



## REVIEW ARTICLE

### COMPORTAMIENTO DE LA RESPUESTA INFLAMATORIA SISTÉMICA EN PACIENTES CON HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA TRATADOS POR CIRUGÍA

<sup>1\*</sup>Sara Nuñez Valles, <sup>2</sup>Diana Alejandra Ortiz González, <sup>3</sup>Omar García Nájera, <sup>4</sup>Laura Elena Gómez  
<sup>5</sup>Leal and Ivan Gael Jaime Ley

<sup>1,4,5</sup> Anestesióloga, Centro Médico ABC, Ciudad de México

<sup>2</sup>Anestesióloga y Medicina Crítica, Centro Médico ABC, Ciudad de México

<sup>3</sup>Neuroanestesiólogo, Centro Médico ABC, Ciudad de México

#### ARTICLE INFO

##### Article History:

Received 10<sup>th</sup> December, 2022

Received in revised form

18<sup>th</sup> January, 2023

Accepted 15<sup>th</sup> February, 2023

Published online 13<sup>th</sup> March, 2023

##### Key words:

Inflammatory Response, Subarachnoid Hemorrhage, Neutrophil / Lymphocyte Ratio.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Subarachnoid hemorrhage is a common neurological disorder that can have added complications such as systemic inflammatory response syndrome has been associated with symptomatic cerebral vasospasm, however the behavior of it and how it relates to other complications is unknown. **Objective:** To assess by neutrophil / lymphocyte ratio behavior that keeps the systemic inflammatory response in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage origin. **Methodology:** 17 patients were evaluated for 15 days from admission to the National Institute of Neurology and Neurosurgery "Manuel Velasco Suarez" in order to describe the behavior that keeps the systemic inflammatory response throughout its evolution and the relationship with the appearance of associated complications such as vasospasm, hydrocephalus, and electrolyte abnormalities. **Results:** 17 patients of whom 76% had electrolyte disturbances were analyzed; 47% vasospasm and hydrocephalus in 35%. In relation to vasospasm, 30% culminated in areas of infarction and increased value to 10 of the neutrophil / lymphocyte ratio to income directly correlated with the occurrence of vasospasm ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** The behavior of the systemic inflammatory response in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage origin is different in those who develop vasospasm, for which there is a direct relationship between (greater than 10) high values of the neutrophil / lymphocyte ratio with the appearance of symptomatic cerebral vasospasm and hydrocephalus.

#### INTRODUCTION

**Antecedentes:** La hemorragia subaracnoidea (HSA) de origen aneurismático es causa significativa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Aunque la incidencia varía ampliamente entre la población, tal vez debido a diferencias genéticas y los problemas de determinación de los casos, por lo menos, una cuarta parte de los pacientes y aproximadamente la mitad de los sobrevivientes quedan con cierto déficit neurológico. (1)La inflamación parece jugar un papel importante en la patogénesis y el crecimiento de los aneurismas intracraneales; la edad media de los pacientes es cada vez menor, observando un impacto negativo en las tasas de supervivencia, el género presenta variaciones raciales, algunos estudios sugieren mayor mortalidad en mujeres. (2)(3)(4)La mayoría de los pacientes portadores de aneurisma permanecen asintomáticos, la manifestación clínica inicial es cefalea que se caracteriza por ser repentina e inmediatamente alcanzar la máxima intensidad, puede estar asociado con más de un signo o síntoma, como náusea y / o vómito, rigidez de nuca, fotofobia, pérdida del estado de alerta o déficit neurológico focal (incluyendo parálisis de los nervios craneales) (5)(6)(7).

Dentro de las principales complicaciones asociadas a HSA aneurismática se encuentran vasoespasmos el cual ocurre con mayor frecuencia entre el día 7 y 10 después del sangrado, hidrocefalia y alteraciones electrolíticas como parte de la fisiopatología de la hemorragia subaracnoidea. (8)

**Respuesta inflamatoria en hemorragia subaracnoidea:** La respuesta inflamatoria es un conjunto de fenómenos no específicos que actúan como mecanismo de defensa ante una agresión externa. Existe evidencia de que el sistema nervioso y sistema inmune interactúan bidireccionalmente, derivado de los estudios que indican que el sistema nervioso simpático, a través de su inervación de los órganos linfoides, puede modular la respuesta inflamatoria. (14) La lesión inicial en el sistema nervioso central (SNC) es a menudo agravada por lesiones secundarias que pueden ocurrir con considerable retraso después del impacto inicial, lo que permite la intervención terapéutica. La fisiopatología de la lesión secundaria en el SNC se caracteriza por la activación de distintas cascadas que conducen a la liberación de diversos mediadores, edema, inflamación y muerte neuronal. La inflamación post-traumática en el sistema nervioso central tiene un doble efecto, agravar el daño o promover regeneración.

