1026870. PMID: 36311576; PMCID: PMC9605206.
 156. Czernych R, Kozera G, Badyda AJ, Bieniaszewski L, Zagożdżon P. Air Pollution Increases Risk of Occurrence of Intracerebral Haemorrhage but Not of Subarachnoid Haemorrhage: Time-Series Cross-Sectional Study. *Biomedicines*. 2024 Jul 15;12(7):1562. doi: 10.3390/biomedicines12071562. PMID: 39062135; PMCID: PMC11274972.
 157. Kim JH, Lee SH, Park SH, Lim DJ, Park DH. The relationship between air pollutant levels and aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30373. doi: 10.1097/MD.00000000000030373. PMID: 36086720; PMCID: PMC10980454.
 158. Han MH, Yi HJ, Ko Y, Kim YS, Lee YJ. Association between hemorrhagic stroke occurrence and meteorological factors and pollutants. *BMC Neurol*. 2016 May 4;16:59. doi: 10.1186/s12883-016-0579-2. PMID: 27146603; PMCID: PMC4855484.
 159. Ha SH, Hwang J, Kim N, Lee EJ, Kim BJ, Kwon SU. Spatiotemporal association between air pollution and stroke mortality in South Korea. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2023 Nov;32(11):107348. doi:

- 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2023.107348. Epub 2023 Sep 30. PMID: 37783139.
160. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974 Jul 13;2(7872):81-4. doi: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0. PMID: 4136544.
 161. Abulhasan YB, Alabdulraheem N, Simoneau G, Angle MR, Teitelbaum J. Mortality after Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage: Causality and Validation of a Prediction Model. *World Neurosurg*. 2018 Apr;112:e799-e811. doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.160. Epub 2018 Feb 2. PMID: 29410174.
 162. Dijkland SA, Roozenbeek B, Brouwer PA, Lingsma HF, Dippel DW, Vergouw LJ, Vergouwen MD, van der Jagt M. Prediction of 60-Day Case Fatality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: External Validation of a Prediction Model. *Crit Care Med*. 2016 Aug;44(8):1523-9. doi: 10.1097/CCM.0000000000001709. PMID: 26985635.
 163. Lv B, Lan JX, Si YF, Ren YF, Li MY, Guo FF, Tang G, Bian Y, Wang XH, Zhang RJ, Du ZH, Liu XF, Yu SY, Tian CL, Cao XY, Wang J. Epidemiological trends of subarachnoid hemorrhage at global, regional, and national level: a trend analysis study from 1990 to 2021. *Mil Med Res*. 2024 Jul 11;11(1):46. doi: 10.1186/s40779-024-00551-6. PMID: 38992778; PMCID: PMC11241879.
 164. Conzen C, Weiss M, Albanna W, Seyfried K, Schmidt TP, Nikoubashman O, Stoppe C, Clusmann H, Schubert GA. Baseline characteristics and outcome for aneurysmal versus non-aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective cohort study. *Neurosurg Rev*. 2022 Apr;45(2):1413-1420. doi: 10.1007/s10143-021-01650-x. Epub 2021 Oct 4. PMID: 34604940; PMCID: PMC8976787.
 165. Tarkiainen J, Hovi V, Pyysalo L, Ronkainen A, Frösen J. The clinical course and outcomes of non-aneurysmal subarachnoid hemorrhages in a single-center retrospective study. *Acta Neurochir (Wien)*. 2023 Oct;165(10):2843-2853. doi: 10.1007/s00701-023-05767-4. Epub 2023 Sep 2. Erratum in: *Acta Neurochir (Wien)*. 2023 Dec;165(12):3707. doi: 10.1007/s00701-023-05834-w. PMID: 37659045; PMCID: PMC10542109.
 166. Angermann M, Jablawi F, Angermann M, Conzen-Dilger C, Schubert GA, Höllig A, Veldeman M, Reich A, Hasan D, Ridwan H, Clusmann H, Wiesmann M, Nikoubashman O. Clinical Outcome and Prognostic Factors of Patients with Perimesencephalic and Nonperimesencephalic Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg*. 2022 Sep;165:e512-e519. doi: 10.1016/j.wneu.2022.06.086. Epub 2022 Jun 24. PMID: 35753679.
 167. Ikawa F, Morita A, Nakayama T, Goto Y, Sakai N, Iihara K, Shiokawa Y, Date I, Nozaki K, Kinouchi H, Houkin K, Saito N, Tominaga T, Suzuki M, Miyamoto S, Kurisu K, Arai H. A register-based SAH study in Japan: high incidence rate and recent decline trend based on lifestyle. *J Neurosurg*. 2020 Mar 27;134(3):983-991. doi: 10.3171/2020.1.JNS192848. PMID: 32217794.
 168. Xia C, Hoffman H, Anikpezie N, Philip K, Wee C, Choudhry R, Albright KC, Masoud H, Beutler T, Schmidt E, Gould G, Patel SD, Akano EO, Morris N, Chaturvedi S, Aneni E, Lamikanra O, Chin L, Latorre JG, Otite FO. Trends in the Incidence of Spontaneous Subarachnoid Hemorrhages in the United States, 2007-2017. *Neurology*. 2023 Jan 10;100(2):e123-e132. doi: 10.1212/WNL.0000000000201340. Epub 2022 Oct 26. PMID: 36289004; PMCID: PMC10499430.
 169. Temes RE, Bleck T, Dugar S, Ouyang B, Mohammad Y, John S, Patel P, Lee V, Prabhakaran S, Quigg M. Circadian variation in ictus of aneurysmal

- subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2012 Apr;16(2):219-23. doi: 10.1007/s12028-011-9640-6. PMID: 22045245.
170. Elliott WJ. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. *Stroke*. 1998 May;29(5):992-6. doi: 10.1161/01.str.29.5.992. PMID: 9596248.
 171. Lee JM, Jung NY, Kim MS, Park ES, Park JB, Sim HB, Lyo IU, Kwon SC. Relationship between Circadian Variation in Ictus of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Physical Activity. *J Korean Neurosurg Soc*. 2019 Sep;62(5):519-525. doi: 10.3340/jkns.2019.0061. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31484227; PMCID: PMC6732350.
 172. Narita K, Hoshida S, Kario K. Seasonal variation in blood pressure: current evidence and recommendations for hypertension management. *Hypertens Res*. 2021 Nov;44(11):1363-1372. doi: 10.1038/s41440-021-00732-z. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34489592.
 173. Stergiou GS, Palatini P, Modesti PA, Asayama K, Asmar R, Bilo G, de la Sierra A, Dolan E, Head G, Kario K, Kollias A, Manios E, Mihailidou AS, Myers M, Niiranen T, Ohkubo T, Protogerou A, Wang J, O'Brien E, Parati G. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability. *J Hypertens*. 2020 Jul;38(7):1235-1243. doi: 10.1097/HJH.0000000000002341. PMID: 31990898.
 174. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet*. 1994 Feb 19;343(8895):435-9. doi: 10.1016/s0140-6736(94)92689-1. PMID: 7508540.
 175. Setzer M, Beck J, Hermann E, Raabe A, Seifert V, Vatter H, Marquardt G. The influence of barometric pressure changes and standard meteorological variables on the occurrence and clinical features of subarachnoid hemorrhage. *Surg Neurol*. 2007 Mar;67(3):264-72; discussion 272. doi: 10.1016/j.surneu.2006.06.060. PMID: 17320635.
 176. Helsper M, Agarwal A, Aker A, Herten A, Darkwah-Oppong M, Gembruch O, Deuschl C, Forsting M, Dammann P, Pierscianek D, Jabbarli R, Sure U, Wrede KH. The Subarachnoid Hemorrhage-Weather Myth: A Long-Term Big Data and Deep Learning Analysis. *Front Neurol*. 2021 May 5;12:653483. doi: 10.3389/fneur.2021.653483. PMID: 34025556; PMCID: PMC8131675.
 177. Rivera-Lara L, Kowalski RG, Schneider EB, Tamargo RJ, Nyquist P. Elevated relative risk of aneurysmal subarachnoid hemorrhage with colder weather in the mid-Atlantic region. *J Clin Neurosci*. 2015 Oct;22(10):1582-7. doi: 10.1016/j.jocn.2015.03.033. Epub 2015 Jul 3. PMID: 26149403.
 178. Cordina SM, Afarian S, Gerthoffer WT, Martino A, Wilson R, Naritoku DK. Novel *in vivo* Assessment of Unruptured Intracranial Aneurysm Inflammatory Factors. *Front Neurol*. 2020 Jun 3;11:439. doi: 10.3389/fneur.2020.00439. PMID: 32582003; PMCID: PMC7283897.
 179. Hudson JS, Hoyne DS, Hasan DM. Inflammation and human cerebral aneurysms: current and future treatment prospects. *Future Neurol*. 2013 Nov 1;8(6):10.2217/fnl.13.40. doi: 10.2217/fnl.13.40. PMID: 24376373; PMCID: PMC3873146.

