



**| UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POST GRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION REGIONAL EN MICHOACAN**



TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICINA DE URGENCIAS

**UTILIDAD DEL ELECTROCARDIOGRAMA COMO VALOR PRONOSTICO EN
PACIENTES CON DIAGNOSTICO EVENTO VASCULAR CEREBRAL EN EL HGR No.1**

PRESENTA

**DR CAMACHO LUPIAN ARNULFO. Mat 10786775
RESIDENTE DE TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA DE
URGENCIAS**

**HGR No.1 Morelia Michoacán
Correo electrónico: arnulfocamacholupian@hotmail.com**

ASESOR

**Dr. Martín Domínguez Cisneros
MEDICO URGENCIOLOGO ADSCRITO AL HGR No.1**

**Correo electrónico: docma0506@hotmail.com
Matrícula: 10609407**

COASESOR

**Dr. José Luis Cortés Jaimes/ Dr Carlos Añorve Gallardo
MEDICOS URGENCIOLOGOS ADSCRITOS AL HGR No.1
Correo electrónico: joseluis cortesjaimes@hotmail.com/ carlos_edvino@hotmail.com**

MORELIA, MICH. 2015



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.

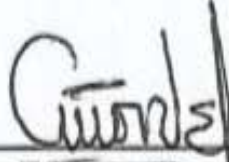
FIRMAS DE AUTORIZACION



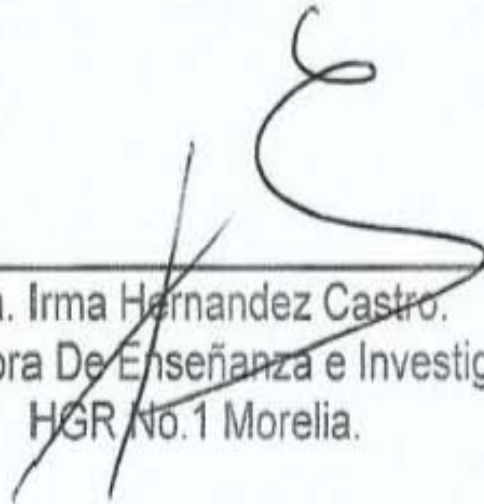
Dr. Martin Dominguez Cisneros
Asesor De Tesis



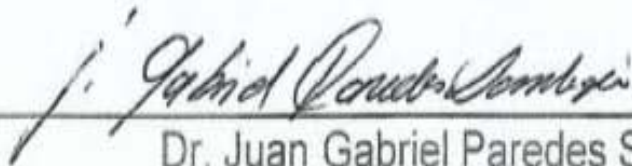
Dr. Jose Luis Cortes Jaimes
Coasesor De Tesis



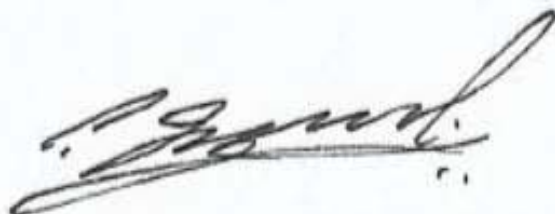
Dr. Carlos E. Añorve Gallardo.
Profesor Titular Del Curso De Especializacion
En medicina De Urgencias.



Dra. Irma Hernandez Castro,
Coordinadora De Enseñanza e Investigacion
HGR No.1 Morelia.



Dr. Juan Gabriel Paredes Saralegui.
Coordinador Delegacional De Planeacion y Enlace
Institucional Delegacion Michoacan.



Dr. Edgardo Hurtado Rodriguez.
Coordinador Auxiliar Medico De Educacion En Salud

INDICE

Resumen	4
Abstract	5
Marco Teórico	6
Justificación	10
Planteamiento del Problema	11
Objetivos	12
Hipótesis	13
Materiales y Métodos	14
Operacionalización de las Variables	16
Metodología	17
Recursos	18
Aspectos Éticos	19
Cronograma	20
Resultados	21
Discusión	29
Conclusión	33
Anexos	35
Bibliografía	39

RESUMEN

Utilidad del electrocardiograma como valor pronostico en pacientes con diagnostico evento vascular cerebral en el HGR no.1

Camacho LA ¹, Domínguez CM ², Cortés JJ ³

¹ Residente de medicina de urgencias ^{2,3} Médicos Urgenciólogos HGR No.1

Introducción: La frecuencia con que se presenta la enfermedad cerebrovascular a nivel mundial, ha permitido la valoración de factores de riesgo, para esta patología. Son bien conocidos los cambios electrocardiográficos que se presentan en esta entidad, sin embargo se quiere observar y evaluar cuáles de éstos nos permite estimar un pronóstico con el objeto de identificar los pacientes con mayor riesgo de presentar desenlace fatal.

Objetivo: Determinar la utilidad del electrocardiograma como valor pronostico en pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral en el HGR No.1

Materiales y Métodos: Estudio prospectivo, analítico, observacional, transversal en pacientes que ingresen al servicio de urgencias con cuadro clínico compatible de EVC hemorrágico del periodo comprendido de enero a diciembre del 2013 en el HGR No.1 de Morelia Michoacán en 122 pacientes afectados de enfermedad cerebrovascular (evento isquémico, hemorragia subaracnoidea o hemorragia intraparenquimatosa) desarrollada en el transcurso de las primeras 48 horas en relación a su ingreso al servicio de urgencias.

Resultados: Se encontró que la prolongación del QTc es significativamente predictor de mortalidad, Odds ratio (IC 95%) 7.31 (1.6-33.21). Al hacer análisis multivariado, el QTc asociado con género masculino, hipertensión arterial, signos electrocardiográficos de crecimiento de cavidades, trastornos de la onda T, del segmento ST, de conducción y de infarto antiguo, el Odds ratio (IC 95%) es 14.15 (1.75-113.91). La fibrilación auricular se encontró significativamente relacionada con eventos isquémicos ($p = 0.012$).

Conclusión: Se concluye que la prolongación del intervalo QTc es predictor de riesgo de fallecer por enfermedad cerebrovascular aguda durante el período de hospitalización en este grupo de pacientes, cuando la isquemia ocurre en las 48 horas a su ingreso.

Palabras Clave: Electrocardiograma, Valor pronostico, Evento Vascular Cerebral

ABSTRACT

Utility of the electrocardiogram as a prognostic value in patients with cerebrovascular disease diagnosis in the HGR no.1

Camacho LA ¹, Domínguez CM ², Cortés JJ ³

Third-year resident in emergency medicine, ¹ Medical EPs HGR No.1^{2,3}

Introduction: The frequency of cerebrovascular disease occurs worldwide, has enabled the assessment of risk factors for this condition. Are well known electrocardiographic changes that occur in this entity, however you want to observe and evaluate which of these allows us to estimate a prediction in order to identify patients with increased risk of fatal outcome

Objective: To determine the usefulness of the electrocardiogram as a prognostic value in patients with cerebral vascular event in the HGR No.1

Materials and Methods: A prospective, analytical, observational, cross-sectional study in patients admitted to the ED with consistent clinical picture of hemorrhagic stroke in the period January to December 2013 in the General Hospital No. 1 of Morelia Michoacan in patients with disease stroke (ischemic event, subarachnoid hemorrhage or intraparenchymal hemorrhage) developed during the first 48 hours in relation to their income to the emergency room.

Results: We found that QTc prolongation is significant predictor of mortality, Odds ratio (95% CI) 7.31 (1.6-33.21). Upon multivariate analysis, QTc associated with male gender, hypertension, electrocardiographic signs of increased cavity, disorders of the T wave, ST segment, driving and old infarction, the odds ratio (95% CI) is 14.15 (1.75-113.91). Atrial fibrillation was significantly associated with ischemic events ($p = 0.012$).

Conclusion: We conclude that QTc prolongation is a predictor of risk of death due to acute cerebrovascular disease during the period of hospitalization in this group of patients when ischemia occurs within 48 hours of your income.

