



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

***“UTILIDAD DE LA CITICOLINA EN EL TRATAMIENTO O  
PREVENCIÓN DE VASOESPASMO CEREBRAL Y SUS  
SECUELAS, DEBIDO A HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA  
POR RUPTURA DE ANEURISMA CEREBRAL OPERADOS,  
EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO  
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.”***

**TESIS DE POSGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA**

**P R E S E N T A**

**DR. RENE VARGAS PACHECO**

**ASESOR:**

**DR. GERARDO QUINTO BALANZAR  
MÉDICO JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA Y MEDICO  
ADSCRITO AL MODULO DE BASE DE CRANEO DEL HOSPITAL  
DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**DR. NOE SANTIAGO RAMIREZ  
MÉDICO ADSCRITO AL MODULO DE VASCULAR CEREBRAL  
DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO  
SEPÚLVEDA”**



**IMSS**

MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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



## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

**IMSS**

**Delegación:** 3 S.O. **Unidad de Adscripción:** UMAE Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.

**Autor:**

Apellidos

Paterno: VARGAS\_\_

Materno: PACHECO

Nombre (s): RENE

Matricula: EXTRANJERO Especialidad: Neurocirugía Fecha de Graduación: 28/02/2011

**Asesor:**

Apellidos

Paterno: GUINTO

Materno: BALANZAR

Nombre (s): GERARDO

Apellidos

Paterno: SANTIAGO

Materno: RAMIREZ

Nombre (s): NOE

**Número de registro.** R-2010-3601-137

**Título de la Tesis:**

**UTILIDAD DE LA CITICOLINA EN EL TRATAMIENTO O PREVENCION DE VASOESPASMO CEREBRAL Y SUS SECUELAS , DEBIDO A HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR RUPTURA DE ANEURISMA CEREBRAL OPERADOS, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

**RESUMEN:**

***Introducción.*** La hemorragia subaracnoidea asociada a aneurisma cerebral, puede presentar varias complicaciones, el vasoespasmo cerebral es la más importante, varios medicamentos se han estudiado para su tratamiento. La citicolina posee efecto neuroprotector, vasodilatador, reduce la lesión de las membranas neuronales a través del aumento de la síntesis de los fosfolípidos y disminuye los niveles de ácidos grasos libres, no se ha documentado aun estudios de la utilidad de citicolina en hemorragia subaracnoidea aneurismática y vasoespasmo cerebral.

***Material y Métodos.*** Se realizó un estudio prospectivo de casos controles de octubre del 2009 a julio del 2010, en 25 pacientes que ingresaron a la UMAE HE CMN SXXI, con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma y vasoespasmo cerebral en el período posquirúrgico, a 12 se les administró citicolina y comparó con un grupo control.

***Resultados.*** El grupo de 12 pacientes que recibieron citicolina para tratamiento de vasoespasmo presentó una mortalidad de 33% a los tres meses de seguimiento, dos pacientes presentaron grado de dependencia leve para realizar actividades diarias, cuatro con dependencia moderada, uno con dependencia severa y uno con dependencia total. En el grupo de control de 13 pacientes obtuvimos 39% de mortalidad a los tres meses, cuatro con grado de dependencia moderada, tres con dependencia severa y dos con dependencia total. Todos clasificados con la escala de Barthel.

***Conclusiones.*** La citicolina no es eficaz en la prevención de vasoespasmo cerebral secundario a ruptura de aneurisma cerebral, pero parece ser útil en el manejo de sus secuelas a los tres meses.

**Palabras clave:**

1) Aneurisma con ruptura

2) Citicolina

3) Vasoespasmo cerebral

4) Hemorragia subaracnoidea

Páginas: 61

Ilustraciones: 14

Tipo de Investigación: \_\_\_\_\_

Tipo de Diseño: \_\_\_\_\_

Tipo de Estudio: \_\_\_\_\_

---

---

**DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ.**  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA".  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

---

---

**DR. GERARDO GUINTO BALANZAR.**  
JEFE DEL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA.  
PROFESOR TITULAR DE NEUROCIRUGÍA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA".  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

---

---

**DR. NOE SANTIAGO RAMIREZ.**  
ASESOR DE TESIS.  
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA.  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA".  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.

## ***Dedicatoria***

A DIOS QUE ME PERMITIO ESTAR EN MEXICO.  
A MIS PADRES POR SU DEDICACION Y AMOR.  
A MIS HERMANOS SIEMPRE MIS INCONDICIONALES.

A MIS MAESTROS Y COMPAÑEROS.  
POR SU AYUDA Y APOYO EN ESTA CARRERA.  
NUNCA LOS OLVIDARE.

## **ÍNDICE**

<b>RESUMEN.</b>	<b>1</b>
<b>DATOS DEL AUTOR.</b>	<b>2</b>
<b>1.1.0 INTRODUCCIÓN.</b>	<b>4</b>
<b>2.0.0. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.</b>	<b>23</b>
<b>3.0.0. HIPÓTESIS.</b>	<b>25</b>
<b>4.0.0. OBJETIVOS.</b>	<b>27</b>
<b>5.0.0. MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>29</b>
<b>5.1.0 Diseño del estudio.</b>	<b>29</b>
<b>5.1.1 Universo de trabajo</b>	<b>29</b>
<b>5.1.2 Variables</b>	<b>30</b>
<b>5.1.3 Procedimiento</b>	<b>31</b>
<b>5.1.4 Análisis estadístico</b>	<b>39</b>
<b>5.1.5 Consideraciones éticas</b>	<b>39</b>
<b>6.0.0. RESULTADOS.</b>	<b>41</b>
<b>6.1.0 Ilustración de casos representativos.</b>	<b>42</b>
<b>7.0.0. DISCUSIÓN.</b>	<b>47</b>
<b>8.0.0. CONCLUSIONES.</b>	<b>51</b>
<b>9.0.0. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</b>	<b>53</b>
<b>10.0.0 ANEXOS</b>	<b>56</b>

## **RESUMEN:**

**Introducción.** La hemorragia subaracnoidea asociada a aneurisma cerebral, puede presentar varias complicaciones, el vasoespasmo cerebral es la más importante, varios medicamentos se han estudiado para su tratamiento. La citicolina posee efecto neuroprotector, vasodilatador, reduce la lesión de las membranas neuronales a través del aumento de la síntesis de los fosfolípidos y disminuye los niveles de ácidos grasos libres, no se ha documentado aun estudios de la utilidad de citicolina en hemorragia subaracnoidea aneurismática y vasoespasmo cerebral.

**Material y Métodos.** Se realizó un estudio prospectivo de casos controles de octubre del 2009 a julio del 2010, en 25 pacientes que ingresaron a la UMAE HE CMN SXXI, con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma y vasoespasmo cerebral en el período posquirúrgico, a 12 se les administró citicolina y comparó con un grupo control.

**Resultados.** El grupo de 12 pacientes que recibieron citicolina para tratamiento de vasoespasmo presentó una mortalidad de 33% a los tres meses de seguimiento, dos pacientes presentaron grado de dependencia leve para realizar actividades diarias, cuatro con dependencia moderada, uno con dependencia severa y uno con dependencia total. En el grupo de control de 13 pacientes obtuvimos 39% de mortalidad a los tres meses, cuatro con grado de dependencia moderada, tres con dependencia severa y dos con dependencia total. Todos clasificados con la escala de Barthel.

**Conclusiones.** La citicolina no es eficaz en la prevención de vasoespasmo cerebral secundario a ruptura de aneurisma cerebral, pero parece ser útil en el manejo de sus secuelas a los tres meses.

Palabras clave: Aneurisma cerebral roto, vasoespasmo, citicolina, .hemorragia subaracnoidea

<b>1 Datos del alumno</b>	
<b>Apellido Paterno</b> <b>Apellido Materno</b> <b>Nombre</b> <b>Teléfono</b> <b>Universidad</b> <b>Facultad</b> <b>Carrera</b> <b>No. De cuenta</b>	<b>Vargas</b> <b>Pacheco</b> <b>Rene</b> <b>0445543608143</b> <b>Universidad Nacional Autónoma de México</b> <b>Facultad de Medicina</b> <b>Neurocirugía</b> <b>505025525</b>
<b>2 Datos del asesor</b>	
<b>Apellido Paterno</b> <b>Apellido Materno</b> <b>Nombre</b>	<b>Santiago</b> <b>Ramírez</b> <b>Noé</b>
<b>3 Datos de la tesis</b>	
<b>Título</b>	<b>“UTILIDAD DE LA CITICOLINA EN EL TRATAMIENTO O PREVENCION DE VASOESPASMO CEREBRAL Y SUS SECUELAS , DEBIDO A HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA POR RUPTURA DE ANEURISMA CEREBRAL OPERADOS, EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”</b> <b>págs. 61.</b> <b>2011.</b>



# **INTRODUCCION**

### 1.1.0 INTRODUCCION

La hemorragia subaracnoidea (HSA), asociada a aneurisma cerebral con ruptura constituye un serio problema de salud por la alta tasa de morbi-mortalidad que conlleva y la necesidad de atención en centros especializados; en los servicios de neurocirugía. En la literatura mundial se reporta una prevalencia del 1 % al 6% de tener un aneurisma cerebral y HSA por ruptura de aneurisma hasta de 30,000 casos nuevos por año en los Estados Unidos de Norteamérica. En nuestra población mexicana corresponde aproximadamente a 10,000 rupturas por año. Durante su curso clínico pueden presentarse varias complicaciones, entre ellas el vasoespasmio cerebral es la más frecuente e importante por ser el causante de la alta tasa de mortalidad y morbilidad que ocasiona, no obstante del avance en el conocimiento de su fisiopatología, modalidades del diagnóstico por imagen, desarrollo de técnicas quirúrgicas, equipamiento, así como el tratamiento mediante terapia endovascular y la utilización de nuevos fármacos, a la fecha no existe un esquema terapéutico eficaz para prevenirlo y tratarlo, varios medicamentos se han estudiado y ensayado en modelos experimentales, pero aún no se ha comprobado su eficacia en la práctica clínica. Las técnicas microquirúrgicas han mejorado en las últimas décadas, el apoyo por las unidades de cuidados intensivos, la utilización de medicamentos para el vasoespasmio, neuroprotectores, así como el empleo de balones, “coils”, “stents” en la terapia endovascular, han logrado reducir la incidencia de los déficits neurológicos en pacientes que se recuperan del vasoespasmio cerebral, ya que como sabemos el vasoespasmio tiene una compleja fisiopatología y la evolución clínica puede ser sumamente tórpida.

La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSA aneurismática) sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes que sobreviven al ictus inicial, principalmente como un resultado del desarrollo de efectos retardados o crónicos a vasoespasmio cerebral. El vasoespasmio por HSA aneurismática en los seres humanos es bifásica en la que una fase aguda que se produce normalmente 3 a 4 horas después de una HSA aneurismática y generalmente se resuelve rápidamente, se sigue por una fase crónica que ocurre 3 a 14 días. Esta fase crónica se caracteriza por sostenido estrechamiento de las arterias que pueden conducir a déficit permanente

y la muerte en 20% al 40% de pacientes .El vasoespasmo cerebral también ha sido observada en otras condiciones, incluyendo lesión cerebral traumática, después de la craneotomía y en meningitis. Interacciones entre los leucocitos y las células endoteliales son factores fundamentales en la respuesta inflamatoria a una lesión, y parece que ser componentes fundamentales de la fisiopatología.

Existen dos definiciones:

1.- Vasoespasmo angiográfico (estrechamiento del contraste en las arterias cerebrales) descrito por Ecker and Riemenschneider en 1951 <sup>(2)</sup>.

