



Asociación de haptoglobina sérica como predictor de mortalidad en los pacientes críticos con hemorragia subaracnoidea aneurismática

Association of serum haptoglobin as a predictor of mortality in critically

ill patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage

Associação da haptoglobina sérica como preditor de mortalidade em pacientes em estado crítico com hemorragia subaracnoidea aneurismática

Edgar Antonio Mogollón Martínez,* Carlos Jiménez Correa,* Pedro Luis González Carrillo,* Ma. Natalia Gómez González*

RESUMEN

Introducción: la identificación de los niveles séricos de haptoglobina se ha mencionado como un factor relacionado en la enfermedad cerebral vascular de origen aneurismático, y puede contribuir al aumento de las complicaciones. Es una proteína sintetizada por el hígado que se une a la hemoglobina libre después de la lisis de los glóbulos rojos y, al hacerlo, previene la toxicidad inducida por la hemoglobina y facilita la eliminación. Los estudios clínicos en pacientes con hemorragia subaracnoidea indican que los sujetos con niveles alterados de haptoglobina pueden ser un grupo de alto riesgo de complicaciones relacionadas con la hemorragia y malos resultados en la mortalidad.

Objetivo: determinar la asociación de los niveles de haptoglobina sérica son predictores de mortalidad en hemorragia subaracnoidea aneurismática en la Unidad de Cuidados Intensivos del Centro Médico Nacional Bajío.

Material y métodos: estudio observacional, descriptivo, longitudinal, analítico. Realizado del 1 de marzo al 21 de agosto de 2024 en pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa). Mediante un muestreo a conveniencia no probabilístico se registraron los valores de haptoglobina sérica (HAPT 2), y la sobrevivencia de los pacientes incluidos. La haptoglobina se relacionó como predictor de mortalidad.

Resultados: se incluyeron 27 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, 17 mujeres (63%), con edad media de 51.48 ± 15.05 ; se registró antecedente de hipertensión arterial sistémica en 13 (48.1%) pacientes y diabetes mellitus tipo 2 en cinco (18.5%). El neuromonitoreo con ultrasonido Doppler reportó una presión intracraneal de 21.03 ± 4.01 , hipertensión intracraneal en seis (22.2%); la haptoglobina sérica (Hapt 2) fue de 167.68 ± 110.4 mg/dL. Se detectó vasoespasmismo en siete (25.9%) de los pacientes. No sobrevivieron ocho (29.6%) pacientes. El promedio de días de supervivencia de la población fue de 109.04 ± 140.24 . El análisis de ROC con una AUC de 0.836 ($p = 0.007$) IC95% (0.680-0.991).

Conclusión: en pacientes con HSAa se sugiere utilizar los niveles de haptoglobina sérica como predictor de mortalidad.

Palabras clave: hemorragia subaracnoidea aneurismática, haptoglobina sérica, mortalidad, UCI.

ABSTRACT

Introduction: the identification of serum haptoglobin levels has been mentioned as a related factor in cerebral vascular disease of aneurysmal origin, and may contribute to increased complications. It is a protein synthesized by the liver that binds to free hemoglobin after lysis of red blood cells and, in doing so, prevents hemoglobin-induced toxicity and facilitates clearance. Clinical studies in patients with subarachnoid hemorrhage indicate that patients with altered haptoglobin levels may be a high-risk group for bleeding-related complications and poor mortality outcomes.

Objective: to determine the association of serum haptoglobin levels are predictors of mortality in aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the Intensive Care Unit of the Bajío National Medical Center.

Material and methods: observational, descriptive, longitudinal, analytical study. Conducted from March 1 to August 21, 2024 in patients admitted to the Intensive Care Unit with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH). Serum haptoglobin values (HAPT 2) and survival of the included patients were recorded by means of non-probabilistic convenience sampling. Haptoglobin was related as a predictor of mortality.