Keywords: EKG, Prognostic value, Cerebral Vascular Event

MARCO TEORICO:

La Organización Mundial de la Salud define la ECV como el desarrollo de signos clínicos de alteración focal o global de la función cerebral, con síntomas que tienen una duración de 24 horas o más, o que progresan hacia la muerte y no tienen otra causa aparente que un origen vascular. En esta definición se incluyen la hemorragia subaracnoidea, la hemorragia no traumática, y la lesión por isquemia. ⁽¹⁾

Los criterios para la subclasificación de los diferentes tipos de ECV no han sido establecidos, y varían según las diferentes publicaciones. La clasificación más simple de la ECV es la siguiente: ⁽²⁾

- a) **ECV Isquémica:** En este grupo se encuentra la Isquemia Cerebral transitoria (ICT), el infarto cerebral por trombosis, el infarto cerebral por embolismo y la enfermedad lacunar.

- b) **ECV Hemorrágica:** En este grupo se encuentra la hemorragia intracerebral (parenquimatosa) y la hemorragia subaracnoidea (HSA) espontánea.

La ECV, para algunos centros hospitalarios constituye la tercera causa de muerte, y una de los más importantes motivos de consulta. La ECV es la causa de 10% a 12% de las muertes en los países industrializados, la mayoría (88%) en personas mayores de 65 años. Durante los últimos años este porcentaje tiene una tendencia a disminuir, al parecer por la modificación de los factores de riesgo, los cuales de alguna manera podrían influir en la historia natural de la enfermedad. ⁽³⁾

La fisiopatología del daño por la oclusión cerebrovascular puede ser separada en dos procesos secuenciales: de una parte los eventos vasculares y hematológicos que causan la reducción inicial y la subsecuente alteración del flujo sanguíneo cerebral local, y de otra, las anomalías celulares inducidas por la hipoxia y anoxia que producen la necrosis y muerte neuronal.⁽⁴⁾

Durante la isquemia se reduce o se pierde la entrega de oxígeno y de glucosa al tejido nervioso. En este punto la circulación colateral puede mantener el flujo sanguíneo en la área circundante, con un compromiso menos severo en dicha zona con respecto a las áreas

más distales (penumbra isquémica). Esta isquemia parcial e incompleta es la responsable de la dinámica temporal y espacial del infarto. La lisis espontánea o farmacológica del trombo inicia la reperfusión en el área isquémica. ^(1,5)

La ECV hemorrágica constituye alrededor del 10% de todos los casos de ECV. Se presenta generalmente en personas mayores de 50 años, hipertensas, en las cuales suele iniciarse de manera abrupta hasta en un tercio de los pacientes, o de forma gradual en minutos a horas (en dos tercios de los pacientes), con pérdida de la conciencia (50%), letargia (25%), estupor (25%), cefalea (50%), náuseas, vómito (50%), y déficits neurológicos de acuerdo a la presentación de la hemorragia en el SNC. La hemorragia intracerebral es el resultado de la ruptura de cualquier vaso sanguíneo dentro de la cavidad craneana. Las lesiones hemorrágicas cerebrales son petequiales, en forma de cuñas, masivas en ganglios basales, o lobares. ⁽⁶⁾

El factor etiológico más importante es la hipertensión arterial (70-90%) la cual predispone a la ruptura de vasos penetrantes de pequeño calibre (80-300 micras), que se derivan de manera directa de grandes arterias (cerebral media, cerebral anterior, basilar), y que por las características especiales de su pared arterial son susceptibles al daño por la hipertensión. ⁽⁷⁾

Estos factores anatómicos condicionan que la ubicación de las hemorragias intracerebrales asociadas a hipertensión sean más frecuentes en los ganglios basales (35-45%), sustancia blanca subcortical (25%), tálamo (20%), cerebelo (15%), y puente (5%). En 10% a 30% de los pacientes no se encuentra asociada la hipertensión. Las hemorragias de origen no hipertensivo ocurren en cualquier área del cerebro, pero frecuentemente están localizadas en la sustancia blanca subcortical lobar, y se asocian a aneurismas, malformaciones arteriovenosas, tumores, angiopatía amiloide, alteraciones de la coagulación, drogas simpático miméticas, y arteritis entre otros. ⁽⁸⁾

Las EVC hemorrágicas se pueden clasificar en: Hemorragia intracerebral y Hemorragia Subaracnoidea espontánea. ⁽¹⁾

La Hemorragia Subaracnoidea es una enfermedad con compromiso multisistémico dentro del que destaca el involucro cardíaco. La incidencia de las alteraciones electrocardiográficas en hemorragia subaracnoidea (HSA) es del 27 al 100% de acuerdo a

la serie revisada. Son más frecuentes en las primeras 48 a 72 horas y pueden persistir hasta por 12 días. ^(9,10)

La génesis de las alteraciones electrocardiográficas en la Hemorragia Subaracnoidea es fundamentalmente la disfunción hipotálamo-diencefálica secundaria al efecto irritativo de la sangre, la respuesta inflamatoria local y al incremento de la presión intracraneana, por otro lado son el epifenómeno de una compleja interacción cardio-autonómico-cerebral. ⁽¹¹⁾

Estos cambios fisiopatológicos a su vez inducen:

- a) Imbalance autonómico. Induce cambios en el flujo iónico transmembrana que modifica el potencial de acción del sistema de activación y conducción miocárdicos. Se ha demostrado que la estimulación del hipotálamo lateral se asocia a extrasistolia ventricular y la estimulación de la región posterolateral produce cambios en el complejo QRS, el segmento ST y la onda T. Por su relación con la amígdala y el hipocampo, la disfunción hipotalámica predispone a cambios en la repolarización miocárdica. ^(12, 13)
- b) Tormenta de catecolaminas. La disfunción miocárdica, la necrosis en bandas de contracción y los cambios electrocardiográficos y ecocardiográficos en la Hemorragia Subaracnoidea están en estrecha relación con tormenta de catecolaminas, las que se incrementan de 15 a 30 veces cuando se presenta el sangrado, sobre todo cuando hay compromiso de las cisternas de la base. El incremento en los marcadores de lesión miocárdica como la troponina I y la CPK-
visadaMB están en relación con la gravedad de la Hemorragia Subaracnoidea y la descarga de catecolaminas. ^(14,15)
- c) Hipertensión intracraneana. El incremento de la presión intracraneana se asocia a alteraciones hemodinámicas y electrocardiográficas como fue descrito por Harvey Cushing en 1903. Las modificaciones en la presión intracraneana en la Hemorragia Subaracnoidea induce, además de la lesión diencefálica, la activación de fibras originadas en el cerebro ventral lo que se asocia a bradicardia y extrasístoles ventriculares. ⁽¹⁶⁾

Las alteraciones electrocardiográficas que se presentan en una Hemorragia subaracnoidea se asocian a una mayor lesión miocárdica, alteraciones en el patrón contráctil y mal pronóstico, y habitualmente están relacionadas a cuadros de Hemorragia subaracnoidea grave, por lo que el monitoreo en este escenario tiene que ser más estrecho y las maniobras terapéuticas iniciarse de manera temprana. Por otro lado, los cambios observados en el electrocardiograma pueden ser semejantes a los que se presentan en la isquemia miocárdica aguda, por lo que el diagnóstico diferencial debe de tenerse en mente, sobre todo cuando se asocian a incremento en los niveles de troponina I y a cambios en el patrón contráctil observado en la ecocardiografía. ^(17,18)

Uno de los cambios principales dentro del EVC se encuentra el alargamiento del segmento QT, el cual de manera normal oscila entre 350-480 milisegundos aproximadamente. el cual mide el tiempo en que se restablece la carga eléctrica del corazón después de cada latido. La gente que tiene un intervalo QT más prolongado es más vulnerable a tener un rítmico cardíaco anómalo o arritmia, sufrir desmayos, pérdida del conocimiento o incluso presentar muerte súbita. ⁽¹⁹⁾

JUSTIFICACION

La enfermedad cerebrovascular tiene una incidencia mundial de 150 a 200 por 100 mil habitantes/año, con una prevalencia de 5 millones, En México ocupa el sexto lugar como causa de mortalidad general precedida de DM2 y enfermedades hepáticas, incluyendo cirrosis.