Comienza en el 3 – 5<sup>o</sup> día tras la HSA con un máximo entre los días 5-14 y tarda aproximadamente 2-4 semanas en resolverse de forma lenta <sup>(6)</sup>. Se identifica en un 30 a 70 % de las angiografías practicadas en el séptimo día tras la HSA <sup>(5)</sup>.

2.- Sintomático es el síndrome de las manifestaciones isquémicas del vasoespasmo que se caracteriza por los trastornos del nivel de conciencia seguidos de trastornos focales motores y/o del habla. El 20-30 % de los pacientes presentarán déficits neurológicos a pesar del tratamiento <sup>(3, 4)</sup>.

Continua siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad tras una hemorragia subaracnoidea (HSA) <sup>(1, 6)</sup>, aunque se conozca mejor la fisiopatología.

Gracias a la mejora de los servicios médicos de emergencia, los exámenes de diagnóstico complementario, y tratamiento han logrado disminuir el índice de mortalidad.

#### Tratamiento

Comenzaron con la introducción de terapia de la triple H a comienzos de los 80

Nimodipino, cuyo empleo clínico comenzó en 1985, reduciendo el porcentaje total de pacientes con vasoespasmo severo del 30 al 20 %, pero no pareció disminuir la incidencia de vasoespasmo identificado sobre angiografía.

La dosis oral es de 60 mg (dos cápsulas de 30 mg) cada 4 horas durante 21 días consecutivos, de preferencia no menos de una hora antes o dos horas después de las comidas. Nimotop® oral debe comenzar dentro de las 96 horas de la HSA.

Si la cápsula no puede tragarse, por ejemplo, en el momento de la cirugía, o si el paciente está inconsciente, se deberán efectuar dos agujeros en los dos extremos de la cápsula con una aguja calibre 18, y el contenido de la cápsula se extraerá en una jeringa, que permitirá la administración por vía oral o por medio de un tubo nasogástrico.

El contenido una vez administrado a través de SNG debe completarse con la administración de 30 ml de solución salina normal (0,9%).

A finales de los años 80, técnicas endovasculares como la angioplastia y vasodilatadores intraarteriales como papaverina se introdujeron.

Todavía no hay un medio eficaz para prevenir el vasoespasmio.

Las investigaciones han mostrado que el vasoespasmio está directamente relacionado con la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo.

La hemólisis de sangre es el agente primario desencadenante del vasoespasmio y por tanto se han practicado inyecciones en las cisternas subaracnoideas con fibrinolíticos desde 1991.

Desde entonces un número de grupos japoneses han abogado por esta terapia pero no ha ganado aceptación por el miedo de complicaciones hemorrágicas.

En este sentido existen un estudio varios estudios prospectivos en marcha para contrarrestar la libre toxicidad de la "hemoglobina"(Hgb) extra corpuscular durante una HSA , esta estimula el sistema inmunológico a la expresión rápida de moléculas específicas de adhesión celular (CAM) en la superficie luminal del endotelio Esto permite que los macrófagos y neutrófilos para unirse a las células endoteliales y entrar

en el espacio subaracnoideo, donde fagocitan la extravasación de glóbulos rojos (GR) y eliminan la hemoglobina. La unión y el metabolismo de la hemoglobina extracorpúscular se basa en la identificación de esta Hgb sólo cuando se conjuga con haptoglobina (Hp), e una proteína sérica que se une a la hemoglobina libre con alta afinidad.

Después de la fagocitosis de glóbulos rojos y hemoglobina, los macrófagos y los neutrófilos quedan atrapados en el espacio subaracnoideo, debido a la ausencia de vasos linfáticos en el sistema nervioso central sistema (CNS) y el líquido cefalorraquídeo (LCR) dando el deterioro causado por la HSA, a las 24 horas y dentro de 2 a 4 días después de su entrada en el espacio subaracnoideo, los macrófagos y los neutrófilos mueren y degranulan. Esto se traduce en una liberación de endotelinas (ET) y radicales libres de oxígeno en los espacios intersticiales y subaracnoideo que en última instancia provocan una arteriopatía la inflamación inducida por vasoconstricción arterial, sin embargo es sólo una manifestación de la respuesta inflamatoria que sigue HSA; el deterioro clínico de los pacientes con estrechamiento de las arterias por imágenes o la ecografía es el resultado de un mundo más complejo y marcada respuesta inflamatoria que da lugar a meningitis y encefalitis.

Esta hipótesis explica por qué el síndrome meníngeo y espasmo arterial visto después de HSA aneurismática, que se traduce en retraso, en el déficit isquémico y accidente cerebrovascular; también está presente en otras entidades tales como la meningitis bacteriana y lesión traumática cerebral .

Aunque la hemoglobina (Hb) es generalmente degradada por los macrófagos en el retículo endotelial, la hemoglobina es una molécula compleja que requiere interacciones para el reciclaje adecuado. La cascada de eventos que resulta en vasoespasmo cerebral posthemorrágica. (Ruptura) de un aneurisma cerebral y resultados en la hemorragia subaracnoidea. Los glóbulos rojos extravasados se lisan y liberan la hemoglobina en el espacio subaracnoideo que induce la regulación al alza de

receptores en los leucocitos y las células endoteliales. Granulocitos y neutrófilos circulantes, transitoriamente selectinas se unen a las células endoteliales (E-selectinas) a través de sus receptores a lo largo de la superficie intraluminal. Los leucocitos son atraídos a la superficie endotelial a través de fuertes lazos entre las integrinas leucocitarias (LFA-1 y Mac-1) y superfamilia de las inmunoglobulinas proteínas endoteliales (ICAM1). y la migración transendotelial de leucocitos en el espacio subaracnoideo se produce.

Los leucocitos migran hacia los glóbulos rojos senescentes y fagocitar las moléculas de hemoglobina libre. La hemoglobina se une a la HP y forma un complejo Hp-Hb. El receptor "scavenger" CD163 en la superficie del macrófago se une con la variable afinidad con el complejo Hp-Hb en función del genotipo Hp interioriza la molécula y se produce la fagocitosisdegrada la hemoglobina en bilirrubina).

Atrapados los leucocitos intracerebrales la apoptosis ocurre en cuestión de días, y la liberación de los radicales libres, y las citocinas pro inflamatorias, que a su vez aumentan la migración de leucocitos, disminución de la vasodilatación mediada por óxido nítrico (NO), y resultar en vasoespasmo cerebral crónico, así se reduce la vasodilatación inducida por el óxido nítrico (NO), el efecto pro inflamatorias y la sinergia del vasoespasmo por efectos de la hemoglobina extravascular parecen ser crítico en el desarrollo de vasoespasmo cerebral Los hepatocitos sintetizan grandes cantidades de Hp en Esta proteína del plasma enlaza con la Hb a través una afinidad estables y de alta bond35-38 y mejora la toxicidad de libre la hemoglobina.

La inflamación es una respuesta bifásica con una aguda y crónica de un período. Aunque el período agudo constituye un breve acto en que se produce inmediatamente después de la lesión inicial y utiliza neutrófilos polimorfonucleares, macrófagos, y monocitos como su principal efector, en el período crónico se produce un retraso de días o semanas, y hay linfocitos y células plasmáticas como efectores principales de estos acontecimientos.

En la Inflamación aguda los resultados de la combinación de una respuesta vascular que incluye dilatación arteriolar (incremento del flujo sanguíneo) y locales como la contracción celular endotelial (aumentando la permeabilidad) y una respuesta celular que implica neutrófilos, macrófagos y monocitos, que se desplazan al sitio inflamado y fagocitan las partículas que estimularon la respuesta inflamatoria. Estas células efectoras inflamatorias eventualmente degranulan y liberan enzimas y otros productos intermedios tóxicos en el espacio extravascular que preceden y, posteriormente, promueven fase crónica. Continúa la estimulación principalmente pro inflamatoria mediada por los linfocitos y monocitos / macrófagos que invaden el tejido afectado y liberación de citoquinas (por ejemplo, el interferón-g), radicales de oxígeno y enzimas hidrolíticas resultado en inflamación crónica. Este componente crónica se desarrolla en días o semanas, y puede persistir durante muchos meses.

Aunque Ecker y Riemenschneider primero describen vasoespasmo angiográfico cerebral en 6 pacientes con HSA aneurismática en 1951, Guillermo había Gull ha informado de un caso compatible con vasoespasmo en Inglaterra en 1859. El vasoespasmo arterial cerebral se recreó de forma experimental en modelos de laboratorio en el siglo XX y la correlación clínico patológica de infarto cerebral en presencia de un espasmo vascular cerebral fue proporcionada por Robertsonen 1949, que estudió una serie de pacientes con ruptura de aneurismas cerebrales y concomitante infarto, y la hipótesis de que los infartos el resultado de un espasmo transitoria de arterias y no de compresión mecánica de los aneurismas. La primera correlación angiográfica de vasoespasmo y los déficits neurológicos focales, no se informó hasta Fisher y sus colegas en 1977, a pesar del aumento evidencia clínica y experimental, la fisiopatología de vasoespasmo continúa siendo difícil de alcanzar y los avances modestos en la terapéutica se han hecho hasta la fecha.

La hipertermia o fiebre fue el primer signo clínico que indica una respuesta inflamatoria subyacente en estos pacientes, y su aparición correlacionada con la aparición de enfermedades crónicas. Estos vasoespasmos observados fueron confirmadas más tarde por Weir y colegas, quienes encontraron que 61 de los pacientes con HSA aneurismática que desarrollaron vasoespasmo clínico, el 60% tenía una temperatura superior a 37,5 ° C en los 6 días antes del inicio de vasoespasmo, lo que representó casi el doble de la incidencia de pacientes con menor temperatura. Estos resultados se reprodujeron en otros estudios que también se correlaciona fiebre persistente después de la HSA aneurismática con mayor mortalidad.

El aumento de glóbulos blancos (WBC) se correlaciona con un mayor riesgo de vasoespasmo y menor supervivencia. Si bien el impacto de leucocitosis sobre los resultados clínicos se informó por primera vez en 1974 por Neil-Dwyer y Cruikshank, de 65 años un vínculo entre los glóbulos blancos y aumento de vasoespasmo no se confirmó hasta 1987, cuando Spallone y colaboradores la correlaciona con el desarrollo de isquemia después de HSA aneurismática. La cronológica correlación entre leucocitosis y el momento evolutivo del vasoespasmo crónico fue más tarde proporcionada por Niikawa y sus colegas, y una asociación independiente entre el pico de leucocitos cuenta y el desarrollo de cerebral vasoespasmo se informó entonces en un análisis multivariable por McGirt y colaboradores.

Marcadores de la inflamación en el vasoespasmo los complejos inmunes se observan en pacientes con vasoespasmo posthemorrágico, junto con la activa cascada de proteínas del complemento, y la proteína C-reactiva (PCR). De hecho, y Rothoerl y colaboradores han demostrado que la PCR significativamente aumentó en los pacientes que desarrollaron síntomas de vasoespasmo y que se correlaciona con peor resultados neurológicos.

La evidencia de una arteriopatía inflamatoria significativa se ha descrito en el examen histopatológico de las arterias cerebrales de pacientes con clínica y el



vasoespasma angiográfico y es consistentemente replicado en varios modelos experimentales de la enfermedad. Por ejemplo, el aumento en el endotelio de penetración de los monocitos en las arterias en las proximidades a los sitios de ruptura de aneurisma con invasión de la túnica media y la adventicia de buques en el vasoespasma angiográfico, y positivo a inmuofluorescencia para IgM y C3 en el endotelio de las arterias en pacientes con espasticidad aSAH74, han sido reportados. Un vínculo fisiopatológico claro entre la inflamación y vasoespasma cerebral ha sido difícil demostrar a pesar de numerosos estudios clínicos que correlaciona una respuesta inflamatoria fuerte con la progresión de vasoespasma.