\*Corresponding author: Sara Nuñez Valles,  
Anestesióloga, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Después de un procedimiento quirúrgico, se induce en cuestión de corto tiempo, la activación de la microglia y filtración de macrófagos en el sitio de la lesión. La microglia proliferativa muestra expresión máxima durante 3-5 días. (15) La activación de la respuesta inmune sistémica después de la HSA se manifiesta frecuentemente por niveles elevados de citocinas circulantes que son los principales efectores de la inflamación sistémica y las manifestaciones clínicas de este proceso se han denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), una constelación de hallazgos descritos originalmente en asociación con sepsis. (16) Ahora se reconoce que el SRIS se puede observar en un gran número de patologías no infecciosas, incluyendo trauma y cirugía. Afectando el sistema cardiovascular, pulmonar, temperatura y el recuento de leucocitos. Estos signos clínicos altamente sensibles reflejan un proceso sistémico asociado con disfunción endotelial, que a su vez altera la perfusión tisular, promueve la insuficiencia orgánica y empeora el resultado. Esta respuesta también incluye la activación de la coagulación y el complemento con potencial para trombosis. Altos niveles de catecolaminas se liberan después de la HSA y se correlacionan con la disfunción de órganos extra cerebrales tales como edema pulmonar neurogénico, que pueden también jugar un papel en la activación de la respuesta inmune sistémica. El SRIS se ve en la mayoría de los pacientes después de la HSA y se asocia con la disfunción de órganos extra cerebrales y peor pronóstico. Sus componentes, tales como fiebre y leucocitosis se han asociado con efectos adversos después de la HSA. Además, un enlace interesante entre SRIS y vasoespasma cerebral sintomático (VCS) se ha observado. Esto complementa el conocimiento que la inflamación, tanto local como sistémica, juega un papel importante en la patogénesis del VCS después de la HSA. Infiltrados de células inflamatorias se observan en las paredes de las arterias vasoespásticas. Las citoquinas y activación endotelial promueven cambios en las células del músculo liso, mientras que los leucocitos activados liberan potentes vasoconstrictores como la endotelina-1, por lo tanto, un mayor grado de activación temprana inflamatoria neurogénica puede poner a los pacientes en mayor riesgo para el desarrollo posterior de isquemia cerebral. (17) En cambio, algunos otros autores asocian el síndrome de respuesta inflamatoria con un mal resultado clínico pero no con vasoespasma angiográfico o infarto cerebral, de igual forma no apoyan la idea que el clip neuroquirúrgico se asocia con mayor riesgo de SRIS comparado con tratamiento endovascular. (18) (19) El SRIS se ha asociado a mayor morbilidad y mortalidad a largo plazo, de ahí la importancia de la correcta modulación (20).

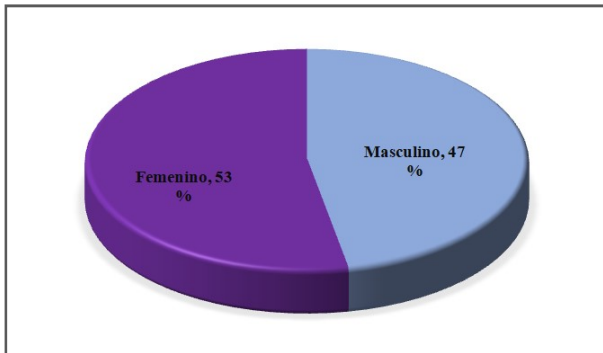
La población de células blancas de pacientes inmunocompetentes (específicamente monocitos, linfocitos y neutrófilos) desempeña un papel fundamental en la respuesta inflamatoria sistémica a la infección severa, lesión, politraumatismo y choque, en donde la respuesta inmune general ha sido descrita por un aumento del número de neutrófilos con disminución de los recuentos de linfocitos. Diferentes factores pueden modificar el recuento de linfocitos, después de un trauma severo existe una marcada disminución de linfocitos T, la dispersión de la inmunidad celular innata se caracteriza por su gran declive persistente de linfocitos T4 y elevación de T8, por lo que la proporción inferior a 1 es un predictor de inmunosupresión con elevado riesgo de respuesta inflamatoria sistémica y falla orgánica múltiple. De igual forma se desarrolla linfopenia dentro de las seis horas posteriores a un procedimiento quirúrgico, lo cual se encuentra