Results: twenty-seven patients who met the selection criteria were included, 17 women (63%), with a mean age of 51.48 ± 15.05 , a history of systemic arterial hypertension was recorded in 13 (48.1%) and type 2 diabetes mellitus in five (18.5%) patients. Neuromonitoring with Doppler ultrasound reported ICP of 21.03 ± 4.01 , ICH (intracranial hypertension) in six (22.2%); serum haptoglobin (Hapt 2) was 167.68 ± 110.4 mg/dL. Vasospasm was detected in seven (25.9%) of the patients. Not survived eight (29.6%) patients, and the mean population survival days was 109.04 ± 140.24 . ROC analysis with an AUC of 0.836 ($p = 0.007$) 95%CI (0.680-0.991).

Conclusion: in patients with aSAH we suggest using serum haptoglobin levels as a predictor of mortality.

Keywords: aneurysmal subarachnoid hemorrhage, serum haptoglobin, mortality, ICU.

RESUMO

Introdução: a identificação dos níveis séricos de haptoglobina foi mencionada como um fator relacionado à doença vascular cerebral de origem aneurismática e pode contribuir para o aumento das complicações. É uma proteína sintetizada pelo fígado que se liga à hemoglobina livre após a lise dos glóbulos vermelhos e, dessa forma, evita a toxicidade induzida pela hemoglobina e facilita a eliminação. Estudos clínicos em pacientes com hemorragia subaracnoidea indicam que os pacientes com níveis alterados de haptoglobina podem ser um grupo de alto risco para complicações relacionadas à hemorragia e resultados ruins de mortalidade.

Objetivo: determinar a associação dos níveis séricos de haptoglobina como preditores de mortalidade em hemorragia subaracnoidea aneurismática na UTI do CMN Bajío.

Material e métodos: estudo observacional, descritivo, longitudinal e analítico. Realizado de 1º de março a 21 de agosto de 2024 em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) com HSAa. Utilizando amostragem não probabilística de conveniência, foram registrados os valores séricos de haptoglobina (HAPT 2) e a sobrevivência dos pacientes incluídos. A haptoglobina foi relacionada como preditor de mortalidade.

Resultados: vinte e sete pacientes que atenderam aos critérios de seleção foram incluídos, 17 mulheres (63%), com idade média de 51.48 ± 15.05 , um histórico de HAS foi registrado em 13 (48.1%) e DM2 em 5 pacientes (18.5%). O neuromonitoramento por ultrassom Doppler relatou PIC de 21.03 ± 4.01 , HIC (hipertensão intracraniana) em 6 (22.2%); a haptoglobina sérica (Hapt 2) foi de 167.68 ± 110.4 mg/dL. Vasoespasmismo foi detectado em 7 (25.9%) pacientes. Oito (29.6%) pacientes não sobreviveram e a média de dias de sobrevivência da população foi de 109.04 ± 140.24 . Análise ROC com uma AUC de 0.836 ($p = 0.007$) IC95% (0.680-0.991).

Conclusão: em pacientes com HSAa, sugere-se o uso dos níveis de haptoglobina sérica como um preditor de mortalidade.

Palavras-chave: hemorragia subaracnoidea aneurismática, haptoglobina sérica, mortalidade, UTI.

* Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital Especialidades No. 1 del Centro Médico Nacional del Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social. México.

Recibido: 20/09/2024. Aceptado: 19/12/2024.

Citar como: Mogollón MEA, Jiménez CC, González CPL, Gómez GMN. Asociación de haptoglobina sérica como predictor de mortalidad en los pacientes críticos con hemorragia subaracnoidea aneurismática. Med Crit. 2024;38(6):473-477. <https://dx.doi.org/10.35366/119235>

Abreviaturas:

AUC = área bajo la curva (Area Under the Curve)

HSA = hemorragia subaracnoidea

HSAa = hemorragia subaracnoidea aneurismática

IC95% = intervalo de confianza de 95%

ROC = característica operativa del receptor (*Receiver Operating Characteristic*)

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

VNOi = vaina del nervio óptico izquierda

INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea espontánea se debe a la ruptura del aneurisma en más de 80% de los casos; representa entre 2 y 7% de todos los accidentes cerebrovasculares, afecta a 9 de cada 100,000 individuos cada año en los países desarrollados, aunque la incidencia ha ido disminuyendo.¹