Para dilucidar la naturaleza y la causalidad de esta relación, investigadores han replicado vasoespasma arterial en ausencia de los productos sanguíneos y otras condiciones asociadas con HSA mediante la administración de varios agentes pro inflamatorios en modelos de experimentación. El vasoespasma se ha logrado inducir por el látex inyectado y los granos de dextrano en la cisterna magna de perros, la administración de látex y talco (cristalizado sulfato de magnesio hidratado), y se dio lugar a vasoespasma crónico de manera dosis-dependiente, que reproduce el vasoespasma inducido por la HSA en el mismo modelo. Estos estudios demostraron que el vasoespasma arterial significativo podría ser inducida a pesar de la ausencia de glóbulos rojos o hemoglobina en el espacio subaracnoideo y son más la confirmación del papel de la inflamación en el desarrollo del vasoespasma crónico.

La prevención del vasoespasma con inmunosupresores o antiinflamatorios agentes inmunosupresores o antiinflamatorios se han postulado como posibles tratamientos para el tratamiento del vasoespasma cerebral crónico en varios modelos animales y en estudios humanos con resultados variados. Entre los agentes propuestos, cortico esteroides, ciclosporina, tacrolimus (FK-506) y antiinflamatorios no esteroideo (AINES) han sido los medicamentos más ampliamente estudiado.

Los corticosteroides son hormonas esteroideas, antiinflamatorios e inmunosupresores propiedades que afectan principalmente a la proliferación de linfocitos y función, y tienden a suprimir la inflamación. La administración experimental de altas dosis de metilprednisolona disminuye de vasoespasmo cerebral, mejoran las alteraciones de la pared arterial, y suprimió las prostaglandinas y la síntesis de E2 en modelos animales estudiados.

En humanos y estudios de Chyatte en 21 pacientes con alto riesgo de vasoespasmo por criterios clínicos, mostraron que la metilprednisolona en la terapia mejora los resultados neurológicos, disminuye la mortalidad, y la lesión cerebral retardada por isquemia. Un estudio multicéntrico de Hashi y después incluyó a 52 centros con 140 pacientes reclutados y evaluados los efectos de la administración de hidrocortisona después del vasoespasmo. Los resultados mostraron una mejoría estado mental, el habla y la función motora en los pacientes tratados con hidrocortisona un mes después del tratamiento.

Las ciclosporinas causan la disfunción de las células T al inhibir la interleucina-2 (IL-2) y su transcripción, su uso en modelos animales de HSA experimental ha producido resultados poco claros. En un estudio realizado por Manno y colaboradores la ciclosporina no previno el vasoespasmo crónico en pacientes con HSA Fisher grado III. Un estudio de Ryba mostró que una combinación de ciclosporina con nimodipino mejoró significativamente los resultados en pacientes que se sometieron a tratamiento temprano (<72 horas) después de una HSA.

Además de su efecto antipirético y analgésico, los AINE también tienen potentes propiedades antiinflamatorios, mediada en parte por una inhibición no selectiva de expresión de la ciclooxigenasa, que reduce la síntesis de prostaglandina. Por otra parte, Ciertos AINE, como ibuprofeno se han demostrado que previene la migración de leucocitos en el espacio periadventicial por la inhibición de óxido nítrico endotelial en la molécula de adhesión intercelular (ICAM1;CD54).<sup>(9)</sup>

Pradilla demostró que la administración del AINE por vía intravenosa en animales la disminución de la severidad del vasoespasmo. En este estudio, sin embargo los AINES se inyectaron 30 minutos antes y 3 horas después de la inducción de la HSA, a pesar de su resultados positivos, el tiempo limitara la terapéutica replicación en humanos La disminución en los niveles de complemento activado y de proteínas en el suero se ha demostrado para mejorar vasoespasmo cerebral en experimentación y en humanos.<sup>(9,10)</sup>

Nafamostat mesilato es un inhibidor de la proteasa sérica que impide la activación del complemento y experimentalmente reducía vasoespasmo angiográfico en conejos con hemorragia subaracnoidea y la inducida por látex. Estos resultados se reprodujeron en un pequeño ensayo clínico en el que Nafamostat redujo la incidencia solo de vasoespasmo y en combinación con la inhibición de tromboxano sintetasa.

El desarrollo de anticuerpos monoclonales condujo a el descubrimiento de moléculas de adhesión celular (CAMs), lo que facilitó una comprensión detallada de leucocitos interacciones de las células endoteliales durante la inflamación. Las 3 clases de CAM que regulan las interacciones de célula endotelial de leucocitos son selectinas, integrinas y superfamilia de las inmunoglobulinas.<sup>(11)</sup>

La identificación de la ubicación y variable expresión de CAMs a aclarado y precisado el proceso complejo que resulta en la adhesión leucocitaria, diapédesis, y la migración, que ahora es conocida con la participación de tres puntos principales: facilitación de activación de selectinas, inducción de quimiocinas y de reclutamiento de las integrinas. La inmovilización inicial de leucocitos a las paredes de los vasos resulta de la interacción entre los carbohidratos en la membrana endotelial y los leucocitos por selectinas

Esta interacción es seguida por la unión de los receptores de los leucocitos a los factores quimiotácticos liberados del tejido lesionado y a las integrinas activadas en a su vez se unen a los miembros de la superfamilia de las inmunoglobulinas expresada

en el endotelio, lo que aumenta la adhesividad de los leucocitos y las inmoviliza a continuación, leucocitos detienen la diapédesis y migran a los sitios de inflamación.

La expresión de selectinas facilita la formación de adherencias entre leucocitos y endotelio y refleja una evolución en respuesta inflamatoria. E-selectina se ha encontrado elevada en pacientes con HSA, con concentraciones mayores se observa que los pacientes desarrollan moderado o grave vasoespasmo, niveles de P-selectina parecían ser mayor en pacientes con bajo grado de HSA que desarrollaron isquemia, L-selectinas se encuentran más en los pacientes que no desarrollaron isquemia cerebral. La inhibición de selectina en un modelo de ratón con HSA dio como resultado la mejora en el flujo luminoso de los vasos y la disminución de los conteos de GB periférica en comparación con controles.

Las integrinas principales implicados en la adhesión leucocitaria y la migración son LFA-1 y Mac-1 los efectos de la administración sistémica de anticuerpos monoclonales anti-LFA-1 y Mac-1 arterial en vasoespasmo en ratas, conejos y monos después de inducir HSA, a la cual se encontró una significativa disminución de vasoespasmo posthemorrágico en todos los modelos, que se correlacionó con menos infiltración de neutrófilos y menos macrófagos intracisternales, la administración de anticuerpos monoclonales en modelos de conejos por Bavbek y produjo resultados similares.

Las estatinas se utilizan como agentes para reducir el colesterol. Su capacidad para reducir la expresión de citosinas pro inflamatorias e inhibir las integrinas leucocitarias confieren ellas una actividad antiinflamatoria.

En un ensayo controlado aleatorizado por Tseng y colegas, pacientes con HSA aneurismática (n 580) fueron seleccionados al azar para recibir ya sea pravastatina oral o placebo dentro de las 72 horas de su hemorragia inicial. Los pacientes tratados con pravastatina había una reducción del 32% en la incidencia de vasoespasmo, los

déficits neurológicos relacionados disminuyeron en 83%, y la mortalidad disminuyó en un 75% en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Un estudio posterior por el mismo grupo encontró que pravastatina también mejoró los resultados a los 6 meses. Además, uno de los casos y controles serie de Parra mostró disminución de la incidencia de vasoespasmos y mejora en los resultados funcionales de 14 días en pacientes al recibir estatinas antes de desarrollar HSA aneurismática en comparación con los pacientes que no usaron estatinas. Kramer y McGirt, en retrospectiva en los últimos estudios no encontraron diferencias significativas en la severidad del vasoespasmos angiográfico o clínico, o en los resultados neurológicos de los pacientes con HSA aneurismática después de recibir estatinas.

La superfamilia de las inmunoglobulinas, proteínas, tales como ICAM1, se han encontrado aumentadas en los pacientes que desarrollan clínica de vasoespasmos. Los anticuerpos monoclonales anti-ICAM1 pueden disminuir en la medida del vasoespasmos e inhibir la infiltración de periadventitial de macrófagos y neutrófilos en una rata. Este anticuerpo ha producido un efecto similar en basilar vasoespasmos arterial y la infiltración de células inflamatorias como un anticuerpo monoclonales anti-LFA-1 en otros animales.

Varios estudios clínicos han demostrado que el suero de las estatinas disminuyen los niveles de ICAM1 en pacientes hipercolesterolémicos, y puede contribuir a los efectos beneficiosos de las estatinas en la reducción de la incidencia de vasoespasmos en la práctica clínica.

El ibuprofeno es otro antiinflamatorio con acción anti-ICAM1 y la molécula de adhesión celular 1 (VCAM1). El ibuprofeno a través de polímeros de liberación controlada de manera significativa inhibió el vasoespasmos en arteria femoral, redujo el número de monocitos periadventitial y los macrófagos cuando se administran en 0 y 6 horas después de la hemorragia en un modelo de rata. Estos resultados se

reprodujeron en conejos y mono con HSA se también demostró que el ibuprofeno obstaculizo los cambios ultra estructurales en paredes de los vasos cerebrales de los perros después de la inyección de sangre. El uso de ibuprofeno, sin embargo, es limitada debido a que su eficacia en la prevención de vasoespasmo se ha sólo aparece si se administra dentro de las 6 horas de la hemorragia.

El papel fundamental de los leucocitos y la inflamación en la fisiopatología del vasoespasmo crónico es ampliamente apoyada por la experimentación hallazgos descritos anteriormente y por la eficacia de anticuerpos monoclonales contra las integrinas y la superfamilia CAM de inmunoglobulinas en los animales

En el conejo y los modelos de primates con HSA, el tratamiento con anticuerpos monoclonales contra ICAM previene la migración de los leucocitos y vasoespasmo a pesar de la presencia de glóbulos rojos y hemoglobina en el espacio subaracnoideo, lo que demuestra que el vasoespasmo crónica no se produce con la ausencia de leucocitos o atenuados.

Otras proteínas pro inflamatorias como las citoquinas y otras proteínas pro inflamatorias tales como c-Jun N-terminal quinasa (JNK) y poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) también han sido implicados en el vasoespasmo. Los principales pro inflamatorias citoquinas que han demostrado estar elevados en pacientes con vasoespasmo, incluyen IL-1, IL-6, IL-8, y factor de necrosis tumoral. La administración de fármacos que inhiben citoquinas la producción ha dado lugar a la atenuación del vasoespasmo de los animales, JNK es una quinasa activada por mitógenos que participan en la respuesta inflamatoria. El uso de un inhibidor de JNK se ha encontrado para disminuir el vasoespasmo angiográfico, o al mejorar la función neurológica, reducir la infiltración de leucocitos, y disminuir la producción de IL-6 después de la inyección de sangre en un perro .

La PARP es una enzima nuclear que regula la expresión de la CAM y el reclutamiento de neutrófilos en la inflamación. En un modelo de conejo de HSA Satoh y

demonstró que la activación de PARP ocurrió en los músculos lisos y adventicia de los vasos sanguíneos expuestos, y que un inhibidor de PARP disminuyó la severidad del vasoespasmo. El factor de relajación derivado del endotelio es el óxido nítrico (NO) que es sintetizado en la pared de los vasos sanguíneos en respuesta al esfuerzo de corte o una disfunción del metabolismo, y produce importantes vasodilatación arterial. Después de la hemorragia, sin embargo, la hemoglobina libre interrumpe varios componentes de la vasodilatación mediada por NO.