en relación a la duración y severidad del evento quirúrgico. En cambio, la neutrofilia es el fenómeno opuesto, durante la inflamación sistémica es originada por la demarginación de neutrófilos, retrasando su apoptosis y estimulando las células madre, de modo que la respuesta de los leucocitos circulantes al estrés quirúrgico, infección severa, inflamación sistémica y choque séptico se manifiesta por neutrofilia y linfopenia marcada, la cual se desarrolla dentro de las 4 a 8 horas después del insulto (21). Existen diferentes formas de medir la respuesta inflamatoria sistémica, algunas de ellas son costosas o de difícil acceso, sin embargo, se ha estudiado inicialmente en pacientes oncológicos diferentes índices de fácil acceso y confiables con la finalidad de medir la respuesta inflamatoria sistémica. La activación de citocinas y otros mediadores inflamatorios inhibiría la apoptosis tumoral, promovería la angiogénesis y estos a su vez contribuyen a una mayor probabilidad de recidiva local o sistémica. La Relación Neutrófilo/Linfocito (RNL), definido como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, es un marcador efectivo de inflamación que se está usando cada vez más para evaluar resultados en pacientes quirúrgicos; su utilidad ha sido demostrado en pacientes críticos y algunas enfermedades neoplásicas, incluso lo han identificado como un marcador de sobrevida (los pacientes que presentan relación neutrófilo/linfocito mayor a 5 tienen peor pronóstico a 6 meses). De igual forma el índice plaquetas/linfocitos se ha utilizado eficazmente para medir la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes oncológicos (22) (23) (24).

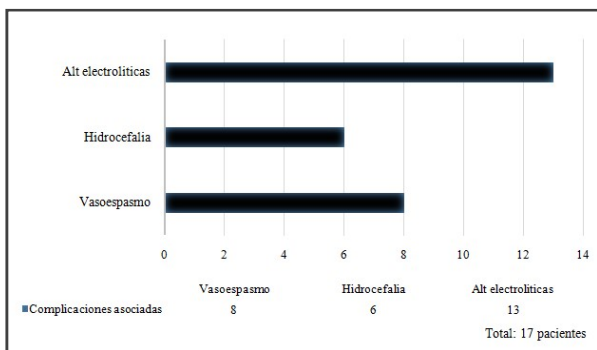
## METODOLOGÍA

Previo aprobación por el comité de ética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", se valoraron todos los pacientes con HSA de origen aneurismático que fueron presentados al servicio de Neuroanestesiología para realizar clipaje de aneurisma en el Instituto, durante el 01 de Mayo al 30 de Julio 2014; en la valoración inicial se obtuvieron los datos de identificación del paciente, así como datos complementarios (grado de HSA mediante la escala de Fisher, escala Hunt y Hess, WFNS, SOFA, tiempo de evolución desde el ictus, déficit neurológico a su ingreso y RNL). Se incluyeron pacientes de 18 a 70 años de edad con diagnóstico de HSA de origen aneurismático confirmado por Angiotomografía o Angiografía convencional, que contaran con exámenes de laboratorio a su ingreso al Instituto; se eliminaron del estudio pacientes que presentaran evento infeccioso agregado confirmado por cultivo o reacción anafiláctica. No fueron incluidos aquellos pacientes con el antecedente de utilizar esteroides sistémicos previos, proceso infeccioso, daño renal o hepático y aquellos en ventilación controlada, con la finalidad de evitar aquellos factores que modifiquen el recuento de Neutrófilos o Linfocitos. La Técnica anestésica fue indistinta y una vez finalizado el procedimiento quirúrgico se trasladó al paciente a la unidad de recuperación post-anestésica, donde se tomaron laboratorios de control (Biometría Hemática); se llevó el control de la RNL cada 24 horas. Se reportaron eventualidades ocurridas con el paciente como: VCS, hidrocefalia que amerite drenaje ventricular (sistema de derivación ventrículo peritoneal o ventriculostomía) y alteraciones hidroelectrolíticas, dicho procedimiento se llevó a cabo durante 14 días o hasta el alta del paciente, con apoyo de escala de Rankin. La información de cada paciente se concentró por separado y al finalizar se analizó el comportamiento de la respuesta inflamatoria medida por el índice antes mencionado y su relación con