Es importante el impacto que sobre la pérdida en la calidad (y cantidad) de vida genera todas las formas clínicas de la enfermedad cerebrovascular, la esperanza de vida ajustada por discapacidad, se ha encontrado un impacto negativo de la enfermedad que transita desde 1.5% hasta el 4%

Las alteraciones del electrocardiograma (ECG) son un hecho relativamente frecuente en pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA), y se han descrito hasta en el 70-80% de los casos.

El electrocardiograma es un estudio paraclínico de bajo y no invasivo que nos permite evaluar a través de los cambios que se presentan si se encuentra lesión miocárdica relacionada con la enfermedad cerebro vascular

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Entre las principales alteraciones electrocardiográficas que se presentan en el EVC hemorrágico se encuentran el intervalo QT, asociado también a alteraciones del ritmo y la conducción cardíaca. Tales cambios no traducen necesariamente la presencia de una disfunción cardíaca clínicamente relevante que empeore el pronóstico de estos pacientes. Sin embargo, su aparición puede retrasar la intervención quirúrgica indicada con carácter urgente, así como valorar la asociación de tales cambios con la evolución clínica.

Ninguno de los cambios en el EKG identifica específicamente el proceso central, pero ciertas condiciones patológicas dentro de las cuales la hemorragia intracerebral observa cambios hasta en el 60%-70% de los casos, en el 40%-60% de las hemorragias subaracnoideas por lo que la interpretación de los cambios es complicada por la ocasional elevación de las enzimas cardíacas.

¿Es útil el electrocardiograma como valor pronóstico en pacientes con diagnóstico de evento vascular cerebral en el HGR No1?

OBJETIVOS

- Objetivo general

Determinar la utilidad del electrocardiograma como valor pronóstico en pacientes con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral en el HGR No.1

- Objetivos Específicos:

1. Determinar las variables sociodemográficas de la población en estudio
2. Asociación del tiempo de evolución del EVC con los cambios electrocardiográficos encontrados
3. Determinar el tipo y localización más frecuente del EVC en la población en estudio.
4. Asociar el tiempo de en qué se presentan los cambios electrocardiográficos y el inicio de complicaciones.

HIPOTESIS DE TRABAJO

El electrocardiograma es útil como valor pronostico en pacientes con diagnóstico de Evento Vascular Cerebral.

MATERIALES Y METODOS

- Diseño
 - Estudio prospectivo, analítico, observacional, transversal
- Población, lugar y tiempo de estudio
 - Pacientes que ingresaron al servicio de urgencias con cuadro clínico compatible de EVC hemorrágico del periodo comprendido de enero a diciembre del 2013 en el HGR No. de Morelia Michoacán
- Muestreo
 - Muestreo no probabilístico, muestreo por conveniencia.
- Criterios de inclusión
 - Pacientes con diagnostico tomográfico de EVC hemorrágico dentro de las primeras 48 horas.
 - Paciente de cualquier edad y sexo
 - Paciente que cuente con EKG de 12 derivaciones al momento de su ingreso.
- Criterios de Exclusión
 - Pacientes con EVC de origen isquémico.
 - Pacientes con diagnóstico de Cardiopatía Isquémica crónica
 - Pacientes con Valvulopatías.
- Criterios de Eliminación
 - Pacientes que no firmen consentimiento informado
 - Pacientes que no cuenten con expediente completo al momento del estudio

- Variables:

Evento Vascular Cerebral: Cualitativa, Independiente, Ordinal

Cambios electrocardiográficos: Cualitativa, Dependiente, Ordinal

Edad: Independiente, Ordinal, Cuantitativa

Género: Dicotómica, Cualitativa, nominal.

Estados comórbidos: Cualitativa, nominal, Independiente

Mortalidad: Cuantitativa, Dependiente, Ordinal

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Clasificación de variable	Medición de la variable	Análisis Estadístico
EVC	Desarrollo de signos clínicos de alteración focal o global de la función cerebral, con síntomas que tienen una duración de 24 horas o más, o que progresan hacia la muerte y no tienen otra causa aparente que un origen vascular	Resultado de la ruptura de cualquier vaso sanguíneo dentro de la cavidad craneana corroborado a través de estudio tomográfico.	Cualitativa Independiente Ordinal	-Hemorragia Subaracnoidea -Hemorragia Intraparenquimatosa -Hemorragia subdural EVC Isquemico	Proporciones
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Años que una persona ha vivido a partir de su nacimiento al momento del estudio	Independiente Ordinal Cuantitativa	En años cumplidos	X, DE Proporciones
Género	Características genotípicas y fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer	La división del género humano en dos grupos mujer u hombre, la persona pertenece a uno de estos grupos.	Cualitativa Nominal dicotómica	Femenino Masculino	Proporciones
Intervalo QT	Método diagnóstico no invasivo que registra la actividad eléctrica del corazón	Lesión miocárdica, alteraciones en el patrón contráctil y mal pronóstico, y habitualmente están relacionadas a cuadros de Hemorragia subaracnoidea grave	Cuantitativa Dependiente Ordinal	QT Normal 350-480 milisegundos QT Prolongado Mayor a 480 milisegundos	Frecuencia Porcentaje
Estados Comórbidos	Estados patológicos presentados por el paciente coexistiendo al momento de la enfermedad cerebrovascular	.Estados patológicos relacionados o no al EVC de tipo hemorrágico que se presentan en el paciente	Cualitativa Independiente Nominal	Hipertensión Arterial Diabetes mellitus Enfermedad Cardíaca Dislipidemia Obesidad Tabaquismo Alcoholismo	Proporciones
Mortalidad	Número de fallecimientos de una población en concreto por cada 1000 habitantes, durante un período de tiempo determinado, este puede ser durante un año.	Número de pacientes fallecidos por enfermedad cerebrovascular y QT prolongado	Cuantitativa Dependiente Ordinal	Fallecidos por ECV y QT prolongado entre el total de pacientes atendidos por enfermedad cerebrovascular	Frecuencia Porcentaje

METODOLOGIA:

Se realizó un estudio prospectivo, transversal, analítico y observacional que se llevará a cabo de enero a diciembre del 2013 en todos los pacientes que ingresen al servicio de Urgencias con datos clínicos compatibles de EVC de tipo hemorrágico en el Hospital General Regional No.1 de Morelia Michoacán, lo cual se corroborará con estudio tomográfico; se evaluarán variables sociodemográficas, edad, sexo, así como situaciones comórbidas. Se dividirán al total de los pacientes en tres grupos, Grupo A pacientes con diagnóstico de Hemorragia Subaracnoidea, Grupo B con hemorragia intraparenquimatosa y Grupo C con hemorragia subdural; se realizará un electrocardiograma y se interpretará de manera tradicional evaluando, Ritmo, Frecuencia Cardíaca, Eje, Alteraciones de ritmo, de conducción, de repolarización incluyendo la medición de QT corregido, signos de infarto o crecimiento de cavidades.

Se obtendrá la interpretación de las imágenes diagnósticas y de esta manera se registrará la información sobre la enfermedad cerebrovascular y la arteria comprometida.

ANALISIS ESTADISTICO

Se creará una base de datos en programa SPSS V.20 con las diferentes variables, realizando una descripción de las variables sociodemográficas y su relación con supervivencia o muerte, utilizando tablas y cálculos de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión según sea el caso de las variables.