Además de la inflamación, la disfunción del NO se cree en desempeñar un papel que contribuye en el desarrollo de vasoespasmo pos hemorrágico. Esto ha sido un objetivo de varios estudios. Tras la HSA aneurismática, los niveles de nitritos en LCR, una importante fuente de NO endógeno, se han encontrado que disminuyeron significativamente en los pacientes que desarrollan vasoespasmo. Los autores han demostrado que intratecal administración de suplementos a través de polímeros para prevenir el vasoespasmo en la rata y los modelos de conejo con HSA, con implantación de polímeros de 24 o 48 horas después de la HSA también mejoraron vasoespasmo. Varios estudios también han demostrado que inyección intracerebral selectiva de NO intraventricular y de infusiones sistémicas de nitritos han mejorado la gravedad o disminuido la incidencia de vasoespasmo experimental.

El vasoespasmo cerebral parece desarrollarse en otras condiciones patológicas que afectan el sistema nervioso central en ausencia de HSA aneurismática, como tuberculosis cerebral, meningitis infecciosas y después de craneotomías.

La inflamación también parece contribuir significativamente al desarrollo de vasoespasmo en estas otras condiciones.

Incidenias de vasoespasmo en pacientes después de traumatismo craneoencefálico (TCE), han oscilado entre 25% a 40%, independientemente de exposición cerebral, la fisiopatología del vasoespasmo no hemorrágico es similar a

la pos hemorrágica. La Post-Tuberculosis (TBI) también es bifásica, tiene una etapa aguda y una etapa crónica, y sus paralelos evolución en el tiempo.

A pesar que el vasoespasmo pos hemorrágico limita los estudios experimentales y clínicos en el en post- TBI, estas observaciones sugieren que el trauma o hemorragia relacionada con el trauma provoca una respuesta inflamatoria perivascular cerebral y vasoespasmo.

Además de vasoespasmo postraumático, se ha informado de que el vasoespasmo se puede desarrollar en pacientes que han sido sometidos a craneotomía para causasno vasculares. Bejjani reportó un caso de una niña de 6 años de edad que se sometieron a una craneotomía para un schwannoma intracraneal desarrollando vasoespasmo, posteriormente confirmado por angiografía. Hendawy informó 14 casos de vasoespasmo después de la craneotomía para los tumores cerebrales intraaxiales y extraaxiales, incluyendo gliomas y meningiomas. Al igual que como el vasoespasmo postraumático vasoespasmo, se cree que los mismos mecanismos del vasoespasmo subyacentes post-HSA aneurismática puede explicar vasoespasmo posterior a craneotomía y resección de lesión.

Varios casos de meningitis asociada a vasoespasmo cerebral se han reportado los autores han demostrado que la meningitis asociada vasoespasmo sigue un curso similar en tiempo al vasoespasmo por HSA que su fisiopatología también podría explicarse por la respuesta inflamatoria. Tras la colonización bacteriana meníngea y la infección, la activación endotelial señalización se dispara, la infiltración de leucocitos en el espacio subaracnoideo se produce, y citoquinas y otros agentes pro inflamatorios se liberan, y que regulan positivamente la expresión CAM, y mejorar la respuesta inflamatoria que da lugar a vasoespasmo cerebral.

A pesar de numerosos estudios con un prometedor terapias experimentales para la HSA aneurismática inducida la terapia triple H (hipertensión, hipervolemia y



hemodilución.) sigue siendo pilar en muchos centros hospitalarios a pesar de grandes estudios controlados prospectivos, que han demostrado que con la profilaxis H no hay cambio la incidencia de la clínica o en angiográfica de vasoespasmos con respecto de los que no la reciben tratamientos adicionales incluyendo la angioplastia con balón transluminal, drenaje lumbar de LCR, y trombolisis intracisternal han sido utilizados como terapias de rescate pero suelen dar lugar a beneficios mínimos y aumento de las complicaciones. Terapias farmacológicas participación de los bloqueadores los canales de calcio sistémico (Nimodipina), un captador de radicales (mesilato de tirilazad), sulfato de magnesio intra arterial se ven con las mismas limitaciones aunque estrechamiento arterial fue impedido eficazmente por nicardipine y clazosentan en los ensayos clínicos, pero se mantuvo resultados neurológicos sin cambios y se evidencian en algunos casos efectos secundarios cardiacos el progreso ha sido escaso en el desarrollo de técnicas para identificar prospectivamente HSA aneurismática pacientes con riesgo de vasoespasmos cerebral crónico que permita la aplicación temprana y selectiva de terapias dirigidas a prevenir o mejorar los respuesta inflamatoria mediada por NO y restauración- vasodilatación. Entre los potenciales moleculares marcadores para predecir qué pacientes desarrollarán vasoespasmos tras HSA aneurismática, el genotipo Hp ha ganado interés De todos los pacientes con HSA aneurismática, 30% desarrollan vasoespasmos sintomático, 50% desarrollan vasoespasmos angiográfico asintomática, y 20% vasoespasmos no angiográfico o vasoespasmos clínico. Esta distribución sigue la prevalencia de genotipos de Hp en los seres humanos y el Hp 2-2 genotipo en particular parece estar presente en el 30% de las personas, que se correlaciona con la incidencia de vasoespasmos en pacientes HSA aneurismática.(9,10,11

Se manipularon genéticamente ratones para expresar el genotipo 2-2 Hp , y mostró que ratones con Hp 2-2 desarrollaron más el vasoespasmos severo clínico que los ratones con HSA de tipo común Hp 1-1.El vasoespasmos en estos animales

correlaciona con un aumento los neutrófilos y los macrófagos, advienticia en la los cuales fuertemente sugiere una relación entre el genotipo Hp 2-2, y el vasoespasmo sugiriendo así porque algunos pacientes desarrollan vasoespasmo severo aun con HSA F I o II y otros no con HSA FIII o IV.

La CDP-colina (citidina 5'-difosfocolina) es un precursor esencial para la síntesis de fosfatidilcolina, uno de los componentes de la membrana celular que se degrada durante la isquemia cerebral a ácidos grasos y radicales libres. Los estudios en animales indican que la CDP-colina puede proteger las membranas celulares al acelerar la re síntesis de fosfolípidos. La CDP-colina también puede atenuar la progresión del daño isquémico celular al suprimir la liberación de ácidos grasos libres. La CDP-colina es un compuesto endógeno normalmente producido por el organismo. Cuando la misma sustancia es introducida como un fármaco puede ser llamada citicolina.

Esta falta de respuestas definitivas conduce a una amplia variación en las características específicas de manejo de pacientes con HSA. Sin embargo, en el manejo general actual, se centra en el cribado de pacientes en riesgo de déficit isquémico, la aplicación de varias medidas de prevención y las intervenciones más agresivas en pacientes seleccionados.

Una serie de enfoques neuroprotectores así como el uso de regímenes de tratamiento multimodal están en desarrollo activo y mantienen la promesa en el tratamiento del vasoespasmo.

La citicolina es un derivado de la colina y la citidina que interviene en la biosíntesis de lecitina. Nootrópico, estimulante del S.N.C. y vasodilatador cerebral, actúa incrementando el flujo sanguíneo y el consumo de oxígeno por el cerebro. Posee ligera actividad antiagregante plaquetaria Tiene una biodisponibilidad oral 92 %.

Se dispone de tres ensayos clínicos randomizados, doble ciego que comparan la eficacia de citicolina frente a placebo (Clark 1997, Clark 1999 y Clark 2001). Se dispone de un ensayo que evalúa las lesiones isquémicas y citicolina (Warach 2000),

El metanálisis (Dávalos 2002) evalúa los 4 estudios anteriores (realizados en EEUU con un total de 1652 pacientes). El objetivo principal fue determinar el efecto de la citicolina oral sobre la recuperación a las 12 semanas (tres meses) en pacientes con ictus isquémicos agudos, moderadas o graves en comparación con placebo. En este metanálisis se indica que la única dosis que ha mostrado resultados de eficacia ha sido la de 2000 mg de citicolina. La dosis de 500 mg no ha mostrado ventajas significativas. No hubo diferencias en términos de mortalidad La conclusión que extraen los autores del metanálisis es que el tratamiento con citicolina es eficaz administrado a las 24 h postictus y, aunque la capacidad de rescatar tejido isquémico puede ser escasa, es probable que su perfil de seguridad determine un cociente beneficio/riesgo favorable.<sup>(13)</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

## 2.0.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El vasoespasmo cerebral sigue siendo un problema importante en pacientes que se recuperan de una hemorragia subaracnoidea por aneurisma a pesar de los avances en la atención médica, quirúrgica y endovascular, quedando zonas de infarto cerebral que dejan mortalidad elevada o secuelas importantes en pacientes que sufren de esta patología , Se demuestra en metanálisis de pacientes con ictus isquémicos agudos, moderados o graves en comparación con placebo, la eficacia de 2000 mg de citicolina día vía oral o intravenosa.

Tomando en cuenta lo anterior surge lo siguiente:

¿Sera útil la citicolina para el tratamiento del vasoespasmo cerebral?

¿La citicolina disminuye el tamaño de los infartos cerebrales secundarios a vasoespasmo cerebral?

## **HIPOTESIS**

### **3.0.0 HIPOTESIS DEL TRABAJO**

La citicolina es eficaz para el manejo de vasoespasmo cerebral y sus secuelas en pacientes con aneurisma cerebral con ruptura operado y vasoespasmo cerebral.

## **OBJETIVOS**



#### **4.0.0 OBJETIVO GENERAL**

Valorar la utilidad de citicolina en el tratamiento del vasoespasma cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática en el Servicio de Neurocirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI.

#### **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- 1 Comparar los resultados entre los pacientes que recibieron o no citicolina con vasoespasma cerebral.**
- 2 Determinar si la citicolina disminuye o no el tamaño del infarto cerebral por vasoespasma mediante estudios de tomografía o resonancia magnética.
- 3 Valorar la evolución clínica de los pacientes que presentaron secuelas neurológicas mayores atribuibles a isquemia por vasoespasma cerebral, tratados con citicolina con respecto a los que no recibieron citicolina agregada a su manejo .mediante escalas de Barthel y Glasgow.

## **MATERIAL Y METODOS**

## **5 0.0 MATERIAL Y METODOS**

**5.1.0 Diseño del estudio.** Se realiza un estudio prospectivo de casos y controles.

### **5.1.1 Universo de trabajo**

Se utilizó como unidad de análisis a pacientes ingresados al Servicio de Neurocirugía del hospital de Especialidades con diagnóstico de HSA aneurismática desde Noviembre del 2009 a Julio 2010 , que en el posquirúrgico desarrollaron vasoespasmo cerebral sintomático luego corroborado con estudios de imagen ,siendo doce pacientes(n 12) medicados con citicolina 2 gr vía oral o intravenoso durante los tres meses de su seguimiento y otro grupo de trece pacientes (n13) al cual no se le administro este medicamento , el que sirvió de control, teniendo los pacientes de ambos grupos similares características a su ingreso ; siendo estos añadidos a uno u otro grupo después de presentar vasoespasmo cerebral sintomático corroborado posteriormente con estudios de imagen. Se informó a familiares la administración de citicolina sus implicaciones y posibles beneficios a la que ellos estuvieron de acuerdo.

En ambos grupos se tomaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión al ingreso del paciente hasta la cirugía.

#### **I.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes con HSA por ruptura de aneurisma comprobada por angiografía cerebral estables a su ingreso sin focalización neurológica mayor hasta el día de la cirugía.
- Los pacientes ingresados al estudio fueron todos operados del aneurisma cerebral causante de la HSA y desarrollaron vasoespasmo en el posquirúrgico con condiciones en el pre quirúrgico adecuadas metabólicamente así como hemoglobina

mayor a 11 gr/dl, no presentando ninguna condición fuera del vasoespasma cerebral que afecte los resultados del estudio.

- Pacientes mayores de 18 años.