A medida que la población envejece, la hemorragia subaracnoidea aneurismática puede ser una carga de salud pública aún más significativa. La incidencia aumenta con la edad, particularmente en mujeres > 55 años. Se ha reportado una predilección específica por las mujeres, con riesgo relativo de 1.3 en comparación con los hombres.²

Días después de la hemorragia subaracnoidea, los glóbulos rojos en el líquido cefalorraquídeo, se desintegran por procesos inmunológicos y no inmunológicos. Los mecanismos de toxicidad siguen estando mal definidos y no se han propuesto estrategias para neutralizar específicamente los efectos devastadores de la hemoglobina en el cerebro.³

La haptoglobina (Hp) es la principal proteína eliminadora de hemoglobina en el plasma. Se une a los dímeros alfa y beta de hemoglobina dentro de los complejos Hb:Hp, que son eliminados de la sangre por macrófagos del hígado y el bazo. La haptoglobina inhibe la oxidación de proteínas y lípidos desencadenados por la hemoglobina.⁴

Kazmi y colaboradores refieren que la haptoglobina es una de las principales glicoproteínas plasmáticas de fase aguda, que se une a la hemoglobina libre para neutralizar su toxicidad. El gen HP existe como dos variantes del número de copias que difieren de dos maneras: el nivel sérico de haptoglobina y las diferencias funcionales en los productos de proteína Hp. Ambos mecanismos pueden ser la base en la susceptibilidad y/o el resultado de varias enfermedades, como en la hemorragia subaracnoidea que también se asocia a un mayor nivel sérico de haptoglobina.⁵

Murthy evaluó las diferencias en el genotipo haptoglobina, incluyó 94 pacientes, evaluando la distribución del fenotipo Hp, fue Hp 1-1 (13%); Hp 2-1 (49%) y Hp 2-2 (38%). Hubo una tendencia no significativa hacia una mayor mortalidad en Hp 2-1 y Hp 2-2 en comparación con Hp 1-1, con una mortalidad de 8% en Hp 1-1, 17% en Hp 2-1 y 25% en Hp 2-2 ($p = 0.408$). En el modelo de regresión ajustado, fenotipos Hp 2-1 (OR = 0.05, IC95% = 0.01-0.47, $p < 0.001$) y fenotipos Hp

2-2 (OR = 0.14, IC95% = 0.02-0.86, $p = 0.045$) tenían probabilidades significativamente más bajas de puntuaciones de la escala de Rankin modificada 0-2 en comparación de Hp 1-1.⁶

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Estudio observacional, descriptivo, longitudinal, analítico realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 1 Bajío, León, Guanajuato, del 1 de marzo al 21 de agosto de 2024 en pacientes con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa).

Previa autorización del comité local de ética e investigación en salud, con número de registro R se realizó un muestreo a conveniencia no probabilístico, en el que se incluyeron la totalidad de pacientes mayores de 18 años, que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de HSAa evidenciado por tomografía computarizada, resonancia magnética y/o angiografía, con estancia en la UCI al menos de 24 horas.

Fueron excluidos de este estudio pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen no aneurismático; pacientes con aneurisma cerebral sin hemorragia subaracnoidea; y pacientes que, pese al diagnóstico de HSAa, presentaran enfermedad renal crónica, hepatopatía crónica, neoplasia activa o algún proceso infeccioso documentado microbiológicamente hasta 72 horas previas al ingreso a la UCI. También se eliminaron de este estudio los enfermos trasladados a otra unidad hospitalaria diferente a la nuestra, y los casos que no contaran con los registros clínicos en el expediente clínico, necesarios para este protocolo de estudio.