Se realizará un análisis bivariado para obtener riesgo relativo indirecto (Odds Ratio) en relación con la variable electrocardiográfica, la comorbilidad y la enfermedad cerebrovascular y el fallecimiento del paciente.

RECURSOS:

Recursos Humanos:

Para la realización de este estudio se contara con:

- Investigador, Asesor temático y metodológico
- Medico Radiólogo

Recursos Materiales:

- Equipo de Cómputo, hojas, lápices.
- Tomógrafo

Recursos Físicos:

- Área de Urgencias del HGR No.1
- Área del servicio de Rx. (Tomografía)

Recursos financieros

- Propios de investigador y HGR No 1
- No cuenta con financiamiento externo.

ASPECTOS ETICOS

Este proyecto de investigación tiene normas éticas establecidas de acuerdo a la declaración de Helsinki donde especifica más detalladamente la investigación clínica, reflejando cambios en la práctica médica desde el término "experimentación humana" usado en el Código de Núremberg con los principios básicos. El principio básico es el respeto por el individuo (Artículo 8), su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones informadas (consentimiento informado) (Artículos 20, 21 y 22) incluyendo la participación en la investigación, tanto al inicio como durante el curso de la investigación. El deber del investigador es solamente hacia el paciente (Artículos 2, 3 y 10) o el voluntario (Artículos 16 y 18), y mientras exista necesidad de llevar a cabo una investigación (Artículo 6), el bienestar del sujeto debe ser siempre precedente sobre los intereses de la ciencia o de la sociedad (Artículo 5), y las consideraciones éticas deben venir siempre del análisis precedente de las leyes y regulaciones (Artículo 9).

El reconocimiento de la creciente vulnerabilidad de los individuos y los grupos necesita especial vigilancia (Artículo 8). Se reconoce que cuando el participante en la investigación es incompetente, física o mentalmente incapaz de consentir, o es un menor (Artículos 23 y 24) entonces el permiso debe darlo un sustituto que vele por el mejor interés del individuo. En este caso su consentimiento es muy importante (Artículo 25) (15), en conjunto con lo estipulado en la Ley General de Salud en Materia de Investigación para Salud como marca el artículo 17 de esta Ley siendo un estudio de investigación de riesgo II (Riesgo mínimo) y se hará una vez autorizado por el Comité Local de Investigación Médica.

CRONOGRAMA

Actividad	Oct - Dic 2013			Ene -Feb 2013		Marzo - Junio 2014				Julio 2014 – Febrero 2015		
Selección, análisis y planteamiento del proyecto	X											
Revisión de la literatura		X										
Formulación de objetivos		X										
Metodología: diseño, variables, muestra, muestreo		X	X									
Presentación y autorización ante el Comité Local de Investigación			X	X	X							
Recolección de datos						X	X	X				
Captura y análisis de datos									X			
Redacción de Tesis										X		
Titulación											X	X

RESULTADOS:

Los pacientes atendidos en el servicio de Urgencias del HGR No.1 en el período de estudio por enfermedad cerebrovascular (ECV) fueron 192. De éstos, el 24.79% (n=122) cumplían los criterios de inclusión, de los cuales fallecieron 27.8% (n=34). Los pacientes no incluidos no cumplían criterios debido a que principalmente llegaban al hospital con más de 48 horas de evolución, demora en la realización de la tomografía y/o el electrocardiograma.

La distribución por género fue 54 hombres corresponde al 44.26% (n=54) y 68 mujeres; la distribución por grupos etáreos se observa en la tabla 1.

La edad promedio para los hombres fue de 66.5 años y la edad promedio para las mujeres fue de 68.5 años. La distribución de la mortalidad por género y grupo etáreo se observa en las Tablas 2 y 3.

La relación entre comorbilidad y riesgo de morir se describe en la Tabla 4.

Se analizó la mortalidad con relación a las arterias comprometidas, el tipo de ECV y los cambios electrocardiográficos. Adicionalmente se analizó la relación entre cambios electrocardiográficos, tipo de enfermedad cerebrovascular y arteria comprometida.

En la Tabla 1 se observa que en la distribución por género, el grupo femenino se presenta con el 55.73% de la población y llama la atención que en el grupo mayor de 65 años también predominó en el mismo género. En la distribución por grupos etáreos el 60.65% de los pacientes son mayores de 65 años, el 33.6% de los pacientes está en edad media y el 5.7% de los pacientes son menores de 40 años. Los extremos de la distribución de las edades están entre 14 y 81 años.

La mortalidad encontrada en el estudio fue de 34 pacientes representando el 27.86% de la muestra, siendo más significativa en el género femenino con 21 pacientes, es decir, el 61.76% del total de fallecidos, y para el género masculino fue tan sólo del 38.24%.

De los 88 pacientes sobrevivientes (72.13%) la participación del género femenino fue del 53.4%; con estos valores se obtiene una razón de 1.15 mujeres fallecidas por cada mujer no fallecida.

El grupo etéreo donde se encuentran la mayoría de los pacientes fallecidos corresponde al de mayores de 65 años, con 20 pacientes de la población de estudio. De acuerdo con la Tabla 3 se puede afirmar que hay un predominio de fallecimientos en el grupo de 40-65 años (31.7%). En contraste con el 27.02% de los fallecidos en el grupo de mayores de 65 años.

En la Gráfica 2 se describen y se analizan las variables recolectadas durante la obtención de la historia clínica y se calculan los riesgos relativos indirectos con relación a la mortalidad. De esta información se puede concluir que los pacientes que ingresan en un estado de conciencia alerta tienen un factor de protección para fallecer por ECV.

El evento más frecuente fue el isquémico con el 63.93% de los pacientes, seguido de la hemorragia subaracnoidea con el 27.04% de los pacientes. Al analizar los parámetros de riesgos relativos asumiendo como desenlace final el fallecimiento, se encontró que los **pacientes con hemorragia subaracnoidea tienen 2.54 veces mayor riesgo de morir que los** pacientes que tienen otro tipo de enfermedad cerebrovascular.

No se discriminan los diferentes tipos de hemorragia intraparenquimatosa debido al escaso número de pacientes, y se analizan en conjunto para facilitar el análisis estadístico.

Cambios electrocardiográficos y relación con la mortalidad

En la Gráfica 3 se presentan los diferentes hallazgos electrocardiográficos encontrados en los pacientes fallecidos como en los no fallecidos, para cada variable se calculó el riesgo relativo indirecto, asumiendo como desenlace final el fallecimiento. Solamente se demostró riesgo significativo en la medida del intervalo QT corregido. Los pacientes que tienen intervalo QT mayor de 420 mseg poseen 7.31 veces mayor riesgo de fallecer.

Análisis multivariado de los cambios electrocardiográficos en relación con mortalidad

En la Gráfica 4 se presentan los riesgos relativos indirectos (Odds Ratio) ajustados por análisis multivariado de regresión logística. Se observa que el intervalo QT corregido mayor de 420 mseg incrementó el riesgo en 14.15 veces, si el paciente es de género masculino, tiene hipertensión arterial, signos electrocardiográficos de crecimiento de cavidades, trastorno de la onda T, del segmento ST, anormalidades de conducción y signos de infarto antiguo del miocardio.

En la Gráfica 4 se observa mayor frecuencia de cambios electrocardiográficos en pacientes con hemorragia intraparenquimatosa que en los demás tipos de enfermedad cerebrovascular.

Llama la atención que la presencia de fibrilación auricular es estadísticamente significativa en pacientes con eventos isquémicos que en otros tipos de enfermedad cerebrovascular $p=0.012$.

La observación de la Gráfica 5 permite establecer que los cambios electrocardiográficos más frecuentes fueron la prolongación del intervalo QT corregido seguido de la fibrilación auricular, crecimiento de cavidades, trastorno del segmento ST y de la onda T.

La distribución de los cambios en las diferentes arterias pone de manifiesto que la arteria cerebral media es la que con más frecuencia presenta los cambios electrocardiográficos (Gráfica 5) no se observa un predominio característico electrocardiográfico por determinada arteria.