## II.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con estado de comorbilidad que por si mismas amenace la supervivencia diferente a la patología estudiada
- Paciente menores de 18 años.
- Pacientes con HSA que no se operaron del aneurisma cerebral, ya sea por su estado no permitió la cirugía o siquiera pan angiografía cerebral
- Pacientes que presentaban vasoespasma cerebral previo a su ingreso o a la cirugía y ya presenten secuelas o déficit neurológico mayor.
- Los pacientes operados del aneurisma cerebral con ruptura causante de la HSA y que no desarrollaron vasoespasma en el posquirúrgico.
- Los pacientes operados del aneurisma cerebral no roto.

### 5.1.2 Variables

.Se tomaron en cuenta variables como edad, sexo. patologías asociadas ,fueron considerados los antecedentes familiares de HSA, hipertensión arterial (HTA) previa, el hábito de fumar y el antecedente de alcoholismo, diabetes mellitus controlada, hipertrigliceridemia, siendo eliminados del estudio pacientes con estados de morbilidad propia grave como insuficiencia renal , discrasias sanguíneas , cirrosis y otras que causen descontrol metabólico que amenace la supervivencia independiente a la HSA.

Como variable dependiente del estudio se toma pacientes que presentaron vasoespasmio cerebral secundario a HSA por ruptura de aneurisma operado.

### 5.1.3 Procedimiento

De Octubre del 2010 a Julio del 2010 se realizó la captura de pacientes desde su ingreso al hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de HSA, se tomaron criterios de inclusión ya mencionados para el estudio y se realizó tomografía de ingreso a todos los pacientes.

El estado clínico desde el ingreso del paciente fue evaluado empleando la escala de coma de Glasgow y la escala de la Federación Mundial de Neurocirugía (WFNS) que combina el estado de conciencia con la presencia o no de déficit motor y se usó la escala Glasgow no traumática por su fácil uso y aplicación y comprensión difundida y usada en varios estudios no necesariamente de trauma, corroborados los resultados por más de un médico especialista o residente de neurocirugía, cinco pacientes ingresaron WFNS grado I y siete pacientes con WFNS grado II en el grupo que recibió citicolina y en el grupo de control entraron seis pacientes con WFNS grado I y siete pacientes con WFNS II (.Grafico 1)

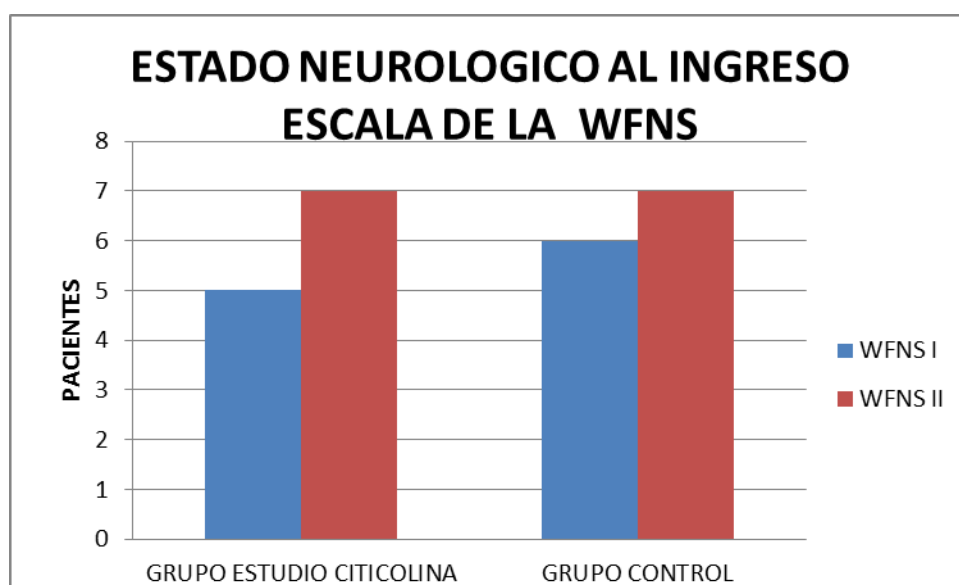


Tabla 1 Número de pacientes con estado neurológico WFNS I y II en los grupos que recibieron citicolina y en que no la recibió

En todos los casos fue realizada una tomografía computadorizada (TC) de cráneo al llegar al hospital, para confirmar el diagnóstico de HSA y clasificarla según la escala de Fisher. En el grupo que se administró citicolina se contó con un paciente clasificado como grado II de esta escala, siete pacientes estaban agrupados en el grupo III, cuatro pacientes en el grupo IV.) En el grupo que sirvió de control conto con dos pacientes grado II, seis grado III y cinco grado IV de la escala de Fisher. ( ver TABLA 2 Y FIGURA 1)



Figura1 Tomografía de paciente masculino con HSA Fisher IV ingresado al estudio

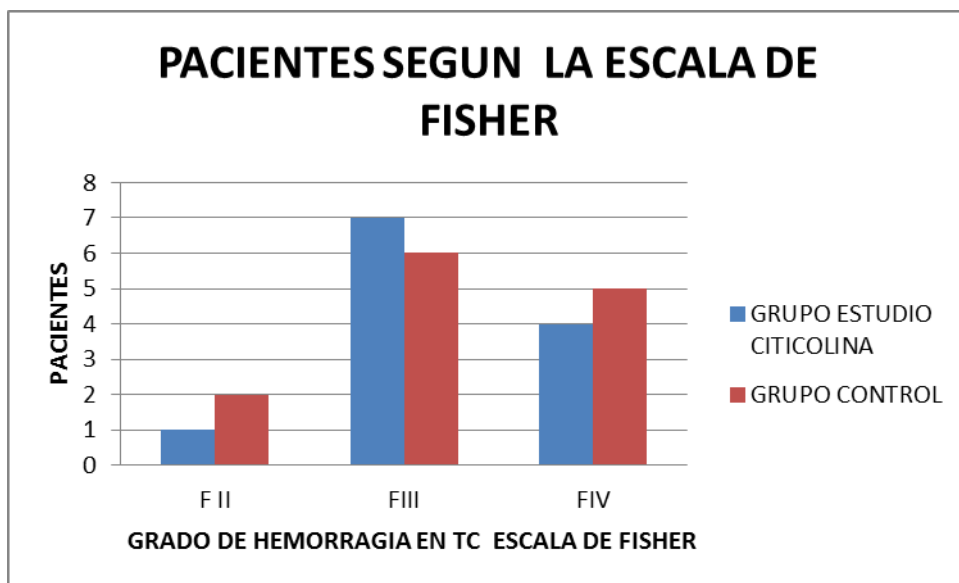


TABLA 2 Distribucion de los pacientes por escala de Fisher en los grupos que recibieron citicolina y el grupo control.

En cuando a la edad y sexo de los doce pacientes en el grupo de estudio con citicolina administrada , nueve eran mujeres y tres hombres de los cuales la edad correspondía desde los 29 años a hasta los 77 años una media de 58,5 años y una mediana de 54 años una elación hombre -mujer de 1 a 3.En el grupo control se tomaron trece pacientes de los cuales diez eran mujeres ,3 hombres. La edad variaba desde los 35 años a los 78 años una media de 57,5 años y una mediana de 57 años, con una elación hombre -mujer de 1 a 3.26 (VER TABLA 3)

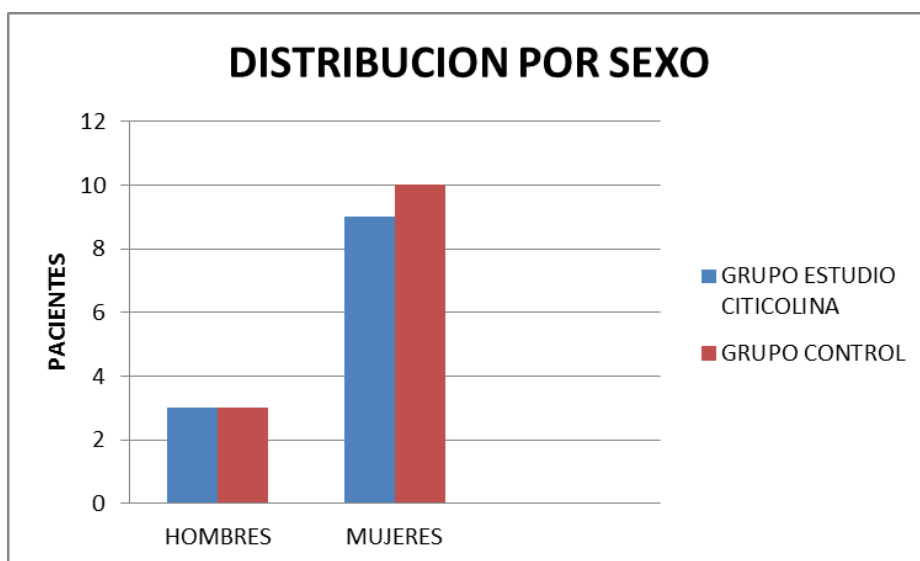


TABLA 3 Pacientes distribuidos por edad en los dos grupos de estudio

De los pacientes seleccionados en el grupo de la citicolina seis eran diabéticos e hipertensos crónicos controlados uno era hipertenso y asmático , otro dos hipertensos solamente , seis de los pacientes sufrían hipertrigliceridemia, tres no sufrían de ninguna enfermedad cuatro expresaban fumar crónicamente .En el grupo control se contaba con cinco diabéticos e hipertensos, tres hipertensos solamente, uno diabético de corta evolución, los demás sanos aparentemente tres fumaban crónicamente. Un punto estudiado fue la presencia de fiebre, esto se basó en el hecho de que, en la HSA, la fiebre se asocia con vasoespasmo y un peor pronóstico independiente de la severidad de la hemorragia o la presencia de infección. Además, la fiebre, que es probablemente causada por el vasoespasmo, puede ser pronóstico malo para esta patología, dos pacientes mujeres fueron incluidas con la medicación de

citicolina y otra se incluyó en el grupo de control ninguno de ellos tenía foco infeccioso detectado.

Se detectaron en angiografía cerebral aneurisma único o aneurismas cerebrales múltiples dentro el grupo tratado con citicolina (n12), tres pacientes correspondieron a aneurisma de arteria comunicante posterior, cuatro a aneurisma de arteria comunicante anterior, dos a Arteria cerebral media, uno a carótida interna otro a la arteria pericallosa y dos a múltiples. En el grupo de control (n13) correspondieron con cuatro aneurismas de arteria comunicante anterior, tres de comunicante posterior, dos de arteria cerebral media, y tres múltiples.(Ver figura 2,3,4 y tabla 4).



Figura2 Clipaje de aneurisma con ruptura de arteria cerebral media



Figura 3 Angiotomografía con reconstrucción tridimensional la cual muestra aneurisma de complejo comunicante anterior, realizada a un paciente del estudio a su ingreso.