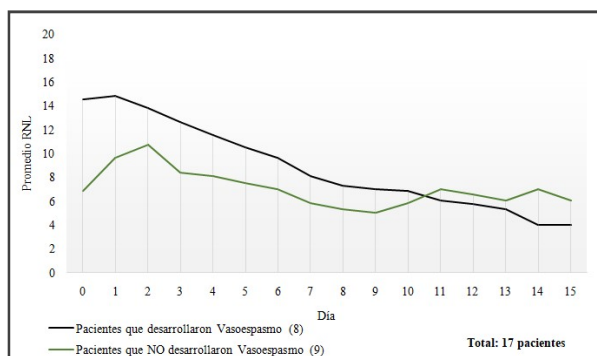
complicaciones agregadas. Los resultados obtenidos en el análisis del estudio fueron analizados en una base de datos, para su análisis estadístico a través del programa SPSS 22, aplicando correlaciones bivariadas de Spearman para variables de asociación. Se analizaron 17 pacientes con resultados similares referente al género (47% vs 53%) con edad promedio de 44 años. La aparición de complicaciones ocurrió en 82% del total de pacientes evaluados, de los cuales 76% presentó alteraciones electrolíticas del tipo hiponatremia; VCS en 47% e hidrocefalia en 35% como se describe en la Grafica 2.



**Grafica 1. Total de pacientes portadores de Hemorragia Subaracnoidea sometidos a tratamiento quirúrgico divididos por Género**



**Grafica 2. Principales complicaciones reportadas en la evolución de los Pacientes con HSA**



**Grafica 3. Comportamiento de la Relación Neutrófilo/Linfocito en la evolución de los pacientes divididos por la aparición de vasoespasm**

Se encontraron dos principales grupos de pacientes, el que presentó VCS que fue el 47% tenía RNL mayor a 10 en los primeros cinco días desde su ingreso al servicio de urgencias ( $p < 0.001$ ), como se muestra en la Grafica 3, lo cual sugiere que la aparición de VCS se encuentra ligado con el grado de expresión de la respuesta inflamatoria sistémica.

En el grupo de pacientes que no desarrollaron VCS el resultado de la RNL promedio fue de 7 ( $p < 0.002$ ). No se encontró asociación entre RNL y clipaje transitorio ( $p > 0.070$ ). La escala de Fisher mostró correlación ( $p < 0.036$ ) con la escala de Rankin al egreso del paciente. Los resultados preliminares de este estudio sugieren que el grado de discapacidad física medida a través la escala de Rankin no se correlaciona con VCS en este estudio ( $p > 0.089$ ). La hidrocefalia se correlaciona directamente con el resultado de la RNL durante los primeros 4 días de estancia intrahospitalaria ( $p < 0.021$ ,  $p < 0.006$ ,  $p < 0.044$ ,  $p < 0.044$  respectivamente), de igual forma se correlaciona hidrocefalia con mayor edad y puntuaciones de Rankin bajo al egreso hospitalario ( $p < 0.029$ ,  $p < 0.007$ ). A pesar de que las alteraciones electrolíticas son la principal complicación encontrada en el presente estudio, solo existe correlación significativa en el día 7 de la evolución del paciente comparado con resultado elevado de la RNL ( $p < 0.033$ ), para el resto de días no existe evidencia significativa.

## CONCLUSIONES

El comportamiento de la respuesta inflamatoria sistémica en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen aneurismático con relación neutrófilo/linfocito mayor a 10 es un parámetro que se correlaciona directamente con la aparición de vasoespasm cerebral sintomático e hidrocefalia ( $p < 0.001$ ) ( $p < 0.021$ ). La escala de Fisher fue la única que mostró correlación con el grado de Rankin al egreso ( $p < 0.036$ ). Las alteraciones electrolíticas son frecuentes en el paciente con hemorragia subaracnoidea sin embargo no existen resultados concluyentes sobre su asociación con la respuesta inflamatoria sistémica, el objetivo al ampliar la muestra será establecer si existe relación entre esta alteración y Respuesta Inflamatoria Sistémica. El presente estudio muestra una forma sencilla, confiable y al alcance de todos para evaluar el paciente con hemorragia subaracnoidea. Esta línea de estudio abre la posibilidad de evaluar mayor número de pacientes con mayor seguimiento a largo plazo.