TABLAS Y GRAFICAS

Tabla 1 DISTRIBUCION SEGUN GENERO Y GRUPOS DE EDAD DE LOS PACIENTES CON ECV ADMITIDOS EN EL ESTUDIO

Rango de edad (años)	Hombre (n=54)	Mujer (n=68)	Total (n=122)
Menor de 40	4 (3.27%)	3 (2.45%)	7 (5.72%)
Entre 40 y 65	20 (16.39%)	21 (17.21%)	41 33.6%
Mayor de 65	30 (24.59%)	44 (36.06%)	74 60.65%
Total % con estos valores	(44.75%)	(55.73%)	

Tabla 2 DISTRIBUCION POR GENEROS Y RELACION CON MORTALIDAD

Género	Fallecido	No fallecido	Total
Masculino	13 (38.24%)	41 (46.60 %)	54
Femenino	21 (61.76%)	47 (53.40 %)	68
Total	34 (100%)	88 (100%)	122

Tabla 3 RELACION ENTRE MORTALIDAD Y GRUPO ETAREO

Grupo etáreo	Fallecido	Total	Mortalidad (%)
Menor de 40	1	7	14.28
Entre 40 y 65	13	41	31.7
Mayor de 65	20	74	27.02
Total	34	122	100

Tabla 4 CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS ASOCIADOS CON EL TIPO DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR

C

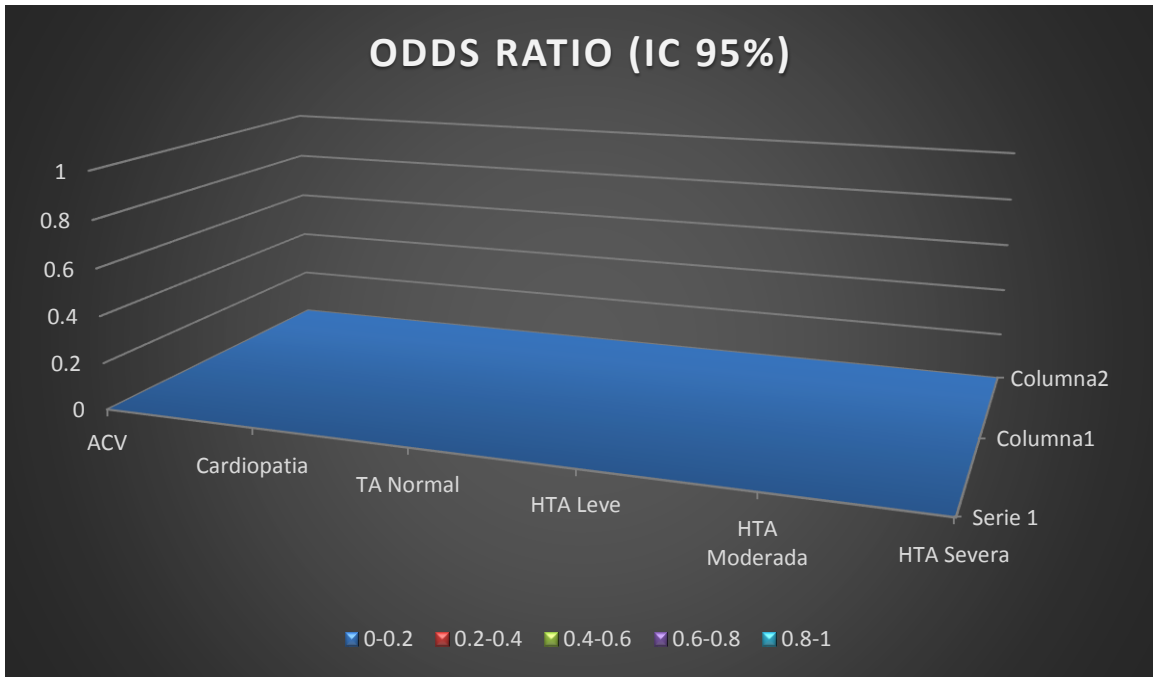
Cambio Electrocardiográfico	Hemorragia Intraparenquimatosa (9 pacientes)	Hemorragia Subaracnoidea(33 pacientes)	EVC Isquémico (78 pacientes)	P
Cambio en el ST	0	6	13	0.269
Bradicardia sinusal	0	2	9	0.616
Fibrilación auricular	0	3	24	0.012
Crecimiento de cav.	4	6	12	0.293
Trastorno de T	3	2	11	0.278
Trastorno de cond	3	4	8	0.331
Onda U	1	3	9	0.860
Infarto	1	3	9	0.950
QTc > 420 msg	7	23	54	
Total cambios EKG	19	52	149	
Relación cambio EKG/No. de pacientes	2.11	1.57	1.91	

Tabla 5. CAMBIOS ELECTROCARDIOGRAFICOS ASOCIADOS CON EL TIPO DE ARTERIA COMPROMETIDA

Cambio Electrocardiográfico	ACAD	ACAI	ACMD	ACMI	ACPD	ACPI
Fibrilación auricular	2	2	10	10	2	1
Trastorno del ST	1	1	4	10	1	2
Trastorno de T	0	3	4	8	0	1
Trastorno de conducción	0	2	7	4	0	2
Trastorno de conducción	0	2	7	4	0	2
CInfarto	1	1	4	6	0	1
Crecimiento ventricular	0	3	8	9	0	2
QTc > 420 msg	1	10	28	39	2	4

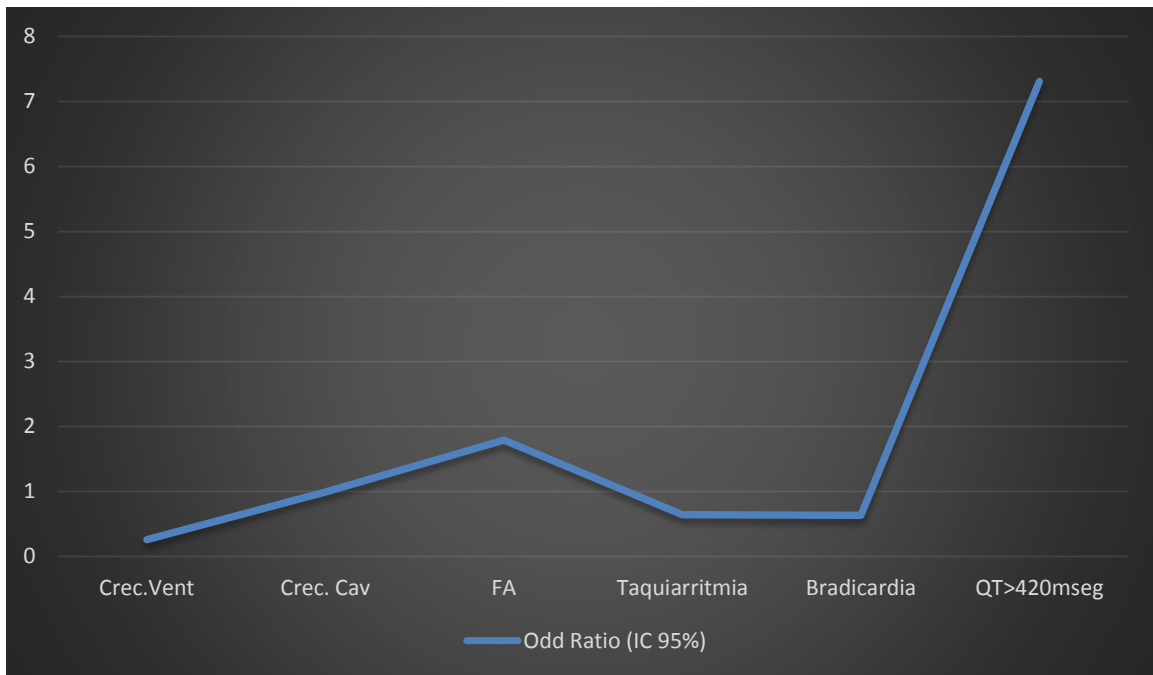
QTc < 420	4	1	9	15	1	3
-----------	---	---	---	----	---	---