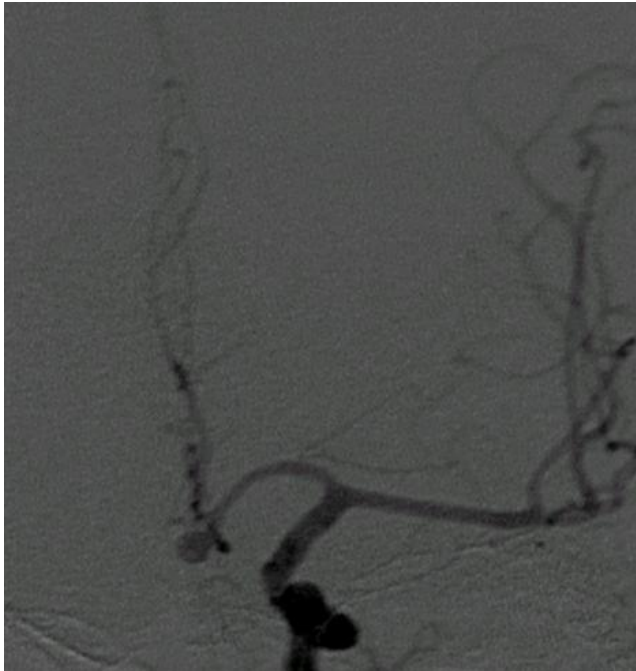


Figura 4 Angiografía cerebral pre quirúrgica con aneurisma de arteria comunicante anterior ,La angiografía fue realizada en todos los pacientes del presente estudio

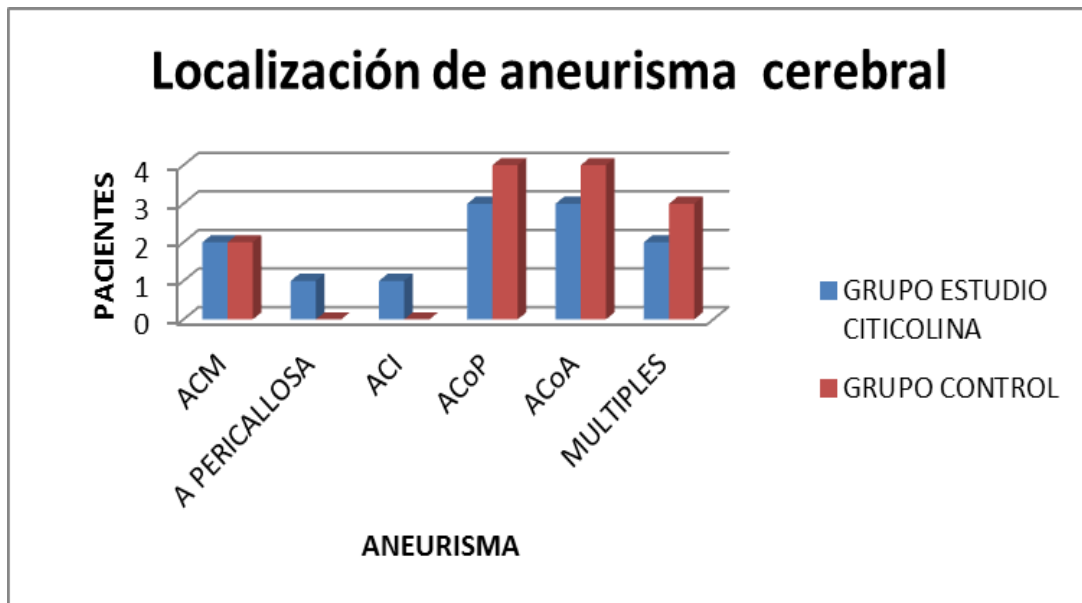


Tabla 4 Aneurisma cerebrales por localización en los dos grupos de estudio

### La indicación del tratamiento.

Los pacientes fueron considerados elegibles si se mostraron al menos una de las siguientes condiciones en el posquirúrgico: 1) Alteración de la conciencia o el empeoramiento clínico basado en puntajes de la Escala de Coma de Glasgow no

traumático, 2) Déficit motor nuevos (monohemiparesia o parálisis del nervio craneal), 3) Lenguaje perturbado (disfasia-afasia), 4) Otro criterio utilizado para seleccionar a los pacientes para un posible tratamiento fue la presencia de fiebre, esto se basó en el hecho de que, en la HSA, la fiebre se asocia con vasoespasmo y un peor pronóstico independiente de la severidad de la hemorragia o la presencia de infección.

Cuando se sospecha de vasoespasmo, se realizó primero tomografía para descartar otras causas de déficit clínicos neurológico, como la hidrocefalia o hematoma posquirúrgico a territorios delimitados a una arteria específica verificando la posición del clip en angiotomografía o en algunos casos pan angiografía para descartar fallas en clipaje del aneurisma o en caso de aneurismas múltiples descartar ruptura de otro aneurisma cerebral se descartaron a los pacientes u otros eventos que no correspondan a con la sospecha de vasoespasmo cerebral .

Los pacientes que presentaron vasoespasmo clínico fueron evaluados basados en las puntuaciones de coma de Glasgow, y la escala de la WFNS que incluye disminución del nivel de conciencia y / o desorientación, hemiparesia, u otras alteraciones motoras, o trastornos del habla. No considerándose trastornos menores a ello como déficit mayor. Ello encontrando deterioro neurológico respecto al estado previo. Resultados de la tomografía (TC) pre quirúrgica para clasificación de la escala de Fisher y TC post quirúrgica y de control a las tres semanas y tres meses posterior y al evento vascular o cuando el paciente la requirió (Figura 5).



Figura 5. Tomografía de paciente masculino con aneurisma operado de arteria comunicante posterior, presenta vasoespasmo e infartos en territorios de ambas arterias cerebrales anteriores y arteria cerebral media izquierda.

El vasoespasmo sintomático, fue considerado si entre los 4 y 14 días de evolución se presentaba: Confusión, disminución del nivel de conciencia acompañado de signos de focalización

En la unidad de cuidados intensivos de neurocirugía, el tratamiento médico estándar incluye prevención, tratamiento hipertensivo, hipervolemia, hemodilución y (triple-H) bien controlado al máximo hasta el punto de elevar la presión arterial sistólica de 150-170 mm Hg. La terapia triple-H se llevó a cabo inmediatamente después del tratamiento quirúrgico del aneurisma cerebral. ambos grupos de pacientes recibieron terapia triple H ( Hemodilución, hipertensión, hidratación): Solución salina 2000 a 3000 ml/24 .manteniendo la presión arterial media (PAM) entre 100 a 110 mmHg en los primeros días de instalado el vasoespasmo en la Unidad de Terapia Intensiva además el grupo de pacientes de este estudio recibió 2 gr de citicolina IV o VO día continuando esquema en piso y fuera de esta unidad hasta el tercer mes citado en consulta constando en expediente clínico.

Se continuo seguimiento de estos pacientes durante su evolución durante los tres meses posteriores al inicio de vasoespasmo realizando estudios de imagen a la semana tres semanas y tres meses cuando era necesario constando estado neurológico también en notas de evolución, encontrándose algunos pacientes hospitalizados aun al tercer mes por complicaciones diversas ajenas a los puntos estudiados en este trabajo pero que nos permitieron continuar con su seguimiento otros egresaron fuera del hospital siendo monitorizados en consulta externa y otros por teléfono dejado por familiar informándose del estado del paciente, los que no se pudieron seguir evolución al no encontrarse no fueron incluidos en este trabajo correspondiendo al grupo de control de los que al final quedaron los trece que mencionamos en todo el trabajo.

Se usó la escala de Barthel en estos pacientes al ser utilizada en para pacientes con isquemia cerebral, valorar y clasificar el grado de dependencia posterior al evento isquémico , siendo las más requerida en estudios de citicolina e isquemia cerebral publicados además que permitiría agregar este estudio a un futuro meta análisis de ser requerido. Esta escala valora si el paciente es totalmente independiente para comer , lavarse , vestirse , arreglase , hacer deposiciones o micción por su cuenta usar retrete , trasladarse , deambular , subir escalones con puntuaciones de 0 si es dependiente y de 10 a 15 puntos dependiendo el rubro a valorar si es independiente para ciertas acciones .clasificando los pacientes con dependencia según puntaje de ,20-35 Grave,40-55 Moderado,≥ 60 Leve y 100 independiente . (Ver anexos)

Todos los datos constan en informes de guardia del Servicio de Neurocirugía de este hospital, también en expedientes de los pacientes así como hojas de control de los pacientes diseñadas para el estudio.

En dos de los pacientes se pudo determinar en citoquinas inflamatorias en LCR una al inicio del cuadro de vasoespasma y otra de control cuando los paciente presentaron áreas de infarto cerebral en estudios de imagen.

Cabe recalcar que solo los pacientes que tenían derivación de líquido cefalorraquídeo fueron candidatos para esta toma de muestra pues en sangre no era un marcador confiable al poder estar elevados estos marcadores por procesos infecciosos o inflamatorios periféricos al sistema nervioso central, no se realizó en todos nuestros pacientes porque los que desarrollaron vasoespasma tenían edema cerebral y por el peligro de causar hernia cerebelosa no se decidió punción en los pacientes que no tenían ventriculostomía.

#### **5.1.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para las variables medidas en escala de relación, se utilizó el promedio y la desviación estándar, siempre y cuando los valores sigan un patrón de distribución normal; de lo contrario, se expresarán en: medias, medianas, moda y porcentajes. Las variables medidas en escala cualitativa nominal u ordinal se expresarán en frecuencia absoluta o en frecuencia relativa. Se estableció la asociación entre las variables en estudio, llegando así a conclusiones y emitiendo sugerencias pertinentes.

#### **5.1.5 CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El estudio se apegó a la Ley General de Salud de la República Mexicana en materia de investigación, a la declaración de Helsinki conservando la seguridad y buscando todo beneficio para los pacientes. No violándose ninguno de los principios éticos de la investigación en seres humanos, los datos obtenidos se manejaron de manera confidencial. El medicamento en estudios a probado ser seguro no teniendo efectos secundarios a la dosis administrada en otros estudios. Se tiene una carta de consentimiento informado firmada por familiares informando sobre las implicaciones y beneficios probables de la administración de el medicamento.

## **RESULTADOS**

## 6.0.0 Resultados

La duración del presente estudio fue de octubre del 2009 a julio del 2010, se ingresaron al servicio de neurocirugía del HECMN Siglo XXI 74 pacientes con diagnóstico de HSA por ruptura de aneurisma, de los cuales 25 cumplieron los criterios de inclusión para presente trabajo, siendo divididos en dos grupos, en el primer grupo de 12 pacientes se les administró citicolina y al segundo grupo de 13 pacientes se utilizó de control. Se buscó que ambos grupos evaluados cumplieran con características similares, observando su evolución a tres meses de tratamiento.

En el grupo control se presentaron cinco defunciones durante el tiempo de seguimiento, tres en la primera semana por edema cerebral severo secundario a vasoespasmio cerebral, corroborado mediante estudios de imagen los que mostraron áreas de isquemia diseminadas que comprometían más de un territorio vascular cerebral. Dos defunciones más ocurrieron antes de los dos primeros meses, ambos casos presentaron áreas de isquemia extensas, incluso afectando áreas elocuentes, inicialmente sobrevivieron pero debido a la adquisición de neumonía intrahospitalaria fallecen por sepsis a pesar del tratamiento específico por parte del servicio de Infectología. Siendo en total cinco defunciones lo que corresponde a una mortalidad del 39 % en el grupo de control. Ninguno de estos pacientes tuvo mejoría transitoria en su estado neurológico atribuido al vasoespasmio cerebral.

En el grupo de pacientes que presentó vasoespasmio cerebral; fueron tratados quirúrgicamente mediante clips de titanio para el aislamiento del aneurisma y se les administró citicolina a una dosis de dos gramos al día por vía intravenosa u oral. Se presentó un fallecimiento en la primera semana y otro a los 10 días como consecuencia de infartos cerebrales, edema cerebral secundarios al vasoespasmio. Otras dos muertes en el segundo mes se registraron en este grupo; uno por neumonía falla orgánica múltiple, otro por neumonía y uro sepsis, esto representa una mortalidad de 33 % .

Adicionalmente cinco pacientes el grupo de citicolina desarrollaron hidrocefalia secundaria durante su evolución, necesitando derivación externa cuatro y los cinco necesitaron derivación ventrículo peritoneal como tratamiento definitivo.

Hubo una paciente de 68 años que después de los tres meses desarrollo hidrocefalia y también requirió de derivación de LCR.