180. Wang J, Wei L, Lu H, Zhu Y. Roles of inflammation in the natural history of intracranial saccular aneurysms. *J Neurol Sci.* 2021 May 15;424:117294. doi: 10.1016/j.jns.2020.117294. Epub 2020 Dec 28. PMID: 33799211.
181. Mirbagheri A, Rinkel GJE, Berneburg M, Etminan N. Association of Global Ultraviolet Radiation With the Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurosurgery.* 2025 Feb 1;96(2):396-401. doi: 10.1227/neu.0000000000003091. Epub 2024 Jul 1. PMID: 38949385.
182. Sierra-Vargas MP, Teran LM. Air pollution: impact and prevention. *Respirology.* 2012 Oct;17(7):1031-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02213.x. PMID: 22726103; PMCID: PMC3532603.
183. Wellenius GA, Burger MR, Coull BA, Schwartz J, Suh HH, Koutrakis P, Schlaug G, Gold DR, Mittleman MA. Ambient air pollution and the risk of acute ischemic stroke. *Arch Intern Med.* 2012 Feb 13;172(3):229-34. doi: 10.1001/archinternmed.2011.732. PMID: 22332153; PMCID: PMC3639313.
184. O'Donnell MJ, Fang J, Mittleman MA, Kapral MK, Wellenius GA; Investigators of the Registry of Canadian Stroke Network. Fine particulate air pollution (PM_{2.5}) and the risk of acute ischemic stroke. *Epidemiology.* 2011 May;22(3):422-31. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182126580. PMID: 21399501; PMCID: PMC3102528.
185. Long YM, Yang XZ, Yang QQ, Clermont AC, Yin YG, Liu GL, Hu LG, Liu Q, Zhou QF, Liu QS, Ma QC, Liu YC, Cai Y. PM_{2.5} induces vascular permeability increase through activating MAPK/ERK signaling pathway and ROS generation. *J Hazard Mater.* 2020 Mar 15;386:121659. doi: 10.1016/j.jhazmat.2019.121659. Epub 2019 Nov 10. PMID: 31776080.
186. Li R, Chen X, Zhao Y. Potential triggering factors associated with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A large single-center retrospective study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022 Jul;24(7):861-869. doi: 10.1111/jch.14485. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35739460; PMCID: PMC9278573.
187. Yang Z, Mahendran R, Yu P, Xu R, Yu W, Godellawattage S, Li S, Guo Y. Health Effects of Long-Term Exposure to Ambient PM_{2.5} in Asia-Pacific: a Systematic Review of Cohort Studies. *Curr Environ Health Rep.* 2022 Jun;9(2):130-151. doi: 10.1007/s40572-022-00344-w. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35292927; PMCID: PMC9090712.
188. Lasner TM, Weil RJ, Riina HA, King JT Jr, Zager EL, Raps EC, Flamm ES. Cigarette smoking-induced increase in the risk of symptomatic vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 1997 Sep;87(3):381-4. doi: 10.3171/jns.1997.87.3.0381. PMID: 9285602.
189. Chen S, Luo J, Reis C, Manaenko A, Zhang J. Hydrocephalus after Subarachnoid Hemorrhage: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Biomed Res Int.* 2017;2017:8584753. doi: 10.1155/2017/8584753. Epub 2017 Mar 8. PMID: 28373987; PMCID: PMC5360938.
190. Dodd WS, Laurent D, Dumont AS, Hasan DM, Jabbour PM, Starke RM, Hosaka K, Polifka AJ, Hoh BL, Chalouhi N. Pathophysiology of Delayed Cerebral Ischemia After Subarachnoid Hemorrhage: A Review. *J Am Heart Assoc.* 2021 Aug 3;10(15):e021845. doi: 10.1161/JAHA.121.021845. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34325514; PMCID: PMC8475656.
191. Chen S, Feng H, Sherchan P, Klebe D, Zhao G, Sun X, Zhang J, Tang J, Zhang JH. Controversies and evolving new mechanisms in subarachnoid hemorrhage. *Prog Neurobiol.* 2014 Apr;115:64-91. doi:

- 10.1016/j.pneurobio.2013.09.002. Epub 2013 Sep 25. PMID: 24076160; PMCID: PMC3961493.
192. Lucke-Wold BP, Logsdon AF, Manoranjan B, Turner RC, McConnell E, Vates GE, Huber JD, Rosen CL, Simard JM. Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage and Neuroinflammation: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci*. 2016 Apr 2;17(4):497. doi: 10.3390/ijms17040497. PMID: 27049383; PMCID: PMC4848953.
193. de Oliveira Manoel AL, Macdonald RL. Neuroinflammation as a Target for Intervention in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2018 May 2;9:292. doi: 10.3389/fneur.2018.00292. PMID: 29770118; PMCID: PMC5941982.
194. Fu XM, Li CL, Jiang HR, Zhang JY, Sun T, Zhou F. Neuroinflammatory response after subarachnoid hemorrhage: A review of possible treatment targets. *Clin Neurol Neurosurg*. 2025 May;252:108843. doi: 10.1016/j.clineuro.2025.108843. Epub 2025 Mar 16. PMID: 40107192.
195. Macdonald RL. Delayed neurological deterioration after subarachnoid haemorrhage. *Nat Rev Neurol*. 2014 Jan;10(1):44-58. doi: 10.1038/nrneurol.2013.246. Epub 2013 Dec 10. PMID: 24323051.
196. Cahill J, Zhang JH. Subarachnoid hemorrhage: is it time for a new direction? *Stroke*. 2009 Mar;40(3 Suppl):S86-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.533315. Epub 2008 Dec 8. PMID: 19064787; PMCID: PMC2743545.
197. Shah AS, Lee KK, McAllister DA, Hunter A, Nair H, Whiteley W, Langrish JP, Newby DE, Mills NL. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Mar 24;350:h1295. doi: 10.1136/bmj.h1295. Erratum in: *BMJ*. 2016 Sep 06;354:i4851. doi: 10.1136/bmj.i4851. PMID: 25810496; PMCID: PMC4373601.
198. Toubasi A, Al-Sayegh TN. Short-term Exposure to Air Pollution and Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. 2023 Nov 7;101(19):e1922-e1932. doi: 10.1212/WNL.0000000000207856. Epub 2023 Sep 27. PMID: 37758483; PMCID: PMC10662999.
199. Richardson LA, Izuora K, Basu A. Mediterranean Diet and Its Association with Cardiovascular Disease Risk Factors: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 6;19(19):12762. doi: 10.3390/ijerph191912762. PMID: 36232062; PMCID: PMC9566634.
200. Mata-Fernández A, Hershey MS, Pastrana-Delgado JC, Sotos-Prieto M, Ruiz-Canela M, Kales SN, Martínez-González MA, Fernandez-Montero A. A Mediterranean lifestyle reduces the risk of cardiovascular disease in the "Seguimiento Universidad de Navarra" (SUN) cohort. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Jun 7;31(6):1728-1737. doi: 10.1016/j.numecd.2021.02.022. Epub 2021 Feb 27. PMID: 33895077.
201. Tong TY, Wareham NJ, Khaw KT, Imamura F, Forouhi NG. Prospective association of the Mediterranean diet with cardiovascular disease incidence and mortality and its population impact in a non-Mediterranean population: the EPIC-Norfolk study. *BMC Med*. 2016 Sep 29;14(1):135. doi: 10.1186/s12916-016-0677-4. PMID: 27679997; PMCID: PMC5041408.
202. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventós RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Fitó M, Gea A, Hernán MA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented

with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. N Engl J Med. 2018 Jun 21;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389. Epub 2018 Jun 13. PMID: 29897866.

10. Anexos

10. Anexos

10.1. Anexo 1: Glasgow Coma Scale

Se adjuntan los ítems de la Glasgow Coma Scale (GCS) ([Teasdale G, 1974](#)), utilizada para valorar el estado de conciencia. Tiene una puntuación de máxima de 15 puntos (nivel de conciencia óptimo) y mínima de 3 (paciente en coma).

Ítem	Puntuación
Respuesta ocular	
Apertura espontánea	4
Apertura a la orden verbal	3
Apertura al dolor	2
Sin apertura	1
Respuesta verbal	
Orientado	5
Confuso	4
Palabras inapropiadas	3
Sonidos incomprensibles	2
Sin respuesta verbal	1
Respuesta motora	
Obedece órdenes	6
Localiza ante el dolor	5
Retirada ante el dolor	4
Respuesta flexora ante el dolor	3
Respuesta extensora ante el dolor	2
Sin respuesta motora	1

10.2. Annex 2: Dictamen del CEIC del estudio HSACat

Se adjunta el dictamen favorable del CEIC para el estudio HSACat con el número de referencia PI-19-232.



Germans Trias i Pujol
Hospital

Comitè d'Ètica de la Investigació



institut Català
de la Salut

DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, President del Comitè d'Ètica de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta de realització del projecte d'investigació:

CODI	HSACat	REF.CEI	PI-19-232
TÍTOL	HSACat: registre prospectiu de malats atesos a la xarxa hospitalària del SISCAT amb el diagnòstic d'hemorràgia Subaracnoidal espontània a Catalunya. Versió: 1 (01/04/2019)		
PROMOTOR	Pla director de la Malaltia Vascular Cerebral. Fundació Ictus		
Full d'Informació al Pacient i Consentiment informat versió 1 (01/04/2019) ; Consentiment informat per a la utilització de dades clíniques i material biològic de projectes de recerca per a la recerca biomèdica en malalties del sistema nerviós i llur conservació en la col·lecció en el laboratori de mostres biològiques de la unitat de patologia vascular cerebral de l'Hospital Clínic de Barcelona versió CAT _1 (09/05/2019)			

i considera que:

- Es compleixen els requisits necessaris d'adequació del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i que l'estudi compleix amb els aspectes que es recullen a la Llei d'Investigació Biomèdica 14/2007.
- El procediment per obtenir el consentiment informat, incloent el full d'informació per als subjectes i el pla de reclutament de subjectes previstos són adequats.
- El procediment previst per al maneig de dades personals és adequat.
- La capacitat de l'investigador i els seus col·laboradors, així com els mitjans disponibles són apropiats per realitzar el projecte.
- En cas d'obtenció i processament de mostres biològiques, aquesta s'adequarà al que preveu el Reial Decret 1716/2011.