Gráfica No.1

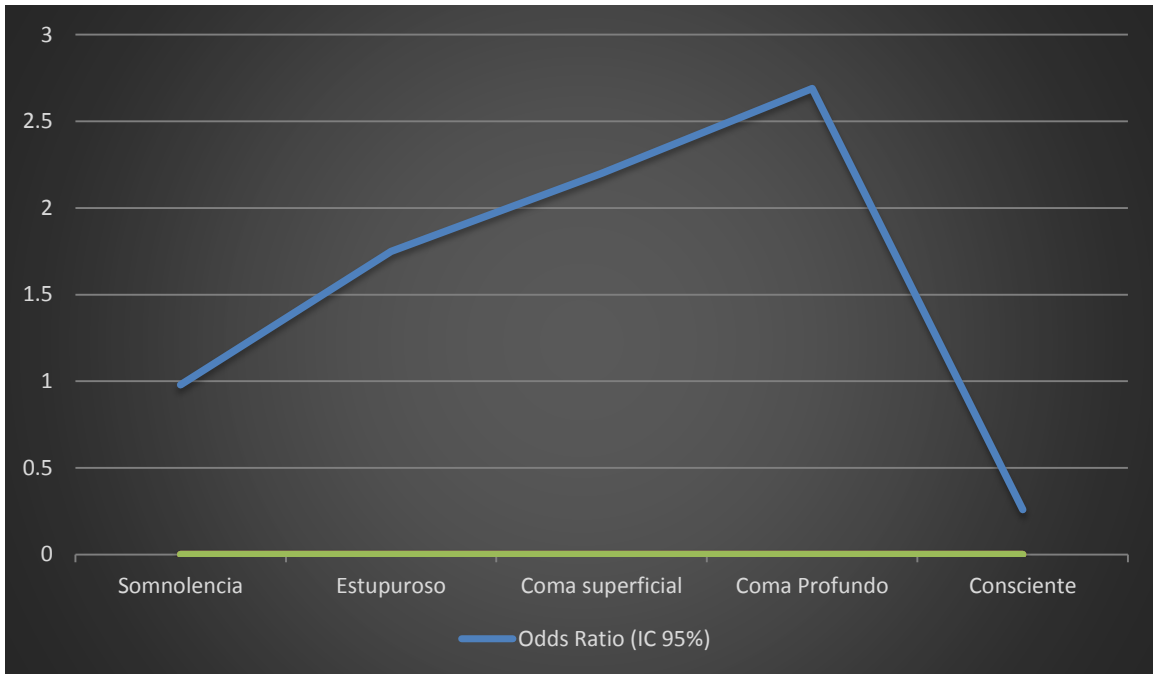


Gráfica No.2

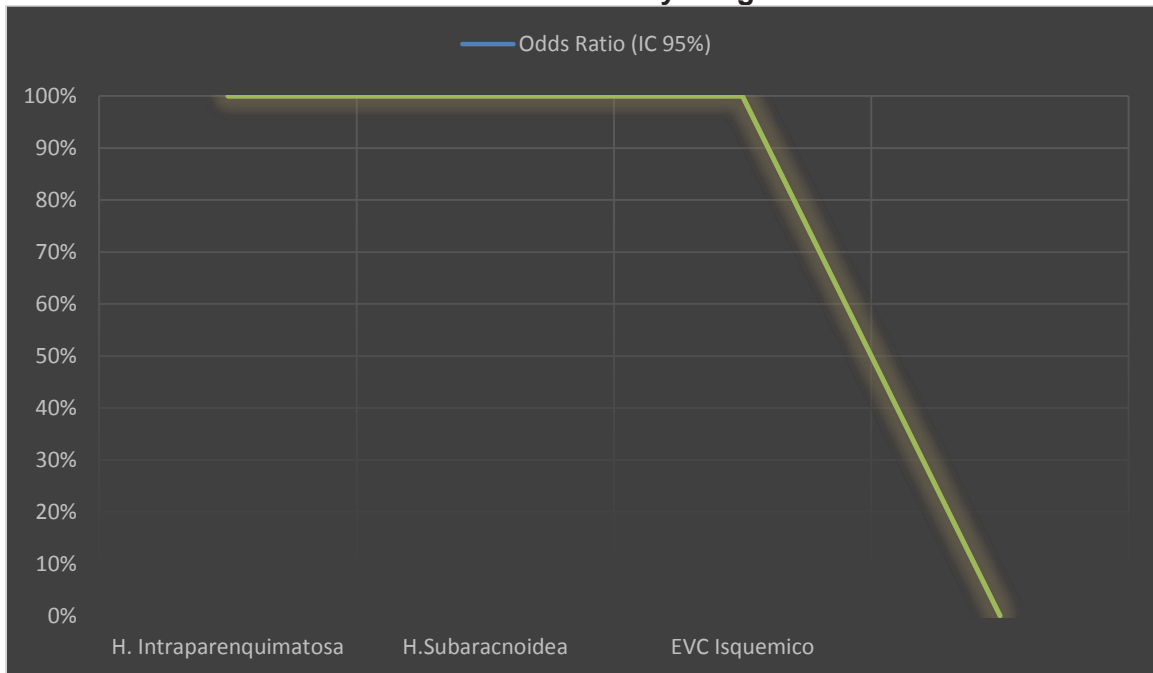
Cambios electrocardiográficos y su relación con mortalidad. Riesgos relativos.



Grafica No.3

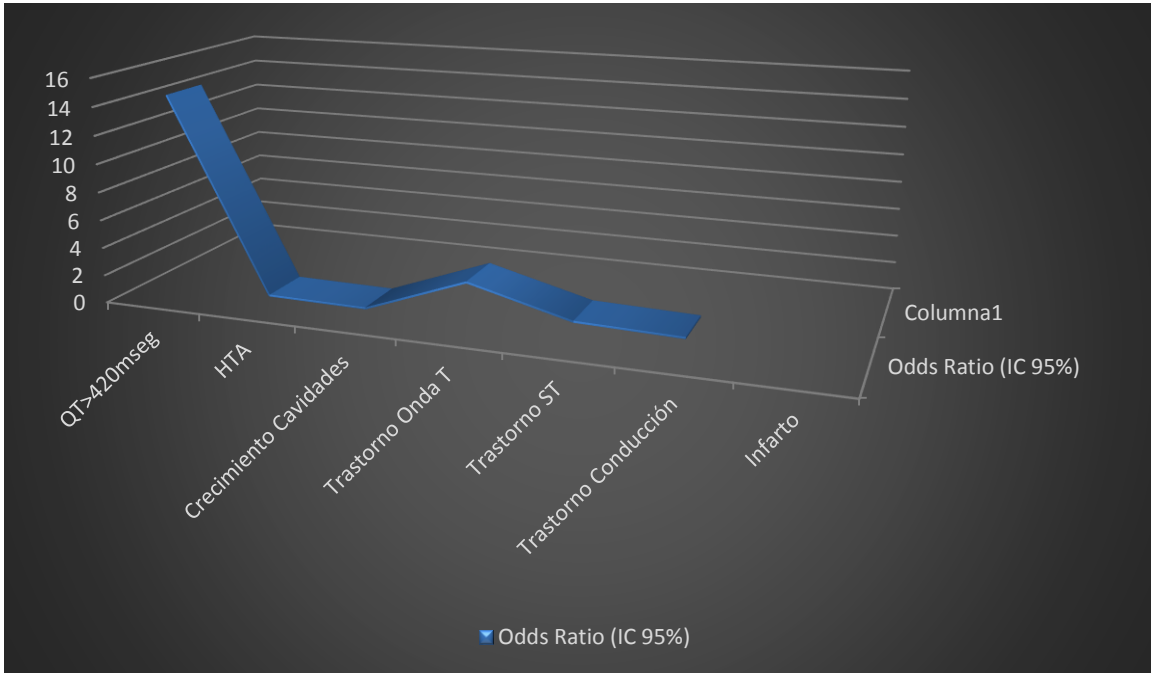


Grafica No.4
Relación entre comorbilidad y riesgo de morir.