Método. Del expediente clínico se obtuvieron datos demográficos como nombre del paciente, fecha de ingreso a la unidad, diagnóstico previo de hipertensión arterial sistémica y/o diabetes mellitus y tiempo de inicio del cuadro clínico hasta su ingreso a la terapia intensiva. A los pacientes que ingresaron a terapia intensiva, se les solicitaron niveles séricos de haptoglobina mediante una muestra de sangre venosa (5-8 mL) para ser procesada aplicando la prueba inmunturbidimétrica Tina-quant Haptoglobin ver.2 (HAPT2) procesada con el plasma sanguíneo tratado con heparina de litio y EDTA dipotásico, con niveles de referencia dentro de límites normales reportados por patología clínica y proveedor bioquímico entre 30-200 mg/dL. También se buscó intencionadamente las escalas de mal pronóstico y mortalidad para hemorragia subaracnoidea (HSA).

Para el neuromonitoreo se realizó la insonación de la arteria cerebral media derecha en todos los pacientes mediante ultrasonido Doppler con el equipo de USG marca Affiniti 50G Philips con traductor microconvexo 2 MHz, usando la ventana transtemporal.

Tabla 1: Características de la población sobreviviente versus no sobreviviente.

	Sobrevivientes N = 19 n (%)	No sobrevivientes N = 8 n (%)	p
Demográficos			
Edad [años]*	51.11 ± 14.52	52.38 ± 17.27	0.846
Sexo			
Femenino	15 (78.9)	5 (62.5)	0.401
Masculino	4 (21.1)	3 (37.5)	
IMC*	28.31 ± 7.96	25.57 ± 4.95	0.686
Comorbilidades			
DM2	5 (26.3)	0 (0.0)	0.108
HAS	8 (42.1)	5 (62.5)	0.333
Vasopresores			
Sin vasopresor	3 (15.8)	0 (0.0)	0.287
1 vasopresor	15 (78.9)	3 (37.5)	
2 vasopresores	1 (5.3)	5 (62.5)	
Sitio aneurisma			
ACI	6 (31.6)	2 (25.0)	0.115
ACM	5 (26.3)	3 (37.5)	
ACA	5 (26.3)	2 (25.0)	
Basilar	2 (10.5)	1 (12.5)	
DACA	1 (5.3)	0 (0.0)	
Escalas para HSA			
Hunt y Hess			
I	7 (36.8)	0 (0.0)	0.108
II	6 (31.6)	1 (12.5)	
III	2 (10.5)	0 (0.0)	
IV	3 (15.8)	2 (25.0)	
V	1 (5.3)	5 (62.5)	
VASOGRADE			
Verde	9 (47.4)	0 (0.0)	0.331
Amarillo	6 (31.6)	1 (12.5)	
Rojo	4 (21.1)	7 (87.5)	
WFNS			
I, II, III	16 (84.2)	1 (12.5)	0.342
IV, V	3 (15.8)	7 (87.5)	
Fisher			
I	1 (5.3)	0 (0.0)	0.585
II	7 (36.5)	0 (0.0)	
III	6 (31.6)	0 (0.0)	
IV	4 (26.3)	8 (100.0)	
Mediciones sonográficas*			
VNod	5.02 ± 0.68	5.58 ± 0.89	0.088
VNOi	4.83 ± 0.49	5.71 ± 0.83	0.002
Velocidad media ACMd	61.92 ± 11.63	60.95 ± 8.15	0.833
Velocidad diastólica ACMd	42.50 ± 10.59	38.25 ± 8.12	0.321
Velocidad sistólica ACMd	99.94 ± 15.64	106.52 ± 22.45	0.389
Haptoglobina sérica (Hapt 2)*	251.43 ± 74.40	132.42 ± 104.99	0.004
Vasoespasma (angiografía)	4 (21.1)	3 (37.5)	0.373
HIC	2 (10.5)	4 (50.0)	0.024
Días de supervivencia*	153 ± 146.70	4.63 ± 3.24	< 0.001

* Valores expresados como media ± desviación estándar.