En el grupo de estudio al cual se le administró citicolina nueve pacientes desarrollaron focalización motora ya sea hemiparesia, hemiplejia o monoplejia posterior a vasoespasmo cerebral .De los pacientes que desarrollaron focalización motora seis experimentaron mejoría de la fuerza muscular igual o por encima de 4 puntos sobre 5 posibles en la escala de Daniels al tercer mes.

Se correlaciono la clínica con tomografía y se observó disminución de las áreas de ischemia previamente encontradas en dos de los casos, sin área de ischemia que previamente habían desarrollado con recuperación integral de la fuerza muscular del miembro o miembros afectados. (Figura 6 y 7)

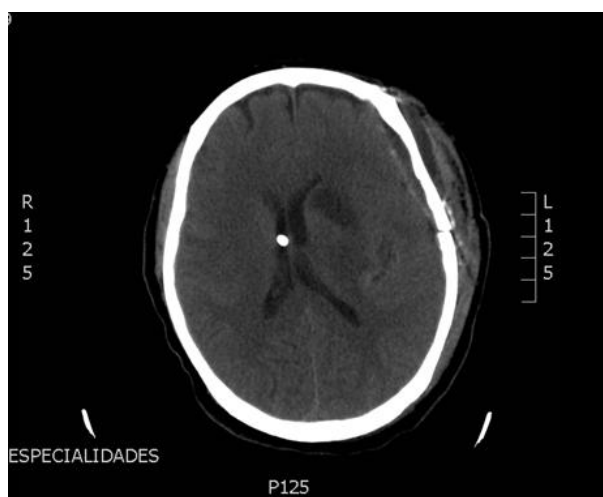


Figura 6 Tomografía posquirúrgica de paciente femenino de 67 años, con vasoespasmo posterior a clipaje de aneurisma de arteria comunicante posterior izquierda presenta infarto de territorio arteria coroidea anterior izquierda, con clínica de monoplejia miembro torácico derecho, se observa con catéter intraventricular para derivar hidrocefalia.





Figura 7 Tomografía de mismo paciente posterior a manejo con citicolina sin evidencia a los tres meses sin evidencia de zona de infarto clínicamente con recuperación de fuerza muscular en miembro torácico derecho, se observa con catéter intraventricular para derivar hidrocefalia.

Cabe recalcar que de los dos pacientes fallecieron hacia el segundo mes, ellos habían presentado mejoría de hemiparesia corporal significativa no obstante fallecieron por complicaciones de infecciones intrahospitalarias .

De los ocho pacientes que sobrevivieron, dos de ellos al tercer mes presentaron Glasgow no traumático de 15 puntos con dependencia leve para realizar actividades de la vida cotidiana, con puntuación en la escala de Barthel al tercer mes de 90 puntos sobre 100 posibles. Los demás presentaron puntuación en la escala de Glasgow mayor a 11 puntos, dos de ellos 14, uno en 12 y otro en 11 al tercer mes. Estos presentan si bien mejoría de déficit neurológico focal motor o funciones mentales superiores al utilizar escala de Barthel observando si son pacientes dependientes o no de otras personas para cumplir con su actividades diarias como son para comer, asearse, vestirse, arreglarse, si controlan o no esfínteres adecuadamente y se movilizan fuera de cama a no ser con ayuda, nos dio como

resultado cuatro pacientes con dependencia moderada, uno con dependencia severa y otro con dependencia total según esta escala. (Ver tabla 5)

PACIENTE	EDAD	SEXO	ENFERMEDAD CRON	ESCALA FISHER HSA	ANEURISMA	HUNT HESS	PUNTAJE ESCALA DE GLASGOW					ESCALA DE BARTHEL
							INGRESO	VASOESPASMO POSO	SEMANA 1	SEMANA 3	TERCER MES	
1	66	F	HAS,DM	III	MULTIPLES	I	14	8	8	10	FALLECE	
2	54	F	HAS	III	ACPD DER	II	15	7	9	12	13	55
3	29	F		IV	ACPD DER	I	14	9	9	15	15	90
4	68	F	ASMA HAS	IV	ACA	II	14	10	9	13	14	35
5	56	F	HAS,DM	III	MULTIPLES	II	14	6	6	6	8	15
6	44	M	HAS,DM	IV	ACA	II	14	9	10	14	14	55
7	67	M		III	ACoP	II	15	6	7	10	11	35
8	68	F	DM	IV	ACoP	II	14	9	FALLECE			
9	75	M		IV	ACM DER	I	15	9	9	10	FALLECE	
10	68	F	DM	III	A.Pericallosa lzq	I	15	7	FALLECE		13	35
11	52	F	HAS,DM	III	ACA	II	13	9	12	14	15	90
12	54	F	HAS,DM	IV	MULTIPLES	II	14	8	10	12	12	30

Tabla 5 Seguimiento de los pacientes que recibieron citicolina en sus tres meses de evolución mostrando estado previo a la cirugía enfermedades crónicas concomitantes y puntaje de escala de Barthel a los tres meses.

Tres pacientes que recibieron el medicamento no mejoraron en cuando a déficit motor hasta el tercer mes de seguimiento.

En el grupo de control, se evidencio posterior a vasoespasmo deterioro neurológico por debajo o igual de los 10 puntos , focalización neurológica hemiparesia o monoparesia en 10 de los pacientes , cinco progresaron afasia motora o sensitiva, tres de los pacientes fallecieron antes dela primera semana por infartos cerebrales , edema cerebral severo. Dos antes del segundo mes por neumonía y sepsis. De los pacientes que desarrollaron déficit motor dos experimentaron mejoría significativa por encima o igual a cuatro puntos en las escala de Daniels, los demás antes del tercer mes no habían recuperado la fuerza muscular de manera significativa . Dos pudieron recuperar de la afasia posterior al vasoespasmo hacia el tercer mes. En escala de Barthel cuatro pacientes se clasificaron con grado de dependencia moderada, tres con dependencia severa y dos con dependencia total. (Ver tabla 6)

PACIENTE	EDAD	SEXO	ENFERMEDAD CRON	ESCALA FISHER HSA	ANEURISMA	HUNT HESS	PUNTAJE ESCALA DE GLASGOW					
							INGRESO	VASOESPASMO PO	SEMANA 1	SEMANA 3	TERCER MES	ESCALA BARTHEL
1	35	M	HAS,DM	III	ACA	II	14	8	8	10	FALLECE	
2	69	F	HAS	III	ACA	I	15	7	9	12	13	55
3	42	M		IV	ACM	I	14	9	9	15	15	90
4	43	F	ASMA HAS	IV	ACoP	II	14	10	9	13	14	35
5	68	F	HAS,DM	III	ACoP	II	14	6	6	6	8	15
6	57	F	HAS,DM	IV	ACI	II	14	9	10	14	14	55
7	54	F		III	ACoP	II	15	6	7	10	11	35
8	64	F	DM	IV	ACM	II	14	9	FALLECE			
9	74	F		IV	ACA	I	15	9	9	10	FALLECE	
10	68	F	DM	III	Multiples	I	15	7	FALLECE		13	35
11	53	M	HAS,DM	III	ACA	II	13	9	12	14	15	90
12	66	F	HAS,DM	IV	Multiples	II	14	8	10	12	12	30
13	55	F			Multiples	II	13					

Tabla 6 Seguimiento de los pacientes del grupo de control en sus tres meses de evolución mostrando estado previo a la cirugía enfermedades crónicas concomitantes y puntaje de escala de Barthel a los tres meses.

Tres pacientes presentaron fiebre y leucocitosis, dos en el grupo de administración de citicolina y otro en el grupo control, los tres fallecieron con amplias zonas de infarto a los pocos días de instalado el vasoespasmo cerebral, dos de ellos desarrollaron hidrocefalia uno en el grupo control y otro en el grupo que recibió citicolina, pudiendo en ellos tener resultados de citoquinas inflamatorias en líquido cefalorraquídeo, IL2, IL4, IL6, IL10, IL17, factor de necrosis tumoral (TFN,) con muestras al inicio del cuadro y poco antes de su fallecimiento, se evidencio que en curso del cuadro presento un aumento de la concentración de citoquinas inflamatorias en ambos pacientes pero mucho más elevada en el paciente que no recibió citicolina especialmente la IL6 (ver tabla 7)

CITOQUINA	CITICOLINA		SIN CITICOLINA	
	Vasoespasmo	Control	Vasoespasmo	Control
IL2 pg/ml	1,09	1,28	1,17	1,31
IL4 pg/ml	4,6	6,82	5,42	6,44
IL6 pg/ml	1037,95	2105,26	2573,25	7383,43
IL10 pg/ml	4,19	8,28	16,99	65,11
TNF pg/ml	0,794	1,041	0,919	1
IFNg pg/ml	3,36	4,25	3,81	4,1
IL17A pg/ml	6,44	9,84	7,69	9,4

Tabla 7 Citoquinas en LCR muestra los resultados de un paciente tratado con uno con citicolina y otro del grupo de control, ambos presentaron leucocitosis y fiebre, resultados al presentarse el vasoespasmo y un control al tercer día.

## **DISCUSIÓN**

## 7.0.0 DISCUSIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA), asociada a aneurisma cerebral con ruptura constituye un serio problema de salud por la alta tasa de morbi-mortalidad que comporta y la necesidad de atención en centros especializados, con servicios de neurocirugía. Esto representa el 1 % al 6% de prevalencia de la población de tener un aneurisma cerebral. Se ha establecido que el riesgo de vasoespasmo está relacionado con el grado en la escala de Fisher, siendo el grado III seguido del grado IV como los que se acompañan de mayor incidencia de vasoespasmo cerebral. En tal sentido este estudio estuvo de acuerdo con este punto siendo 23 de los 25 pacientes de ambos grupos grados III y IV de Fisher.

Se vio una relación hombre mujer de 1 a 3 en relación de HSA aneurisma cerebral y vasoespasmo siendo para el hospital la relación un poco elevada de la cerca de 1 a 2 que se maneja internacionalmente en muchas series.

Todos los pacientes recibieron terapia triple H consistente de hipertensión, hemodilución e hipervolemia. Esta que aunque descrita no tiene mayor relevancia según metanálisis recientes, pero se sigue implementando en nuestro hospital y en muchos centros en el mundo como protocolo de manejo para la HSA y vasoespasmo cerebral.

De los pacientes que desarrollaron vasoespasmo se vio en ambos grupos que las infecciones sobre agregadas fueron a la postre aumentaron la mortalidad y morbilidad con porcentajes elevados para nuestro hospital, aun algunos pacientes en su evolución lograron recuperar de déficit neurológicos focales con miras a un buen pronóstico pero al contraer una infección intrahospitalaria aun tratada junto al servicio de Infectología con potentes antibióticos no evito el fallecimiento de estos pacientes.

Se compara ambos grupos y se observa que la mortalidad por vasoespasmo no difiere mucho al agregar el medicamento citicolina para el tratamiento de vasoespasmo y la instalación de secuelas .Con mortalidad similar en

ambos grupos presentándose de igualmente secuelas en todos los pacientes. Sin embargo se observó en los pacientes que recibieron citicolina durante los tres meses, respecto a los déficit neurológicos mayores como paresia o plejia de miembros, así como disfasias instaladas posterior al vasoespasmo cerebral, presentaron mejor evolución los pacientes que fueron tratados con citicolina respecto al grupo control corroborado mediante la escala de Barthel al tercer mes de seguimiento. Esto se puede explicar por el ya conocido uso de este medicamento en pacientes con isquemia cerebral de otra índole a la dosis administrada de 2gr día IV o VO en este estudio, que fue la recomendada por metanálisis desarrollados para isquemia cerebral y citicolina. Encontrando en este punto ventaja del medicamento en cuanto a la evolución de las secuelas secundarias a vasoespasmo cerebral pudiendo esto ser significativo en la posterior recuperación de estos pacientes y a menor tiempo, incluso de los pacientes que fallecieron por complicaciones infecciosas al segundo mes se observó mejoría funcional, en cuanto a paresia de miembros, aunque esto no afectó la mortalidad. Se evidencia en estudios de imagen como zonas de infarto correlacionadas clínicamente desaparecieron en controles posteriores en dos pacientes que tomaron citicolina y que esto fue a la par de su recuperación clínica.