Grafica No.5

Análisis multivariado de los cambios electrocardiográficos en relación con mortalidad. Riesgos relativos indirectos ajustados.



DISCUSION:

De acuerdo con el objetivo general del presente estudio, el cual es establecer el valor pronóstico del electrocardiograma en pacientes con ECV diagnosticado por imágenes radiológicas, teniendo como desenlace final la muerte, se pueden analizar los siguientes puntos:

Epidemiológicamente la mortalidad general de pacientes con ECV ya sea isquémico o hemorrágico es del 24%. En el presente estudio se encuentra una mortalidad general de 27.8% con un ligero predominio de grupos etáreos intermedios sobre los mayores de 65 años. La mortalidad en el género femenino es mayor que la de los hombres.

Según Abraham Arana la mortalidad en el primer año es de alrededor del 42 % con predominio en los hombres y aumenta directamente proporcional con la edad del paciente. Los españoles como Ferraras describen mortalidades del 4%-20%, con tendencia a disminuir en los países desarrollados a razón de 1% por año, como resultado del control de los factores de riesgo.

El valor pronóstico del electrocardiograma en relación con la mortalidad según el presente estudio se puede resumir así: la prolongación del intervalo QTc mayor de 420 mseg es la variable más significativa. De acuerdo con el análisis estadístico, el riesgo relativo indirecto representa 7.31 veces mayor riesgo de morir. Si se tiene en cuenta además las variables de género masculino el antecedente de hipertensión arterial y en electrocardiograma la presencia de signos de crecimiento de cavidades, trastornos de la onda T, del segmento ST, de anomalías de conducción y evidencia de infarto antiguo, el riesgo de morir se aumenta 14.15 veces.

Otros hallazgos electrocardiográficos frecuentes fueron cambios en el segmento ST, crecimiento de cavidades, trastorno de la onda T, trastornos de conducción, infarto antiguo de miocardio y presencia de onda U. Sin embargo, estas variables tomadas aisladamente, no tuvieron suficiente peso estadístico en relación con el riesgo de morir.

Entre los diferentes estudios revisados en la literatura no se encuentra una referencia al valor pronóstico de los cambios electrocardiográficos, teniendo como punto final la mortalidad en pacientes con enfermedad cerebrovascular.

Existen trabajos publicados como el de Rudehill que encontró en la hemorragia del lóbulo frontal, prolongación del QT e inversión de la onda T. Cruickshank encontró en pacientes con HSA que la combinación de onda T picuda, onda U grande y QT prolongado fue asociada con alta incidencia de mortalidad. Andreoli y Stober, en estudios por separado describieron la frecuencia hasta del 90% de arritmias severas, las cuales ocurren principalmente en el primer día, también encontraron prolongación del intervalo QT e hipopotasemia en muchos de estos pacientes.

Se encuentra un riesgo de 2.5 veces mayor de morir si se tiene una HSA en lugar de otro tipo de enfermedad cerebrovascular. Además se observa alta frecuencia de prolongación del intervalo QTc y cambios en el segmento ST, menos frecuentes fueron la onda U y los trastornos de la onda T. Por lo tanto, los resultados que aquí se presentan aportan un criterio adicional para tener en cuenta en el complejo estudio y evaluación pronóstica de estos pacientes.

Respecto al objetivo de describir los cambios electrocardiográficos en relación con el área cerebral lesionada, se encuentra que los eventos isquémicos son los más frecuentes, seguidos de la hemorragia subaracnoidea y por último de la hemorragia intraparenquimatosa. Teniendo como referencia estos tipos de ECV, los cambios electrocardiográficos más frecuentes asociados con el evento isquémico son: prolongación del QT, crecimiento de cavidades, trastornos de la onda T, trastorno del segmento ST, crecimiento de cavidades y fibrilación auricular. No hubo diferencias estadísticamente significativas de la frecuencia de los cambios entre los diferentes grupos. No hay mención específica en la literatura respecto a los cambios electrocardiográficos encontrados específicamente en hemorragia intraparenquimatosa, pero sí hay varios estudios como los de Myerburg RJ que hacen referencia a las muertes súbitas y que ocurren hasta en el 15% de los que mueren por HSA. Existe sustento para creer que son las arritmias ventriculares las que causan muerte súbita en estos pacientes.

En el presente estudio, no se encontraron dichas arritmias y sólo casos relativamente poco frecuente de fibrilación auricular. Estanol encontró que los más grandes predictores de mortalidad en los pacientes con HSA fueron la extensión del daño cerebral y el bajo nivel de conciencia. A este respecto nosotros encontramos que ingresar consciente al servicio de urgencia es un factor claro de protección para fallecer por enfermedad cerebrovascular. La enfermedad cerebrovascular isquémica en nuestro estudio presentó cambios similares a los encontrados por Goldstein y Dimana quienes en estudios separados encontraron con mayor frecuencia cambios caracterizados por prolongación del QT, anormalidades de la onda T, cambios en el segmento ST, presencia de onda U y onda Q. En este estudio se encontraron frecuencias altas principalmente: prolongación del intervalo QT corregido, fibrilación auricular, crecimiento de cavidades, trastorno del segmento ST, trastorno de onda T y, menos frecuente, infarto antiguo.

Basados en nuestros análisis, encontramos que la presencia de fibrilación auricular no constituye un factor de riesgo definitivo con respecto a la mortalidad. Sin embargo se encontró asociación estadísticamente significativa con eventos cerebrovasculares isquémicos.

La observación de cambios electrocardiográficos en relación con la arteria comprometida, encuentra en la literatura algunas referencias dentro de las cuales destacamos la de Yamour et al quien describe la relación entre hemorragia del lóbulo frontal y prolongación del QT e inversión de la onda T. Cropp y Manning también describen estos resultados.

En nuestro estudio encontramos predominantemente cambios a nivel de la arteria cerebral media que representan territorio del lóbulo parietal y temporal. No evidenciamos cambios característicos con relación a determinada arteria.

De la misma manera encontramos que la arteria cerebral media con predominio de la rama izquierda, es la más frecuentemente comprometida en todos los tipos de enfermedad cerebrovascular. En la literatura no hay información a este respecto.

En conclusión, este estudio hace un aporte a la literatura sobre los cambios electrocardiográficos que definen el riesgo de fallecer. Los resultados se deben entender como preliminares de otro estudio que abarque un mayor número de pacientes con el fin

de darle más peso a los hallazgos realizados incluyendo nuevas observaciones que permitan aportar datos adicionales respecto al pronóstico de estos pacientes.

CONCLUSION

De acuerdo con los resultados anteriormente descritos se hacen las siguientes conclusiones:

- La distribución por géneros es sensiblemente igual con ligero predominio del género femenino (55.73%).
- El grupo de edad mayor de 65 años predomina con el 60.65% sobre los grupos de edad intermedia 33.6%. Siendo escasa la población joven menor de 40 años (5.7%).
- La mortalidad encontrada fue de 34 pacientes, lo que corresponde al 27.8% de la población de estudio. De la distribución de la mortalidad por géneros se observa un predominio del género femenino con el 61.76% de los fallecidos.
- Al comparar la mortalidad dentro de los grupos etáreos, llama la atención que el grupo de edad intermedia presenta proporcionalmente una mortalidad ligeramente mayor que la de edad mayor (31.7 vs. 27.02%), respectivamente.