Que aquest Comitè ha decidit emetre DICTAMEN FAVORABLE en la reunió celebrada el dia 08/11/2019 acceptant que l'esmentat estudi sigui realitzat a l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol per Ana Rodríguez Hernández del servei de Neurocirurgia com investigadora principal.

Que a l'esmentada reunió es van complir els requisits que estableix la legislació vigent perquè la decisió de l'esmentat CEI sigui vàlida.

Que el CEI de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol tant en la seva composició como en els seus procediments, compleix amb les normes de BPC (CHMP/ICH/135/95) i amb la legislació vigent que regula el seu funcionament, i que la composició del CEI és la indicada en l'annex I.

Que en el supòsit que algun membre del CEI sigui investigador principal o col·laborador de l'estudi avaluat, aquest s'absentarà de la reunió durant la deliberació i presa de decisió.

Signat a Badalona, a 8 de novembre de 2019

Dr. Magí Farré Albaladejo

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Germans Trias i Pujol
Hospital
Institut Català de la Salut

Comitè d'Ètica de la Investigació

REF.CEI: PI-19-232
Pàgina 2 de 2

10.3. Anexo 3: Dictamen del CEIC del estudio AtmoSAH

Se adjunta el dictamen favorable del CEIC para el estudio AtmoSAH con el número de referencia PI-22-265.



DICTAMEN DEL COMITÈ D'ÈTICA DE LA INVESTIGACIÓ

El Dr. Magí Farré Albaladejo, President del Comitè d'Ètica de la Investigació de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol,

CERTIFICA

Que aquest Comitè ha avaluat la proposta de realització del projecte d'investigació:

CODI	AtmoSAH	REF.CEI	PI-22-265
TÍTOL	Relación de la estacionalidad y la contaminación atmosférica con la incidencia de hemorragia subaracnoidea espontánea en la población mediterránea. Versió: 1 (15/10/2022)		
PROMOTOR	Hospital Universitari Germans Trias i Pujol		
INV. PRINCIPAL	Ana Rodríguez Hernández (Neurocirurgia - HUGTIP).		
Full d'informació al Pacient i Consentiment Informat No s'aporta			

i considera que:

- Es compleixen els requisits necessaris d'adequació del protocol en relació amb els objectius de l'estudi i que l'estudi compleix amb els aspectes que es recullen a la Llei d'Investigació Biomèdica 14/2007.
- El procediment per obtenir el consentiment informat, incloent el full d'informació per als subjectes i el pla de reclutament de subjectes previstos són adequats.
- El procediment previst per al maneig de dades personals és adequat.
- La capacitat de l'investigador i els seus col·laboradors, així com els mitjans disponibles són apropiats per realitzar el projecte.
- En cas d'obtenció i processament de mostres biològiques, aquesta s'adequarà al que preveu el Reial Decret 1716/2011.

Que aquest Comitè ha decidit emetre **DICTAMEN FAVORABLE** per a l'estudi de referència en la reunió celebrada el dia 25/11/2022.

Que a l'esmentada reunió es van complir els requisits que estableix la legislació vigent perquè la decisió de l'esmentat CEI sigui vàlida.

Que el CEI de l'Hospital Universitari Germans Trias i Pujol tant en la seva composició com en els seus procediments, compleix amb les normes de BPC (CHMP/ICH/135/95) i amb la legislació vigent que regula el seu funcionament, i que la **composició del CEI** és la indicada en l'**annex I**.

Que en el supòsit que algun membre del CEI sigui investigador principal o col·laborador de l'estudi avaluat, aquest s'absentarà de la reunió durant la deliberació i presa de decisió.

Signat a Badalona, a 25 de novembre de 2022

MAGI FARRE / Firmado digitalmente por
MAGI FARRE
ALBALADEJO / ALBALADEJO /
num:08129981 / num:08129981
Fecha: 2022.12.02 11:01:36
+01'00'

Dr. Magí Farré Albaladejo