En los pacientes con HSA, la fiebre y leucocitosis son de mal pronóstico para la presentación de vasoespasmo cerebral severo, los pacientes de ambos grupos que presentaron leucocitosis y fiebre fallecieron a la primera semana de manejo tiene esto un particular acápate al lograr en estos pacientes obtener medición de interleucinas(IL) en LCR, tanto en un paciente que no recibió citicolina, como otro en que si la recibió como tratamiento, observando en ambos casos elevación de las IL y factor de necrosis tumoral y especialmente IL 6 de una manera notable en ambos pacientes, pero se observó desde el principio mucho más elevadas las interleucinas en el paciente que no recibió citicolina, aunque al final los dos murieron. Esto podría dar a entender que la citicolina de alguna manera influye en la respuesta inflamatoria

que desencadena el vasoespasmo cerebral, tal vez solo sea necesario cambiar la dosis o anticipar la administración del medicamento no solo cuando presente en el paciente datos clínicos de vasoespasmo cerebral.

Al medir con IL es un punto valioso en presente trabajo pues no se sabe de trabajos que implementen citoquinas en la clínica de vasoespasmo cerebral. Su elevación traduce mayor respuesta inflamatoria en el sistema nervioso central al ser tomadas de LCR sin que esto sea afectado por causas externas a la barrera hematoencefalica. Esto nos abre posibilidad de incluso realizar escalas de citoquinas para trabajos posteriores para poder predecir no solo evolución si no también pronostico y predecir que pacientes podrían desarrollar vasoespasmo y su severidad y cuales no desarrollaran vasoespasmo cerebral pues fuera de la leucocitosis y fiebre que acompaña a la HSA en algunos pacientes no se puede predecir en que pacientes se instalara vasoespasmo cerebral, por lo menos de manera objetiva, ya que incluso pacientes con HSA clasificados como Fisher II aparentemente estables llegan a desarrollar vasoespasmo cerebral severo y muchos con grado III y IV de Fisher nunca la desarrollan. Pudiendo ser genética la predisposición de vasoespasmo cerebral y ser explicada por inmunología. Se deberá corroborar en nuevos estudios estos aspectos, pudiendo comprender el aspecto biomolecular de la enfermedad respuestas a muchas interrogantes de esta patología.

Probables nuevas terapias, dosis y momento de administración de medicamentos nuevos o los ya estudiados pueden ser corroborados por citoquinas en la práctica clínica para valorar su eficacia en la morbilidad y mortalidad del vasoespasmo cerebral. Además se podría comprobar predisposición a vasoespasmo cerebral, su severidad y pronóstico en pacientes aún mejor que la escala de Fisher.

## **CONCLUSIONES**



## **8-0.0 CONCLUSIONES**

La citicolina no parece ser eficaz en el tratamiento o prevención de vasoespasma cerebral secundario a ruptura de aneurisma, no afectando la mortalidad de manera significativa con respecto a un grupo control, pero parece ser útil en la recuperación de sus secuelas secundarias por isquemia cerebral de dicha patología.

Se evidencia en algunos pacientes que recibieron citicolina, reversión de áreas de isquemia cerebral por imagen, de manera significativa al tercer mes, correlacionado con mejoría clínica funcional. Este último resultado no se presentó de manera similar en el grupo control a los tres meses de seguimiento.

Nuevos estudios prospectivos son necesarios para confirmar estos resultados, este es el primer estudio de esta naturaleza de citicolina y vasoespasma cerebral.

## **BIBLIOGRAFIA**

## 9. 0.0 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bendok BR, Getch CC, Malisch TW, Batjer HH: Treatment of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Semin Neurol* 18:521-531, 1998.
2. Ecker A, Riemenschneider PA: Arteriographic demonstration of spasm of the intracranial arteries, with special reference to saccular arterial aneurysms. *J Neurosurg* 8:660-667, 1951.
3. Haley EC, Jr., Kassell NF, Apperson-Hansen C, Maile MH, Alves WM: A randomized, double-blind, vehicle-controlled trial of tirilazad mesylate in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a cooperative study in North America. *J Neurosurg* 86:467-474, 1997.
4. Haley EC, Jr., Kassell NF, Torner JC: The International Cooperative Study on the Timing of Aneurysm Surgery. The North American experience. *Stroke* 23:205-214, 1992.
5. Kassell NF, Sasaki T, Colohan AR, Nazar G: Cerebral vasospasm following aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 16:562-572, 1985.
6. Mayberg MR, Batjer HH, Dacey R, Diringer M, Haley EC, Heros RC, Sternau LL, Torner J, Adams HP, Jr., Feinberg W, et al.: Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation* 90:2592-2605, 1994.
7. PAUL KLIMO JR., M.D., M.P.H., JOHN R. W. KESTLE, M.D., M.SC., JOEL D. MACDONALD, M.D., AND RICHARD H. SCHMIDT, M.D., PH.D. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage *J Neurosurg* 100:215–224, 2004.,

8. Arbab M, Shiokawa Y, Svendgaard N, Edvinsoon Enhanced vasoconstrictor effects of endothelin in cerebral arteries from rats with subarachnoid maemorrhage. *Acta Physiol Scand* 138:317–319 1999
9. J. J. Provencio , X. Fu • A. Siu , P. A. Rasmussen ,S. L. Hazen , R. M. Ransohoff Published Online: 5 December 2009 Springer Science+Business Media, LLC 2009.
10. Gustavo Pradilla, MDa, Kaisorn L. Chaichana, MDa, Stanley Hoang, BSb, Judy Huang, MDa, Rafael J. Tamargo, MDa,\* Inflammation and Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage *Neurosurg Clin N Am* 21 (2010) 365–379.2009.10.008
11. John H. Zhang and Ismael Lader. Protein Kinase C and Cerebral Vasospasm. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. The International Society for Cerebral Blood Flow and Metabolism. 21:887–906 ,2001
12. Shaheen E Lakhan, Annette Kirchgessner and Magdalena Hofer  
Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches  
*Journal of Translational Medicine* 345,356 2009 -11-11
13. Antoni Dávalos, MD, PhD; José Castillo, MD, PhD; José Álvarez-Sabín, MD, PhD; Julio J. Secades. Oral Citicoline in Acute Ischemic Stroke  
An Individual Patient Data Pooling Analysis of Clinical Trials .  
*Stroke* 2002;33;2850-2857;

## **ANEXOS**



Parámetro	Situación del paciente	Puntuación
Usar el retrete	- Independiente para ir al cuarto de aseo, quitarse y ponerse la ropa...	10
	- Necesita ayuda para ir al retrete, pero se limpia solo	5
	- Dependiente	0
Trasladarse	- Independiente para ir del sillón a la cama	15
	- Mínima ayuda física o supervisión para hacerlo	10
	- Necesita gran ayuda, pero es capaz de mantenerse sentado solo	5
	- Dependiente	0
Deambular	- Independiente, camina solo 50 metros	15
	- Necesita ayuda física o supervisión para caminar 50 metros	10
	- Independiente en silla de ruedas sin ayuda	5
	- Dependiente	0
Escalones	- Independiente para bajar y subir escaleras	10
	- Necesita ayuda física o supervisión para hacerlo	5
	- Dependiente	0

Máxima puntuación: 100 puntos (90 si va en silla de ruedas)

Grado	Grado de dependencia
< 20	Total
20-35	Grave
40-55	Moderado
≥ 60	Leve
100	Independiente

### Escala de Fischer de Hemorragia Subaracnoidea.

GRADO I	No sangre cisternal.
GRADO II	Sangre difusa fina, < 1 mm en cisternas verticales.
GRADO III	Coágulo grueso cisternal, >1 mm en cisternas verticales .
GRADO IV	Hematoma intraparenquimatoso, hemorragia intraventricular, +/- sangrado difuso.

### Hunt y Hess

Hunt WE, Hess RM. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms. J Neurosurg 1968;28:14-20

Grados	Criterios
0	Aneurisma no roto
I	Asintomático, o leve cefalea y leve rigidez de nuca
Ia	Consciente, sin signos meníngeo pero déficit focal
II	Cefalea o rigidez de nuca moderada o severa o paresia de par craneal
III	Somnoliento o confuso o con focalización neurológica leve.
IV	Estuporoso o déficit neurológico moderado o severo
V	Coma profundo .Moribundo, con insuficiencia de los centros vitales y rigidez extensora

Se añade un grado más en enfermedades sistémicas severas o en vasoespasma severo



# Escala Glasgow

La *escala de Glasgow* (GCS, *Glasgow Coma Scale*) es una escala que se usa para medir el nivel de conciencia de un paciente con traumatismo craneoencefálico. Por su fácil aplicación su uso se aplica no solo en pacientes con traumatismo craneoencefálico en varios estudios como exámenes neurológicos.

Para determinarlo se utilizan como indicadores la apertura ocular, la respuesta verbal y la respuesta motora.

escala glasgow nivel de conciencia del paciente con traumatismo craneo encefálico

## Apertura ocular

- Espontánea: **4**
- Al estímulo verbal (al pedírselo): **3**
- Al recibir un estímulo doloroso: **2**
- No responde: **1**

## Respuesta verbal

- Orientado: **5**
- Confuso: **4**
- Palabras: **3**
- Sonidos incomprensibles: **2**
- No responde: **1**

## Respuesta motora

- Cumple órdenes expresadas por voz: **6**
- Localiza el estímulo doloroso: **5**
- Retira ante el estímulo doloroso: **4**
- Respuesta en flexión (postura de decorticación): **3**
- Respuesta en extensión (postura de descerebración): **2**
- No responde: **1**

Los valores de los tres indicadores se suman y dan el resultado en la escala de Glasgow. El nivel normal es 15 (4 + 5 + 6) que corresponde a un individuo sano. El valor mínimo es 3 (1 + 1 + 1).

La puntuación obtenida es empleada para determinar estado clínico del paciente, pronóstico, indicaciones terapéuticas y realizar un seguimiento del estado neurológico.

## WFNS

Escala de la World Federation of Neurological Surgeon's para la clasificación de la hemorragia subaracnoidea

Grados WFNS	Escala GCS	Déficit Motor
I	15	Ausente
II	14 - 13	Ausente
III	14 - 13	Presente
IV	12 - 7	Presente o ausente
V	6 - 3	Presente o ausente

Los casos que no han sangrado se clasifican como "0".

El defecto motor debe ser mayor (afasia y/o hemiparesia o hemiplejia).

## HOJA DE CONSENTIMIENTO

### INFORMADO

Se me ha informado. Que el personal médico de este servicio cuenta ampliamente con la experiencia, para mi cuidado y manejo durante mi procedimiento y aun así, no me exime de presentar complicaciones.

Y que soy responsable de comunicar mi decisión y lo antes mencionado a mi familia.

En virtud de lo anterior, doy mi consentimiento por escrito para que los médicos que lleven a cabo los procedimientos que consideren necesarios para realizar la cirugía o procedimiento medico al que he decidido someterme, con la administración del medicamento: citicolina , en el entendido que si ocurren complicaciones en la aplicación de dicho medicamento, no existe conducta dolosa.

#### ACEPTO CONSENTIMIENTO

NOMBRE Y FIRMA MEDICO

NOMBRE Y FIRMA DEL

PACIENTE O REPRESENTANTE

MEXICO D.F A LOS,.....DIAS DEL..... AÑO 2010