De acuerdo con este estudio se puede afirmar que:

1. Si un paciente presenta una enfermedad cerebro-vascular aguda e intervalo QT corregido mayor de 420 mseg., tiene 7.31 veces mayor riesgo de morir. Si además del QT corregido prolongado es de género masculino, tiene hipertensión arterial, crecimiento de cavidades, trastorno del segmento ST, trastorno de la onda T, trastorno de conducción e infarto, el riesgo de morir es 14.15 veces mayor
2. Si un paciente presenta hemorragia subaracnoidea tiene un riesgo de morir 2.5 veces mayor que si se presenta con un evento isquémico o con una hemorragia intraparenquimatosa.

3. Si el paciente ingresa al servicio de urgencias en estado de alerta tiene de por sí un factor de protección para no fallecer por enfermedad cerebrovascular. Odds ratio (IC-95%); 0.26 (0.09-0.74).
4. Se presentan cambios electrocardiográficos más frecuentemente en pacientes con hemorragia intraparenquimatosa y en pacientes que tienen compromiso de la arteria cerebral media. Es importante destacar que la asociación entre fibrilación auricular y evento isquémico es estadísticamente significativa $p=0.012$.
5. Los cambios electrocardiográficos más frecuentemente encontrados en todos los pacientes fueron: prolongación del intervalo QT, fibrilación auricular, crecimiento de cavidades y trastornos del segmento ST y cambios en la Onda T.
6. El tipo de evento cerebrovascular más frecuente fue el isquémico y se observó mayor compromiso del 54.9% en el territorio de la arteria cerebral media.

ANEXOS

Anexo 1: Consentimiento Informado

Anexo 2: Hoja de recolección de Datos

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ADULTOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(ADULTOS)**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN	
Nombre del estudio:	UTILIDAD DEL ELECTROCARDIOGRAMA COMO VALOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO EVC HEMORRAGICO EN EL HGR No.1
Patrocinador externo (si aplica):	No aplica
Lugar y fecha:	HGR No.1 MORELIA MICHOACAN
Número de registro:	PENDIENTE
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Las alteraciones del electrocardiograma (ECG) son un hecho relativamente frecuente en pacientes con hemorragia subaracnoidea (HSA), y se han descrito hasta en el 70-80% de los casos.</p> <p>El electrocardiograma es un estudio paraclínico de bajo y no invasivo que nos permite evaluar a través de los cambios que se presentan si se encuentra lesión miocárdica relacionada con la EVC de tipo hemorrágico.</p> <p>Objetivo: Determinar la utilidad del electrocardiograma como valor pronostico en pacientes con diagnóstico de EVC hemorrágico en el HGR No.1</p>
Procedimientos:	<p>El procedimiento que se realizara será la toma de un electrocardiograma el cual es un método no invasivo</p> <p>Los principios éticos de respeto, beneficencia y justicia se cumplirán mediante identificación de la investigación</p>
Posibles riesgos y molestias:	<p>El electrocardiograma es un método no invasivo, los riesgos son propiamente de la enfermedad propiamente, los cuales pueden ser alteraciones del habla, alteraciones psicomotricidad e incluso la muerte</p>
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	<p>Mejoría clínica, diagnostico precoz de posibles complicaciones.</p>
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	<p>El paciente será informado así como el familiar responsable de los hallazgos encontrados en los estudios realizados y su relación.</p>
Participación o retiro:	<p>El paciente puede retirarse del estudio, sin ser afectada la atención médica.</p>
Privacidad y confidencialidad:	<p>Se aplicaran los principios éticos para las investigaciones en seres humanos contemplados en la declaración de Helsinki, en su artículo 21 ya que se respetará su integridad, su intimidad y la confidencialidad de la información del paciente</p>

En caso de colección de material biológico (si aplica):

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

No autoriza que se tome la muestra.

Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.

Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):

Beneficios al término del estudio:

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador Responsable:

Dr. Camacho Lupian Arnulfo

Colaboradores:

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del sujeto

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio

Clave: 2810-009-013





HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Edad		Sexo	
ESTADOS COMORBIDOS		SI	NO
Hipertensión arterial			
Diabetes Mellitus			
Enfermedad Cardíaca			
Dislipidemias			
Obesidad			
Tabaquismo			
Alcoholismo			
TIPO DE ENFERMEDAD CEREBROVASCULAR			
		Hemorrágico	
Medición de intervalo QT			
Normal 350 a 480 milisegundos		Prolongado >480 milisegundos	
¿Falleció el paciente?		SI	NO

Bibliografía:

1. Adams HP, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for health care professionals. From a special writing group of the stroke council, American heart association. *Stroke* 2010; 25; 1901 -14.
2. Freiberg WM, et al. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. From the Ad Hoc committee on guidelines for the management of transient ischemic attacks of the stroke council of the American Heart Association. *Stroke*, 2011; 25: 1320 -35.
3. Dyken ML et al. Cooperative study of hospital frequency and character of transient ischemic attacks. Background, organization, and clinical survey. *JAMA*, 2012; 237: 882 - 6.
4. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke PA Stroke Study Group. Tissue Plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2009, 333:1581-1587.
5. Donnan GA. Investigation of patients with stroke and transient ischemic attacks. *Lancet*.2011; 339: 473 - 447.
6. Johnston SC, Kevin S, Gress DR. The burden, trends, and demographics of mortality from subarachnoid hemorrhage. *Neurology*. 2013;50:1413-8.
7. Solenski N, kassell NF. Medical complications of aneurismal subarachnoid hemorrhage: a report of multicenter, Cooperative Aneurysmal Study. *Crit Care Med*. 2008; 23:1007-17.
8. Miranda TJ, Yáñez MR. Hemorragia subaracnoidea en el servicio de Urgencias. 2010; *Rev Fac Med UNAM*; 53(1): 1-5.
9. Solenski N, Kassel NF. Medical complications of aneurismal subarachnoid hemorrhage: a report of multicenter, Cooperative Aneurysmal Study. *Crit Care Med*. 2009; 23:1007-17.
10. Di Pascuale G, Pinelli G, Andreoli A, et al. Holter detection of cardiac arrhythmias in intracranial subarachnoid hemorrhage. *Am J Cardiol*. 2008; 59:596-600.
11. Vaisrub S. Brain and heart: The autonomic connection. *JAMA*. 2009; 234:959-60.
12. Lacy PS, Earle AM. A correlation between multiple unit activity in the hypothalamus and electrocardiographic change during a subarachnoid hemorrhage. *Brain Res*. 2012; 373:146-52.
13. Doshi R, Neil-Dwyer G. Hypothalamic and myocardial lesions after subarachnoid hemorrhage. *J Neuro Neurosurgeon Psychiatry*. 2011; 40:821-6.

14. Brouwers PJ, Westenberg HG, Van Gijn J. Noradrenaline concentrations and electrocardiographic abnormalities after aneurismal subarachnoid hemorrhage. *J Neurol Neurosurg psychiatry*. 2011; 58:614-7.
15. Svigelj V, Grand A, Kiauta T. Heart rate variability, norepinephrine and ECG changes in subarachnoid hemorrhage patients. *Acta Neurol Scand*. 2009; 94:120-6.
16. Parek HN, Venkatesh B, Cross D. Cardiac troponin I predicts myocardial dysfunction in aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 36:1328-35.
17. Pollack C, Cusec B, Parker S, et al. Left ventricular wall motion abnormalities in subarachnoid hemorrhage: an echocardiography study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 12:600-5.
18. Szabo M, Crosby G, Hurford W, et al. Myocardial perfusion following acute subarachnoid hemorrhage in patients with an abnormal electrocardiogram. *Anesth Analg*. 2011; 76: 253-8.
19. Crouch MA, Limon L, Cassano AT. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. *Pharmacotherapy*. 2010; 23: 881-908.
20. Fermini B, Fossa AA. The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2009; 2 (6): 439-47.