ACA = arteria cerebral anterior. ACI = arteria carótida interna. ACM = arteria cerebral media. ACMd = arteria cerebral media derecha. DACA = arteria cerebral anterior distal. DM2 = diabetes mellitus tipo 2. HAS = hipertensión arterial sistémica. HIC = hipertensión intracraneana. HSA = hemorragia subaracnoidea. IMC = índice de masa corporal. VNod = vaina del nervio óptico derecho. VNOi = vaina del nervio óptico izquierdo.

Análisis estadístico. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 25. Los datos se describieron mediante el uso de proporciones y porcentajes para las variables cualitativas, mientras que las variables cuantitativas se describieron con media y desviación estándar. La verificación de la normali-

dad se realizó mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov. Las variables cuantitativas continuas con distribución normal se presentaron como promedio y desviación estándar.

Para la asociación de la mortalidad y pronóstico (valorada por escala de Rankin) se realizó análisis de

pruebas cruzadas mediante χ^2 . Para la comparación de variables cuantitativas intragrupo se realizó la prueba t para muestras relacionadas o la prueba de Wilcoxon, según la distribución de los datos.

Se realizaron gráficos de curva ROC y Kaplan-Meier para evaluar mal pronóstico y mortalidad con los biomarcadores. Para todos los análisis estadísticos inferenciales se considerarán como significativos valores de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 27 pacientes que cumplieron con los criterios de selección, 17 mujeres (63%), con edad media de 51.48 ± 15.05 , con índice de masa corporal (IMC) medio de 28.14 ± 4.83 , lo que traduce sobrepeso en la mayoría de los pacientes al momento de la medición. Respecto a las morbilidades, se registró antecedente de hipertensión arterial sistémica (HAS) en 13 (48.1%) pacientes y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en cinco (18.5%), con una glucosa central media de 145.66 ± 51.14 mg/dL. En cuanto a los vasopresores en infusión 18 (66.7%) recibieron sólo norepinefrina, tres (11.1%) norepinefrina más vasopresina y seis (22.2%) no requirieron de vasopresor para mantener la tensión arterial media (TAM) objetivo.

En la mayoría de la población (51%) se registró un puntaje de 2 en la escala de Hunt y Hess; y de 4 puntos en la escala de Fisher (48.1%).

El ultrasonido Doppler se reportó como sigue: VNOd (vaina del nervio óptico derecho) 5.19 ± 0.78 mm, VNOi (vaina del nervio óptico izquierda) en 5.09 ± 0.72 , y de la ACMd (arteria cerebral media derecha) velocidad media 61.63 ± 10.57 cm/s, velocidad diastólica 41.24 ± 9.96 cm/s y velocidad sistólica de 101.89 ± 17.73 cm/s. La presión intracraneal (PIC) inferida por Doppler tuvo media de 21.03 ± 4.01 , hipertensión intracraneana (HIC) en seis (22.2%) de los pacientes. La haptoglobina sérica (Hapt 2) fue de 167.68 ± 110.4 mg/dL. Además, se realizó estudio angiográfico en donde se detectó vasoespasmó en siete (25.9%) casos. Fallecieron ocho (29.6%) pacientes. En los sobrevivientes se realizó seguimiento de la población en domicilio y el promedio de días de supervivencia de la población fue de 109.04 ± 140.24 .

Al segmentar la muestra en sobrevivientes y no sobrevivientes (Tabla 1) se encontró diferencia significativa sólo para las variables VNOi ($p = 0.002$), haptoglobina ($p = 0.004$), hipertensión intracraneana ($p = 0.024$) y días de supervivencia ($p \leq 0.001$).

Luego se realizó un análisis de ROC, para evaluar el poder predictivo de los niveles de haptoglobina sérica para la mortalidad, con AUC de 0.836 ($p = 0.007$) IC95% 0.680-0.991, con un punto de corte propuesto de 110 mg/dL de haptoglobina sérica (sensibilidad 0.875 y

especificidad de 0.621), lo que podría traducir que valores por arriba de esta cifra predicen mortalidad en este grupo de pacientes (Figura 1).

Mientras que para predecir hipertensión intracraneana o presencia de vasoespasmó, la haptoglobina sérica no demostró un valor significativo: AUC 0.647 ($p = 0.281$) IC95% 0.446-0.848 y AUC 0.596 ($p = 0.455$) IC95% 0.371-0.822, respectivamente.