## REFERENCIAS

- Sander C, Rabinstein A, Carhuapoma J et al. Guidelines for the Management of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage; A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2012; 43:1711-1737.
- Aoki T, Nishimura M. Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms: focusing on NF- $\kappa$ B as a putative target of medical therapy. *Expert Opin Ther Targets*. 2010; 14:265-273.
- Shea AM, Reed SD, Curtis LH, Characteristics of nontraumatic subarachnoid hemorrhage in the United States in 2003. *Neurosurgery*. 2007; 61:1131-1137.
- Nieuwkamp DJ, Setz LE, Algra A. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009; 8:635-642.
- Polmear A. Sentinel headaches in aneurysmal subarachnoid haemorrhage: what is the true incidence? A systematic review. *Cephalalgia*. 2003; 23:935-941
- Beck J, Raabe A, Szelenyi A. Sentinel headache and the risk of rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*. 2006; 37:2733-2737.
- de Falco FA. Sentinel headache. *Neurol Sci*. 2004; 25(suppl 3):S215-S217.

8. Frontera J, Fernández A, Schmidt J, et al. Defining Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage: What Is the Most Clinically Relevant Definition? *Stroke*. 2009; 40:1963-1968.
9. Botterell EH, Loughedd WM, Scott JW, et al. Hypothermia and interruption of the carotid or carotid and vertebral circulation in the surgical management in Intracranial aneurysms, *J Neurosurg* 1956; 13:1.
10. Hunt WE, Hess RM, Surgical Risk as Related on time of intervention in the repair of Intracranial aneurysms, *J Neurosurg* 1968; 28:14.
11. Drake CG, Report of World Federation of Neurosurgical Surgeons Committee on a universal subarachnoid hemorrhage grading scale, *J Neurosurg* 1988; 68:985.
12. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM, et al. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning, *Neurosurgery* 1980; 6:1.
13. García de Lorenzo. A. Scores pronósticos y Criterios diagnósticos en el paciente crítico. 2ª edición, 2006, 186-188.
14. Naredi S, Gavin L, Friberg P. Sympathetic activation and inflammatory response in patients with subarachnoid haemorrhage. *Intensive Care Med* 2006; 32:1955-1961.
15. Leman K. M, Woiciechowsky Ch, Bechmann I. Inflammatory response after neurosurgery. *Clinical Anaesthesiology* 2004; 3:407-424.
16. Dellinger R P, Mitchell M., Rhodes Andrew. Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, 2012. *Critical Care Medicine* 2013; 42:1; 1-58.
17. Rajat D, Michael N. Diringier. The Burden of the Systemic Inflammatory Response Predicts Vasospasm and Outcome after Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care* 2008; 8:404-412.
18. Alan K. H, Don Ilodigwe, Jay M. Impact of Systemic Inflammatory Response Syndrome on Vasospasm, Cerebral Infarction, and Outcome After Subarachnoid Hemorrhage: Exploratory Analysis of CONSCIOUS-1 Database. *Neurocrit Care* 2010; 13:182-189.
19. Horsten Steiner, Seppo Juvela, Andreas Unterberg. European Stroke Organization Guidelines for the Management of Intracranial Aneurysms and Subarachnoid Haemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 2013; 35:93-112.
20. Anne Ch, Wei-Han C, Chee-Jen Ch. The admission systemic inflammatory response syndrome predicts outcome in patients undergoing emergency surgery. *Asian Journal of Surgery* 2013; 36; 99-103.
21. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts — rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl lek listy* 2001; 102 (1): 5-14.
22. Hideaki S, Nobuhiro T, Osamu K. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer. *Gastric Cancer* 2010; 13: 170-176.
23. Gonzalo I, Claudia E, Espinoza M et al. Un índice neutrófilo/linfocito elevado se asocia a peor pronóstico en cáncer de colon etapa II resecado. *Rev Med Chile* 2013; 141: 602-608.
24. Wenzhuo He, Chenxi Y, Guifang G. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic colorectal cancer. *Med Oncol* 2013; 30:439.

\*\*\*\*\*