Para estimar la supervivencia, se hizo una curva de Kaplan-Meier segmentando a los pacientes en aquellos que tuvieron una haptoglobina sérica ≥ 200 mg/dL (referencia que marca por arriba de la normalidad el Servicio de Patología Clínica en la unidad hospitalaria), con un *log rank* (Mantel-Cox) 6.712 ($p = 0.010$). Lo que permite inferir que la mortalidad disminuye en aquellos pacientes que tienen una cifra por arriba de 200 mg/dL (Figura 2).

Con el modelo de riesgos proporcionales de Cox no se encontró ninguna variable que explicara de forma significativa ($p < 0.05$) el tiempo de supervivencia.

DISCUSIÓN

La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) es una emergencia neurológica con alta discapacidad y mortalidad. Esta entidad nosológica alcanza su punto álgido en adultos de mediana y avanzada edad, especialmente entre los 50 y 60 años, siendo entre uno y seis veces más frecuente en mujeres que en hombres.⁷ En un estudio realizado en Bélgica por Ndieugnou y colaboradores, en el que se evaluaron un total de 456 pacientes con diagnóstico de HSAa, se encontró que la media de edad de la población fue de 54 años, compuestos en su mayoría por mujeres

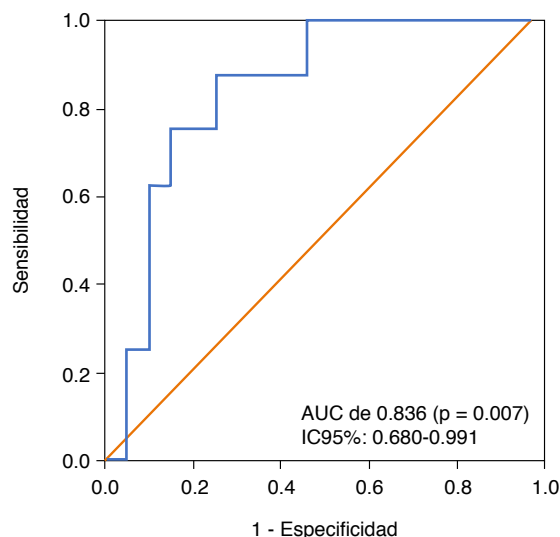


Figura 1: Curva ROC para la predicción de mortalidad de acuerdo con los niveles séricos de haptoglobina (mg/dL).

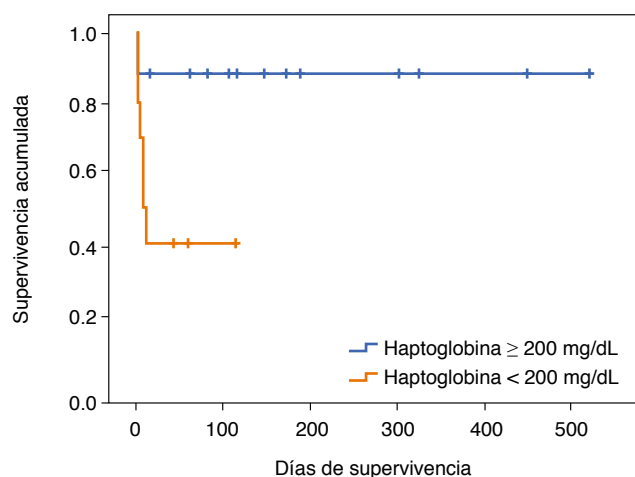


Figura 2: Curva Kaplan-Meier para la estimación de supervivencia de acuerdo con los niveles séricos de haptoglobina (mg/dL).

(64%).¹ Estos datos demográficos se asemejan a los encontrados en el presente estudio, de una unidad de tercer nivel en México, donde la edad media de presentación de esta patología fue 54.4 años, siendo 65.5% mujeres.

En las últimas dos décadas, la mortalidad posterior a HSAa ha disminuido, con cifras reportadas entre 10 y 24%,⁸ lo cual concuerda con nuestro estudio en el que se registró una mortalidad de 29.6%. En cuanto a la morbilidad, un metaanálisis informó que 55% de los pacientes lograron la independencia posterior a una HSAa, tras un seguimiento de uno a 12 meses, mientras que 33% no pudieron volver al trabajo o a su nivel anterior de empleo.^{9,10}

Ante este panorama de fatal desenlace surge la necesidad de investigar de forma sistemática el impacto en la mortalidad de otros biomarcadores en el contexto de HSAa.

Dentro del objetivo principal las mediciones séricas de haptoglobina (HAPT 2), se encontró un resultado mayor para el grupo de sobrevivientes (251.43 ± 74.40) en comparación con el de no sobrevivientes (132.42 ± 104.99), con $p = 0.004$, así como días de supervivencia con resultado de 153 ± 146.70 en los sobrevivientes versus 4.63 ± 3.24 , con $p \leq 0.001$, similar a lo reportado por Murthy y asociados.⁶

Recomendaciones y limitaciones. En las limitaciones de este estudio se incluye el tamaño de muestra, así como el diseño del estudio ya que es puramente observacional. Por lo que se sugieren estudios posteriores con diferente diseño metodológico para robustecer la premisa.

CONCLUSIONES

La presente investigación refleja la asociación entre la medición de haptoglobina (HAPT2) sérica con la mortalidad y mal pronóstico en pacientes con HSAa en la Unidad de Cuidados Intensivos. Este estudio demostró la utilidad de los niveles séricos de la misma para predecir el riesgo de mortalidad y sobre todo propone un punto de corte para disminuirla.

REFERENCIAS

1. Neifert SN, Chapman EK, Martini ML, Shuman WH, Schupper AJ, Oermann EK, et al. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: the last decade. *Transl Stroke Res*. 2021;12(3):428-446.
2. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the management of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7):e314-e370.
3. Hugelshofer M, Sikorski CM, Seule M, Deuel J, Muroi CI, Seboek M, et al. Cell-free oxyhemoglobin in cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: biomarker and potential therapeutic target. *World Neurosurg*. 2018;120:e660-e666.
4. Andersen CB, Torvund-Jensen M, Nielsen MJ, de Oliveira CL, Hersleth HP, Andersen NH, et al. Structure of the haptoglobin-haemoglobin complex. *Nature*. 2012;489(7416):456-459.
5. Kazmi N, Koda Y, Ndiaye NC, Visvikis-Siest S, Morton MJ, Gaunt TR, et al. Genetic determinants of circulating haptoglobin concentration. *Clin Chim Acta*. 2019;494:138-142.
6. Murthy SB, Levy AP, Duckworth J, Schneider EB, Shalom H, Hanley DF, et al. Presence of haptoglobin-2 allele is associated with worse functional outcomes after spontaneous intracerebral hemorrhage. *World Neurosurg*. 2015;83(4):583-587.
7. Wu F, Liu Z, Li G, Zhou L, Huang K, Wu Z, et al. Inflammation and oxidative stress: potential targets for improving prognosis after subarachnoid hemorrhage. *Front Cell Neurosci*. 2021;15:739506.
8. Osgood ML. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: review of the pathophysiology and management strategies. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(9):50.
9. Muehlischleget S. Subarachnoid hemorrhage. *Continuum (Minneapolis)*. 2018;24(6):1623-1657.
10. Okazaki T, Kuroda Y. Aneurysmal subarachnoid hemorrhage: intensive care for improving neurological outcome. *J Intensive Care*. 2018;6:28.

Conflicto de intereses: los investigadores declaran no tener conflicto de intereses para la realización del presente protocolo, durante la investigación no se realizarán acciones que generen riesgos agregados a los inherentes de los procedimientos que tengan los pacientes en el diagnóstico de su padecimiento.

Patrocinios: esta investigación no requirió de financiamiento alguno.

Correspondencia:

Ma. Natalia Gómez González

E-mail: nataliag18@hotmail.com